



ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХСН

МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ?

Инспра® – первый и единственный селективный блокатор рецепторов альдостерона в России^{1,2}:

- Улучшает прогноз выживаемости
- Снижает риск смертности
- Уменьшает возможную частоту госпитализаций

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®

Инспра (эпренон) обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека – в отличие от глюкокортикоидов, прогестероновых и андрогенных рецепторов – и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению: Инфаркт миокарда: как компонент стандартной терапии, с целью снижения общей смертности, внезапной сердечной смерти и уменьшения повторных госпитализаций у больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса < 40%) в остром периоде и клинические признаки сердечной недостаточности в том числе прехватывающей и хронической. Хроническая сердечная недостаточность: как компонент стандартной терапии со II функционального класса по классификации NYHA хронической сердечной недостаточности в сочетании с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, уменьшения числа госпитализаций, связанных с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, идиосинкритической фракции выброса левого желудочка (< 35%).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к эпренону или другим компонентам препарата; клинически значимая гиперкалиемия; судорожные явления в свертывающей крови в начале лечения более 50 ммоль/л, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (КФ < 30 мл/мин у пациентов с ХСН со II ФК по классификации NYHA, также как почечная недостаточность более 9 баллов по классификации Chads₂-VASc), одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или сильных ингибиторов коарбоната CYP3A4, например итра-

коназола, флуконазола, ритонавира, нефопина, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» в полной инструкции по применению), органические фосфатные заболевания, тахикард, непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Опыт применения препарата у детей в возрасте до 18 лет отсутствует, его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.

С осторожностью: Сахарный диабет 2-го типа и микроальбуминурия; одновременное применение эпренона и ингибиторов АПФ или ангиотензивных рецепторов ангиотензина II; препараты, содержащих литий; цис-клопридин или тирализид; дислипидия и варфарин в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Способ применения и дозы: Независимо от приема пищи. Стартовая доза – 25 мг один раз в сутки, титрация в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эпренона у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат – в зависимости от его важности для матери.

Побочное действие: Общечастота нежелательных явлений при применении препарата «Инспра» была сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группе плацебо. Наиболее частые нежелательные явления: гиперкалиемия, головные боли, головокружение, отек конечностей, тахикард, нарушение функции почек.

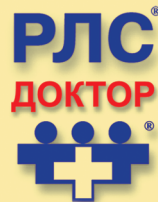
Форма выпуска: Таблетки, покрытые оболочкой, 25 или 50 мг по 14 таблеток в блистере, по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

ИНСПРА®
эпленон

снижает риск, сохраняет жизнь!

Как компонент стандартной терапии у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью (ФВЛЖ < 40%) или хронической сердечной недостаточностью (NYHA II, ФВЛЖ < 35%)

кардиология
и ангиология



КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®



ДОКТОР

2014
18

Эликвис® – единственный антикоагулянт, который превосходит варфарин по трем ключевым показателям:

- ✓ Снижение риска инсульта/системной эмболии*
- ✓ Профиль безопасности – уменьшение риска развития больших кровотечений*
- ✓ Снижение общей смертности*
- + Не требует контроля МНО**



ЕДИНСТВЕННЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ ВСЕ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННОЕ

Bristol-Myers Squibb Pfizer
Объединяя опыт, расширяем возможности

ЭЛИКВИС®
апиксабан

* По сравнению с варфарином. ** По сравнению с варфарином. * По сравнению с варфарином. ** По сравнению с варфарином. * По сравнению с варфарином. ** По сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер», Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00

НОРВАСК®

АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ

Оптимален для стартовой и комбинированной терапии артериальной гипертензии²

Норваск® – краткая инструкция по медицинскому применению

НОРВАСК® (амлодипина бесилат) – блокатор кальциевых каналов. **Фармакологическое действие:** препарат дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, ингибитор трансмембранного притока кальция внутрь клеток гладкомышечных сосудов и сердца. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Способы применения и дозы:** амлодипина бесилат (таблетки) принимают как в виде моно-, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. **Противопоказания:** острая сердечная недостаточность, выраженная брадикардия, а также все возможные нарушения проводимости и ритма сердца. **Взаимодействие с другими препаратами:** усиливает действие диуретиков, а также вазодилаторов, гипотензивных, седативных и спазмолитических препаратов. **С осторожностью:** применяют у пациентов с печеночной недостаточностью, при легкой сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклерозе сосудов, острым инфарктом миокарда в течение 1 мес после, в анамнезе до 18 лет, гиперлипидемией и гиперлипидемическим состоянием. **Нарушения для приема:** препарат не назначают в сочетании с сильными ингибиторами кардиальной функции (с осторожностью не назначают). **Беременность и лактация:** препарат не назначают в период беременности, кормления грудью и лактации, когда польза для матери пре-

вышает риск для плода и новорожденного. **Способ применения и дозы:** препарат принимают один раз в сутки, независимо от приема пищи. Скорректировать дозу можно, начиная с 5 мг. **Побочные действия:** при приеме Норваска наиболее частыми являются головная боль, отеки лодыжек и стоп, головокружение, ощущение жара и приливов крови к лицу, тахикардия, головная боль. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки по 5 и 10 мг. По 10 и 14 таблеток в картонной упаковке, упакованной из ПВХ-фольги по 10 таблеток и из ПВХ-фольги по 14 таблеток, а также по 10 и 14 таблеток в блистерах, упакованных в картонной коробке. **Содержание информации в инструкции по медицинскому применению:** Инструкция по медицинскому применению препарата Норваск®, картонная коробка Норваск® по 10 и 14 таблеток, блистеры по 10 и 14 таблеток, инструкция по медицинскому применению, Норваск® – дистрибуционная марка, картонная коробка Норваск® 5 мг, картонная коробка Норваск® 10 мг, картонная коробка Норваск® 14 мг.

Список литературы:
1. Ривин И.С. Ривин И.С.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Норваск®, картонная коробка Норваск® по 10 и 14 таблеток, блистеры по 10 и 14 таблеток, инструкция по медицинскому применению, Норваск® – дистрибуционная марка, картонная коробка Норваск® 5 мг, картонная коробка Норваск® 10 мг, картонная коробка Норваск® 14 мг.

Представительство Картиякс – «Файрер» ЗНТ, С.П. Картиякс (СНП)
Росси, 125037 Москва, Промышленный пр., д. 30, 4-й этаж (Москва) (Москва) (Москва)
Тел.: +7 (495) 207 50 00. Факс: +7 (495) 207 51 00



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8–11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

• лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены • гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов • фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология



Организатор:

МОСКВА РОССИЯ
ЕВРОЭКСПО

VIENNA AUSTRIA
EUROEXPO
Exhibitions and Congress Development GmbH

www.aptekaexpo.ru

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®



ДОКТОР

КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ

2014
18

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2014

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;

М.А. Комогорцева, зав. отделом информации;

Д.Ю. Малыгин, зав. отделом программного обеспечения;

Н.Д. Чекалина, к.м.н.; в.н.с.

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 апитерпии 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. Середини**, 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. Хантов**, 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. Юшук**, 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. — 18-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского. — М.: ВЕДАНТА, 2014. — 720 с.**

УДК 615.2/.3(035)

ISSN 1680-3124

ББК 52.81я2

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, 2014.

© РЛС-ПАТЕНТ, 2014. 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	9
Производители лекарственных средств	11
Перечень лекарственных средств	20
Указатель синонимов	33
Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10	42
Глава 2. Описания лекарственных средств	51
Глава 3. Научно-информационные материалы	698
Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие антикоагулянтов)	698
Изменения артериального давления (НЛР)	701
Литература	714



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 18 лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Кардиология 2014** относится к новому поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. Удобный карманный формат, полноцветная печать и, самое главное, возможности для произведения рациональной альтернативной замены, на наш взгляд, позволяют 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 2014** 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**), 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 производства 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 2014** снабжен разделами Производители лекарственных средств, Нозологический указатель, списками сокращений и условных обозначений.

Несмотря на то что сотни 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 тромбoplastиновое время
БАД — биологически активная добавка
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — бацилла Кальметта — Гере́на (Bacille de Calmette et de Guérin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриа́ртериально
в/в — внутривенно
в/к — внутрико́жно
в/м — внутримышечно
ВГД — внутриглазное давление
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирусиндуцированная папиллома
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГК = ГКС — глюкокортикоиды = глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
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 Pharmacological)
ЕД ЕФ — единица действия по Европейской фармакопее
ЕИК — единица инактивации кининогенонов
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
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КПД — коэффициент полезного действия
КФК — креатинфосфокиназа
КСС — кислотнo-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
ЛД₅₀ — средняя летальная доза
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЕ — липаземическая единица
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
м² — метр квадратный
м³ — метр кубический
МАО — моноаминоксидаза
мг — миллиграмм
мг% — миллиграмм-процент
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
мм² — миллиметр квадратный
мм³ — миллиметр кубический
ммоль — миллимоль
МНН — международное непатентованное наименование
МНО — международное нормализованное отношение
МПК — минимальная подавляющая концентрация (син. минимальная бактериостатическая концентрация)
МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэв — миллиэлектронвольт
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
осмоль/кг — осмоляльность

осмоль/л — осмолярность
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
ПСА — простатспецифический антиген
ПУВА-терапия — общая/локальная фотохимиотерапия
ПФОС — перфторанорганические соединения
ПЭ — полиэтилен
ПЭВД — полиэтилен высокого давления
ПЭВП — полиэтилен высокой плотности
ПЭНД — полиэтилен низкого давления
ПЭНП — полиэтилен низкой плотности
ПЭТ — полиэтилентерефталат
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
РТГА — реакция торможения гематглютинации
с — секунда
с. — страница
сАД — систолическое артериальное давление
САКАП — сополимер акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита
СИОЗН — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
см — сантиметр
см. — смотри
см² — сантиметр квадратный
см³ — 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

УВЧ — ультравысокие частоты

уд./мин — удар в минуту

УДФ-ГТ — уридин-5-дифосфат глюкогнозилтрансфераза

УЕ — условная единица

УЗИ — ультразвуковое исследование

УФ — ультрафиолетовое

ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты

ФДЭ — фосфодиэстераза

ФНО — фактор некроза опухоли

ФС — фармакопейная статья

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХГ — хорионический гонадотропин

ХЕ — хлебная единица

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

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, электроэнцефалограмма

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

C_{max} — максимальная концентрация

C_{min} — минимальная концентрация

C_{ss} — равновесная концентрация

Cl — клиренс

CYP1A1/2 — изофермент цитохрома P450

CYP1A2 — изофермент цитохрома P450

CYP2A6 — изофермент цитохрома P450

CYP2C — изофермент цитохрома P450

CYP2C19 — изофермент цитохрома P450

CYP2C8 — изофермент цитохрома P450

CYP2C9 — изофермент цитохрома P450

CYP2D6 — изофермент цитохрома P450

CYP2D9 — изофермент цитохрома P450

CYP3A4 — изофермент цитохрома P450

CYP3A5 — изофермент цитохрома P450

CYP450 — система ферментов цитохрома P450

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

T_{1/2} — период полувыведения

T_{max} — время достижения максимальной концентрации (C_{max})

Tx — тромбоксан

USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США

USP — Фармакопея США

V_d — объем распределения

V_{ss} — объем распределения в равновесном состоянии

WPW-синдром — синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта

Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови

$^{\circ}\text{C}$ — градус Цельсия

‰ — промилле

* — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС

5-HT — серотонин

✱ — препарат безрецептурного отпуска

БАД — средство, зарегистрированное как БАД



— 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 внутриаириартериального 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

Плоды целыи. — плоды цельные

пор. д/наружн. прим. — порошок для наружного применения

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

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 д/местн. и наружн. прим. — раствор для местного и наружного применения

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

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

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

р-р для в/в и внутривузырн. введ. — раствор для внутривенного и внутривузырного введения

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

р-р для в/в и парабубльб. введ. — раствор для приготовления раствора для внутривенного и парабубльбарного введения

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

р-р для в/сосуд. введ. — раствор для внутрисосудистого 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 доз. — спрей дозированный

спрей подъязычн. доз. — спрей подъязычный дозированный

Табл. — таблетки

табл. д/рассас. — таблетки для рассасывания

табл. дисперг. — таблетки диспергируемые

табл. дисперг. в полости рта — таблетки, диспергируемые в полости рта

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 кишечнорастворимой оболочкой

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

Цветки-пор. — цветки-порошок

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

эмульс. д/инф. — эмульсия для инфузий

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.



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.). 132, 584



150 Years
Science For A Better Life

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 лекарственных средств и товаров для здравоохранения. Штаб-квартира компании находится в Леверкузене (Lever-

kusen), Германия. Деятельность субконцерна сосредоточена в таких областях как «Фармацевтика», «Препараты безрецептурного отпуска», «Диагностическая и интервенционная радиология», «Лечение и экспресс-диагностика диабета» и «Здоровье животных».

Цель Bayer HealthCare — создавать и производить инновационные препараты, способствующие улучшению состояния здоровья людей и животных во всем мире. Препараты Bayer HealthCare улучшают здоровье и качество жизни, помогая диагностировать, предупреждать и лечить заболевания

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.) 109, 120
ВЕНТАВИС (р-р д/ингал.) ... 156, 242
КСАРЕЛТО®
(табл. п.п.о., 10 мг) 369, 558
КСАРЕЛТО®
(табл. п.п.о., 15 мг, 20 мг) 369, 558



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

КЛОПИДЕКС®
(табл. п.п.о.) 270, 275

Биотики МНПК (Россия)

ЭЛТАЦИН®
(табл. подъязычн.) 178, 667



Bristol-Myers Squibb

Бристол-Майерс Сквибб

В России:

115114, Москва,
ул. Земляной вал, 9, этаж 9
Бизнес-Центр «СитиДЕЛ»
тел.: (495) 755-92-67
факс: (495) 755-92-62

ЭЛИКВИС®
(табл. п.п.о.) 657, 75



VALENTA

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.) 106, 216



ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

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.) 197, 555
ТРИМЕКТАЛ® МВ (табл. с
модиф. высвоб. п.п.о.) 597, 599



ГЕДЕОН РИХТЕР

Гедеон Рихтер (Венгрия)

Н-1103, Венгрия, Будапешт,
ул. Дьемрей 19-21
тел.: (361) 431-40-00
факс: (361) 260-66-50

В России:

119049, Москва, 4-й Добрынинский
пер., 8
тел.: (495) 987-15-55
факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru
www.g-richter.ru

БИДОП® (табл.) 121, 132
ВЕРОШПИРОН
(капс.; табл.) 163, 577

ДИРОТОН® (табл.) 206, 383
 ДУПЛЕКОР® (табл. п.п.о.) 61, 216
 КО-ДИРОТОН (табл.) 275, 383
 МЕРТЕНИЛ® (табл. п.п.о.) 425, 558
 НОРМОДИПИН® (табл.) 61, 486
 НОРТИВАН® (табл. п.п.о.) 145, 489
 ПАНАНГИН (конц. для р-ра
 д/инф.; табл. п.п.о.) 250, 494, 496

ПРЕДИЗИН® (табл. п.п.о.
 пролонг.) 516, 599
 ЭКВАТОР® (табл.) 61, 646



Канонфарма продакшн ЗАО (Россия)

107014, Москва, ул. Бабаевская, 6
 тел.: (495) 797-99-54
 факс: (495) 797-96-63
 www.canonpharma.ru

Производство: 141100, г. Щелково, Московская обл., ул. Заречная, 105

АНГИАКАНД (табл.) 68, 251
 АРИТЕЛ® (табл. п.п.о.) 80, 132
 АРИТЕЛ® КОР
 (табл. п.п.о.) 87, 132
 АРИТЕЛ® ПЛЮС (табл.
 п.п.о.) 94, 132
 ДЕПРЕНОРМ® МВ (табл.
 п.п.о. пролонг.) 192, 599
 КАРДИАСК® (табл. п.о. рас-
 твор./кишечн.) 120, 251
 ФОЗИНАП (табл.) 604, 609

Krewel
 Meuselbach

Кревель Мойзельбах ГмбХ (Германия)

Krewelstrasse 2, D-53783 Eitorf

В России:

125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ям-
 ская, 25, стр. 1, этаж 5
 тел.: (499) 250-30-00

ВАЛОКОРДИН® (капли для
 приема внутрь) 142, 601



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.) 61, 555
 АТОРИС® (табл. п.п.о.) 116
 ВАЛЬСАКОР® (табл. п.п.о.) 145
 ДАЛЬНЕВА (табл.) 61, 181
 ЗИЛТ® (табл. п.п.о.) 230, 275
 КО-ПЕРИНЕВА® (табл.) 242, 280
 ЛОРИСТА® (табл. п.п.о.) 406
 ЛОРИСТА® Н 100
 (табл. п.п.о.) 171, 410
 НИПЕРТЕН (табл. п.п.о.) 132, 434
 ПЕРИНЕВА® (табл.) 498
 РОКСЕРА® (табл. п.п.о.) 558, 565
 ЭНАП® (табл.) 668



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 фран-

цузская 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 (ивабра-

дин); 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 (фенстирид)

Неврология и психиатрия:

Вальдоксан (агомелатин 25 мг); Проноран (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 «Надеждающей 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 контрол.рлр. высвоб. п.п.о.) 100, 242
КОРАКСАН® (табл. п.п.о.) 235, 328
НОЛИПРЕЛ® А
 (табл. п.п.о.) 242, 444
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ
 (табл. п.п.о.) 242, 456
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ
 (табл. п.п.о.) 242, 468

ПРЕДУКТАЛ® МВ (табл. с модиф. высвоб. п.п.о.) 518, 599
ПРЕСТАНС (табл.) 61, 520
ПРЕСТАРИУМ® А (табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о.) 498, 532
ПРОНОРАН® (табл. с контро-лir. высвоб. п.о.) 507, 552

Московская фармацевтическая фабрика (Россия)

ВАЛОСЕРДИН® (капли для приема внутрь) 144



МСД Фармасьютикалс ООО (Россия)

Россия, 115093, Москва,
 ул. Павловская, 7, стр. 1
 тел.: +7 (495) 916-71-00
 факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com

АМЗААР (табл. п.п.о.) 52, 61
ГИЗААР® ФОРТЕ (табл. п.п.о.) 171, 406
КОЗААР (табл. п.п.о.) 291, 406



Мукоc 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. рас-твор./кишечн.) 167
ФЛОГЭНЗИМ (табл. п.о. рас-твор./кишечн.) 601

NU SKIN® | **PHARMANEX®**
 NU SKIN ENTERPRISES RS

Нью Скин Энтерпрайзес (США)

В России:

119049, Москва,
 ул. Шаболовка, 10, корп. 2
 тел.: +7(495) 967-19-84
 факс: +7(495) 967-19-94
<http://www.nuskin.com/ru>
<http://www.pharmanex.com/ru>

ФАРМАНЕКС МАРИН ОМЕГА (капс.) 601



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.) 51, 584
ВАЗОМАГ (капс.; р-р д/ин.) 137, 425
ЭТАЦИЗИН (табл. п.о.) 216, 694

ПИК-ФАРМА (Россия)

ДИБИКОР® (табл.)	196, 577
КОРДИНИК (табл.)	347, 434

**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

ИНСПРА® (табл. п.о.)	242, 692
ЛИПРИМАР® (табл. п.п.о.)	116, 383
НОРВАСК® (табл.)	61, 480
ЭЛИКВИС® (табл. п.п.о.)	75, 657

**RECORDATI****Рекордати Ирландия Лтд
(Ирландия)****В России: ООО «Русфик»**

123610, Москва, Краснопресненская
наб., 12, оф. 747
тел.: (495) 258-20-06

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ

(табл. п.п.о.)	227, 383
КОРИПРЕН® (табл. п.п.о.)	349, 383

**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. п.п.о.)	75, 250
КЛЕКСАН® (р-р д/ин.)	261, 692
КОПЛАВИКС® (табл. п.п.о.)	121, 318
КОРДАРОН® (р-р для в/в введ.; табл.)	60, 336
МАГНЕ В ₆ ® (р-р для приема внутри; табл. п.о.)	415
МАГНЕ В ₆ ® ФОРТЕ (табл. п.п.о.)	418
ПЛАВИКС® (табл. п.п.о.)	275, 507

**Северная звезда
(Россия)**

ТРИДУКАРД® (табл. с мо- диф. высвоб. п.п.о.)	596, 599
---	----------

**Сибирский центр фармакологии
и биотехнологии (Россия)**

ТРОМБОВАЗИМ® (лиоф. д/р-ра д/инф.)	599
---------------------------------------	-----

**Сотекс ФармФирма (Россия)**

Россия, 115201, Москва

Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7

тел.: +7(495) 231-15-12

факс: +7(495) 231-15-09

АНГИОЗИЛ® РЕТАРД (табл. п.о. пролонг.)	73, 599
ИДРИНОЛ® (р-р для в/в и парабулб. введ.)	235, 425
ЛИСТАБ® 75 (табл. п.п.о.)	275, 393
ЭНИКСУМ® (р-р д/ин.)	682, 692

**Такеда Фармасьютикалс****В России:**

Офис в Москве:

119048, Москва,

ул. Усачева, 2, стр. 1, Бизнес-Центр

«Фьюжн-Парк»

тел.: (495) 933-55-11(5226)

моб.: +7 916-757-92-32

www.nycomed.ru

БРИТОМАР (табл. пролонг.)	132, 584
ВАРФАРИН НИКОМЕД (табл.)	149
КАРДИОМАГНИЛ® (табл. п.п.о.)	121, 255
КОНКОР® (табл. п.п.о.)	132, 299
КОНКОР® АМ (табл.)	132, 305
КОНКОР® КОР (табл. п.п.о.)	132, 313
ЛОДОЗ (табл. п.о.)	132, 397
ЭБРАНТИЛ® (капс. пролонг.; р-р для в/в введ.)	601, 625

**Тева (Израиль)****В России:**

119049, Москва, ул. Шаболовка, 10,

корп. 2

Бизнес-Центр «Конкорд», сектор А,

эт. 3. сектор Б, эт. 8

тел.: (495) 644-22-34

факс: (495) 644-22-35/36

www.teva.ru

ДИУВЕР (табл.)	212, 584
ТЕВАСТОР® (табл. п.п.о.)	558, 577

**ФАРМАМЕД.РФ****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.)	140
ИЗАКАРДИН® (конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз.)	237, 242
НИТРОСПРИНТ (спрей подъязычн. доз.)	439, 441

**ФАРМАСОФТ**
энергия инноваций для здоровья**ФАРМАСОФТ (Россия)**

107120, Москва, ул. Автозаводская, 22

тел.: +7(495) 626-47-48

e-mail: pharماسoft@pharماسoft.ru

www.pharماسoft.ru

www.mexidol.ru

БАЛЕОКОР-Q10® (табл. жев.)	141, 600
МЕКСИДОЛ® (р-р для в/в и в/м введ.)	419, 697



**Шайер Фармасьютикал
Контракс 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.)	51, 555
----------------------------------	---------



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

STADA CIS — российский холдинг в составе международного концерна STADA Arzneimittel AG, одного из мировых лидеров среди производителей непатентованных лекарственных средств — дженериков.

На сегодняшний день продуктовый портфель STADA CIS включает более 150 наименований лекарственных средств различных АТС-классов и форм выпуска, произведенных ведущими российскими и международными фармкомпаниями —

НИЖФАРМ, МАКИЗ-Фарма, STADA AG, Нетофарм A.D и Grünenthal.

При формировании портфеля холдинг STADA CIS уделяет приоритетное внимание препаратам в таких социально значимых областях медицины, как кардиология, профилактика и лечение ВИЧ/СПИД, неврология, гинекология, урология и другие.

Все производственные площадки холдинга соответствуют международным стандартам GMP. Система менеджмента качества в окружающей среды сертифицированы по международным стандартам ИСО 9001:2008 и ИСО 14001:2004.

БИПРОЛ (табл. п.п.о.)	125, 132
КАРДИОНАТ (капс.; р-р д/ин.)	259, 425
ЭНЗИКС (табл./комплект)	242, 676
ЭНЗИКС ДУО (табл./комплект)	242, 676
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ (табл./комплект)	242, 676
ЭСЛИДИН® (капс.)	693



ЭГИС ОАО Фармацевтический завод (Венгрия)

H-1106 Budapest, Kereszturi ut 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

Век охраны здоровья

В 2013 году ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» празднует свой столет-

ний юбилей со дня своего основания. За эти годы продуктовый портфель компании был обновлен несколько раз, но одно никогда не менялось: обязательство «ЭГИС» в сфере исследований, разработки и производства высококачественных препаратов, направленное на охрану здоровья, качества и жизни.

«ЭГИС» встретил новое тысячелетие обширным обновлением: вместе с модернизацией своих производственных фабрик, компания вышла на новые рынки и терапевтические области, расширяя продуктовый портфель новыми препаратами и увеличивая инвестиции в инновации.

На заре второго столетия в истории компании начинается новая глава: она выходит на один из самых передовых и динамичных рынков в области медицины — рынок биотехнологических препаратов.

На передовой научных исследований и разработок

Фармацевтический завод «ЭГИС» накопил 80-летний опыт в области научных исследований и разработок. Ежегодно «ЭГИС» тратит 9% от объема продаж — это более 40 млн. евро — на научные исследования и разработки, став одной из самых активно инвестирующих компаний в научно-исследовательскую деятельность среды всех промышленных предприятий в Центральной и Восточной Европе.

Согласно результатам 2011/2012 финансового года, компания получила 2822 регистрационных свидетельства, из них 2501 — за рубежом и 321 — в Венгрии. Достойные результаты в области разработок лекарственных препаратов компании «ЭГИС» были признаны и удостоены 7 престижных наград за внедрение инноваций в течение последних двух десятилетий.

В 2012 году фармацевтический завод «ЭГИС» открыл новую фармацевтическую исследовательскую лабораторию и опытный завод, построенный по последнему слову техники, а также новые аналитические исследовательские лаборатории в Будапеште и Кёрменде. Цель компании заключается в постоянно расширяющемся ассортименте препаратов, которые обеспечивают современное лечение и спо-

собствуют улучшению качества жизни пациентов, а в результате создает все условия для долгой и здоровой жизни.

От молекул до мирового рынка

Деятельность компании охватывает все звенья производственно-сбытовой фармацевтической цепочки: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продаж и маркетинга. Это позволяет компании полностью контролировать качество своей продукции на протяжении срока годности и быть более чувствительными к изменениям в рыночных условиях.

В настоящее время ассортимент продукции «ЭГИС» насчитывает 531 препарат (различных форм и дозировок), которые относятся к 137 группам препаратов и содержат 119 видов активных ингредиентов. Компания «ЭГИС» имеет филиалы и представительства в 18 странах мира, продукция продается почти в 60 странах.

ГРАНДАКСИН® (табл.)	 178, 584
НИТРОМИНТ® (аэроз. подъязычн. доз.)	 439
РОЗУЛИП® (табл. п.п.о.)	 558
СЕТЕГИС® (табл.)	 573, 584
ХАРТИЛ® (табл.)	 555, 609
ХАРТИЛ-Д (табл.)	 171, 614
ЭГИЛОК® (табл.)	 434, 630
ЭГИЛОК® С (табл. п.п.о. пролонг.)	 434, 636
ЭГИТРОМБ (табл. п.п.о.)	 275, 643



ЭкоФармИнвест (Россия)

115088, Москва, ул. Угрешская, 2, стр. 145
 тел.: (495) 777-41-17
 факс: (495) 665-47-59
 e-mail: info@ephi.ru
 www.ephi.ru

МЕКСИКОР® (капс.; р-р для в/в и в/м введ.) 422, 697

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Кардиология 2014**.

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 2014** — 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**)

АГАПУРИН® СР: табл. п.п.о. пролонг. (*Пентоксифиллин**)

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

АДАЛАТ®: р-р д/инф. (*Нифедипин**)

АДАПТОЛ®: табл. (*Тетраметилтетраазибциклооктандион*) (*Олайнфарм*) 51, 584

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

АДЕНОЦИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ.

АККУЗИД®: табл. п.п.о. (*Гидрохлоротиазид* + Хинаприл**)

АККУПРО®: табл. п.п.о. (*Хинаприл**)

АКОРТА®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**, см. МЕРТЕНИЛ®, РОЗУЛИП®, РОКСЕРА®, ТЕВАСТОР®) 425, 558, 565, 577

АКРИДИЛОЛ®: табл. (*Карведилол**)

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

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

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

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

АЛАПАНИН®: табл. (*Лаллапаконитина гидробромид*)

АЛЬБАРЕЛ®: табл. (*Рилменидин**)

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

АЛЬДАКТОН®: табл. (*Спиронолактон**, см. ВЕРОШПИРОН) 163

АМЗААР®: табл. п.п.о. (*Амлодипин* + Лозартан**) (*МСД Фармасьютикалс ООО*) 52, 61

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

АМИОДАРОН®: р-р для в/в введ., табл. (*Амиодарон**, см. КОРДАРОН®) 336

АМИОКОРДИН®: табл. (*Амиодарон**, см. КОРДАРОН®) 336

АМЛОВАС®: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) 480, 486

АМЛОДИПАММА®: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) 480, 486

АМЛОДИПИН®: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) 480, 486

АМЛОДИПИН САНДОЗ®: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) 480, 486

АМЛОТОП®: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) 480, 486

АМОКСИКЛАВ®: пор. д/р-ра для в/в введ. (*Амоксициллин* + Клавулановая кислота**)

АМПРИЛАН®: табл. (*Рамиприл**) (*KRKA*) 61, 555

- АМПРИЛАН® НД:** табл. (*Гидрохлоротиазид* + Рамиприл**, см. ХАРТИЛ®-Д) 614
- АМПРИЛАН® НЛ:** табл. (*Гидрохлоротиазид* + Рамиприл**, см. ХАРТИЛ®-Д) 614
- АНАПРИЛИН:** табл. (*Пропранолол**)
- АНВИСТАТ®:** табл. п.п.о. (*Аторвастатин**, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 116, 383
- АНГИАКАНД:** табл. (*Кандесартан**) (*Канонфарма продакшн ЗАО*) 68, 251
- АНГИОВИТ®:** табл. п.о. (*Поливитамины*)
- АНГИОЗИЛ® РЕТАРД:** табл. п.о. пролонг. (*Триметазидин**) (*Со-текс ФармФирма*) 73, 599
- АНГИОКС®:** лиоф. д/р-ра для в/в введ. (*Бивалирудин**)
- АНГИОНОРМ®:** табл. п.о.
- АНГИОФЛОКС:** капсул., р-р для в/в и в/м введ. (*Сулодексид**)
- АНФИБРА:** р-р д/ин. (*Эноксапарин натрия**, см. КЛЕКСАН®, ЭНИКСУМ®) 261, 682
- АПРОВЕЛЬ®:** табл. п.п.о. (*Ирбесартан**) (*Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»*) 75, 250
- АПРОТЕКС:** лиоф. д/р-ра для в/в введ. (*Ап-ротинин**)
- АРАЛИИ НАСТОЙКА:** настойка (*Аралии маньчжурской корни*)
- АРИКСТРА:** р-р для п/к введ. (*Фондапаринукс натрия**)
- АРИТЕЛ®:** табл. п.п.о. (*Биспролол**) (*Канонфарма продакшн ЗАО*) 80, 132
- АРИТЕЛ® КОР:** табл. п.п.о. (*Биспролол**) (*Канонфарма продакшн ЗАО*) 87, 132
- АРИТЕЛ® ПЛЮС:** табл. п.п.о. (*Биспролол* + Гидрохлоротиазид**) (*Канонфарма продакшн ЗАО*) 94, 132
- АРИФОН®:** табл. п.п.о. (*Индапамид**)
- АРИФОН® РЕТАРД:** табл. с кон-тролир. высвоб. п.п.о. (*Индапамид**) (*Les Laboratoires Servier*) 100, 242
- АРТЕЗИН®:** табл. (*Доксасозин**) (*Валента Фармацевтика*) 106, 216
- АСКОРУТИН:** табл. (*Аскорбиновая кислота* + Рутозид*)
- АСПАРКАМ:** р-р для в/в введ., табл. (*Калия и магния аспарагинат*, см. ПАНАНГИН) 494
- АСПАРКАМ-ФАРМАК:** р-р для в/в введ. (*Калия и магния аспарагинат*, см. ПАНАНГИН) 494
- АСПИНАТ® КАРДИО:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Ацетилсалициловая кислота*, см. АСПИРИН® КАРДИО, КАРДИАСК®) 109, 251
- АСПИРИН® КАРДИО:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Ацетилсалициловая кислота*) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 109, 120
- АТАКАНД®:** табл. (*Кандесартан**, см. АНГИАКАНД) 68
- АТАКАНД® ПЛЮС:** табл. (*Гидрохлоротиазид* + Кандесартан**)
- АТЕНОЛОЛ:** табл. (*Атенолол**)
- АТЕНОЛОЛ КОМПОЗИТУМ САНДОЗ®:** табл. п.о. (*Атенолол* + Хлорталидон**)
- АТЕРОКЛЕФИТ®:** экстр. жидк. для приема внутрь
- АТОМАКС®:** табл. п.о., табл. п.п.о. (*Аторвастатин**, см. ЛИПРИМАР®) 383
- АТОРВАСТАТИН:** табл. п.п.о. (*Аторвастатин**, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 116, 383
- АТОРВАСТАТИН-ОВЛ:** табл. п.п.о. (*Аторвастатин**, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 116, 383
- АТОРВАСТАТИН-ТЕВА:** табл. п.п.о. (*Аторвастатин**, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 116, 383
- АТОРИС®:** табл. п.п.о. (*Аторвастатин**) (*KRKA*) 116
- АТРОПИН:** р-р д/ин. (*Атропин*)



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

Занидип®
лерканидипин

АУТМЕНТИН®: пор. д/р-ра для в/в введ. (Амоксицилин* + Клавулановая кислота*)

АФИНИТОР®: табл. дисперг. (Эверолимус*)

АЦЕКАРДОЛ: табл. п.о. рас-
твор./кишечн. (Ацетилсалицило-
вая кислота, см. АСПИРИН®
КАРДИО, КАРДИАСК®) 109, 251

БАРБОВАЛ®: капли для приема внутрь

БЕНФОГАММА® 150: драже, табл. п.о. (Бен-
фотиамин*)

БЕРЛИПРИЛ® 10: табл. (Энала-
прил*, см. ЭНАП®) 668

БЕРЛИПРИЛ® 20: табл. (Энала-
прил*, см. ЭНАП®) 668

БЕРЛИПРИЛ® 5: табл. (Энала-
прил*, см. ЭНАП®) 668

БЕТАЛОК®: р-р для в/в введ., табл. (Метоп-
ролол*)

БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. про-
лонг. (Метопролол*, см.
ЭГИЛОК® С) 636

БИДОП®: табл. (Бисопролол*)
(Gedeon Richter) 121, 132

БИНЕЛОЛ®: табл. (Небиволол*)

БИОЛ®: табл. п.п.о. (Бисопролол*,
см. АРИТЕЛ®, АРИТЕЛ® КОР,
БИПРОЛ, КОНКОР®, КОНКОР®
КОР, НИПЕРТЕН) 80, 87, 125,
299, 313,
434

БИПРОЛ: табл. п.п.о. (Бисопро-
лол*) (STADA CIS) 125, 132

БИСОГАММА®: табл. п.п.о. (Бисо-
пролол*, см. АРИТЕЛ®, АРИТЕЛ®
КОР, БИПРОЛ, КОНКОР®,
КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) .. 80, 87, 125,
299, 313,
434

БИСОПРОЛОЛ: табл. п.п.о. (Би-
сопролол*, см. АРИТЕЛ®,
АРИТЕЛ® КОР, БИПРОЛ,
КОНКОР®, КОНКОР® КОР,
НИПЕРТЕН) 80, 87, 125,
299, 313,
434

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

БЛОКТРАН®: табл. п.о., табл. п.п.о.
(Лозартан*, см. КОЗААР) 291

БОЯРЫШНИК: табл. д/рассас. (Боярышни-
ка плоды)

БОЯРЫШНИКА НАСТОЙКА: настойка
(Боярышника плоды)

БОЯРЫШНИКА ЦВЕТКИ: цветки-пор.
(Боярышника цветки)

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

БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. (Тикагрелор*)

БРИТОМАР: табл. пролонг. (То-
расемид*) (Takeda Pharmaceuticals
Limited Liability Company) 132, 584

ВАЗИЛИП®: табл. п.о., табл. п.п.о. (Симва-
статин*)

ВАЗОКАРДИН: табл. (Метопро-
лол*, см. ЭГИЛОК®) 630

ВАЗОКЕТ®: табл. (Диосмин*)

ВАЗОМАГ: капс., р-р д/ин. (Мель-
доний*) (Олайнфарм) 137, 425

ВАЗОНИТ®: р-р д/ин., табл. п.п.о. пролонг.
(Пентоксифиллин*)

ВАЗОТЕНЗ Н: табл. п.о. (Лозартан* + Гид-
рохлоротиазид*)

ВАЗОТЕНЗ®: табл. п.о. (Лозар-
тан*, см. КОЗААР) 291

ВАЛЕМИДИН®: капли для приема
внутри спирт. (Фармамед ООО) 140

ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. (Уби-
декаренон*) (ФАРМАСОФТ) 141, 600

ВАЛЕРИАНА: табл. п.о. (Валерианы лекар-
ственной корневища с корнями)

ВАЛЕРИАНЫ НАСТОЙКА: настойка (Вале-
рианы лекарственной корневища с корнями)

ВАЛЕРИАНЫ ЭКСТРАКТ: табл. п.о. (Вале-
рианы лекарственной корневища с корнями)

ВАЛЗ: табл. п.п.о. (Валсартан*, см.
ВАЛЬСАКОР®, НОРТИВАН®) ... 145, 489

ВАЛЗ Н: табл. п.п.о. (Валсартан* + Гидро-
хлоротиазид*)

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

ВАЛИДОЛ С ГЛЮКОЗОЙ: табл. подъя-
зычн. (Левоментола раствор в ментил изо-
валерате)

ВАЛОКОРДИН®: капли для прие-
ма внутри (Фенобарбитал +
Этилбромизовалерианат + Мят-
ное масло + Хмелевое масло)
(Krewel Meuselbach GmbH) 142, 601

ВАЛОКОРМИД: капли для приема внутри
(Белладонны настойка + Валерианы лекар-
ственной корневищ с корнями настойка +
Ландыша травы настойка + Натрия бро-
мид + [Рацементол])

ВАЛОСЕРДИН®: капли для прие-
ма внутри (Московская фармацев-
тическая фабрика) 144

ВАЛСАРТАН: табл. п.п.о. (Вал-
сартан*, см. ВАЛЬСАКОР®,
НОРТИВАН®) 145, 489

ВАЛСАФОРС: табл. п.о. (Валсартан*)

ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. (Вал-
сартан*) (KRKA) 145

ВАЛЬСАКОР® N160: табл. п.п.о. (Валсар-
тан* + Гидрохлоротиазид*)

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

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

ВАРФАРЕКС®: табл. (*Варфарин**, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД) ... 149

ВАРФАРИН: табл. (*Варфарин**, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД) ... 149

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. (*Варфарин**) (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*) ... 149

ВЕНТАВИС: р-р д/ингал. (*Илопрост**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) ... 156, 242

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

ВЕРО-АМЛОДИПИН: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) ... 480, 486

ВЕРО-АТЕНОЛОЛ: табл. (*Атенолол**)

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

ВЕРО-КАПТОПРИЛ: табл. (*Каптоприл**)

ВЕРО-СПИРОНОЛАКТОН: табл. (*Спиронолактон**, см. ВЕРОШПИРОН) ... 163

ВЕРО-ТРИМЕТАЗИДИН: табл. п.о. (*Триметазидин**, см. ПРЕДИЗИН®) ... 516

ВЕРОГАЛИД ЕР 240: табл. п.о. пролонг. (*Верапамил**)

ВЕРОШПИРОН: капс., табл. (*Спиронолактон**) (*Gedeon Richter*) ... 163, 577

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф: капс., р-р для в/в и в/м введ. (*Сулодексид**)

ВИЗИПАК®: р-р для в/сосуд. введ. (*Йодиксанол**)

ВИСКАЛДИКС: табл. (*Клопамид* + Пиндолол**)

ВИСКЕН®: табл. (*Пиндолол**)

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. рас-твор./кишечн. (*Mucos Pharma GmbH & Co, KG*) ... 167

ВОЛОВЕН: р-р д/инф. (*Гидроксиэтилкрахмал*)

ГЕЛОПАЗМА БАЛАНС: р-р д/инф. (*Желатин*)

ГЕЛОФУЗИН: р-р д/инф. (*Желатин*)

ГЕПАРИН: р-р д/ин. (*Гепарин натрия**)

ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛ-ЭСКОМ: р-р д/инф. (*Гидроксиэтилкрахмал*)

ГИДРОХЛОРИАЗИД: табл. (*Гидрохлоротиазид**)

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

ГИЗААР® ФОРТЕ: табл. п.п.о. (*Лозартан* + Гидрохлоротиазид**) (*МСД Фармасытикалс ООО*) ... 171, 406

ГИПОКСЕН®: капс. (*Полигидроксифенилентисульфат натрия*)

ГИПОТИАЗИД®: табл. (*Гидрохлоротиазид**)

ГОДАСАЛ: табл. (*Ацетилсалициловая кислота + Глицин**)

ГОРЧИЧНИК: пластина (*Горчичники*)

ГОРЧИЧНИК-ПАКЕТ: пор. д/наружн. прим. (*Горчичники*)

ГОРЧИЧНИК-ПАКЕТ С ЭВКАЛИПТОВЫМ МАСЛОМ: пор. д/наружн. прим. (*Горчичники*)

ГОРЧИЧНИК-ПАКЕТ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ: пор. д/наружн. прим. (*Горчичники*)

ГРАНДАКСИН®: табл. (*Тофизопам**) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) ... 178, 584

ДАЛЬНЕВА: табл. (*Амлодипин* + Периндоприл**) (*KRKA*) ... 61, 181

ДАПРИЛ®: табл. (*Лизиноприл**, см. ДИРОТОН®) ... 206

ДЕКСТРАН 70: р-р д/инф. (*Декстран** [*ср. мол. масса 64000-76000*])

ДЕПРЕНОРМ® МВ: табл. п.п.о. пролонг. (*Триметазидин**) (*Канонфарма продакшн ЗАО*) ... 192, 193, 599

ДЕРИНАТ®: р-р д/местн. и наружн. прим., р-р для в/м введ. (*Натрия дезоксирибонуклеат*)

ДЕТРОМБ®: табл. п.п.о. (*Клопидогрел**, см. ЗИЛТ®)

Новая комбинация для лечения АГ

КОРИПРЕН®
эналаприла малеат/перканидипина гидрохлорид

Активная Система Защиты

АСЗ

www.rusfic.ru

RECORDATI

КЛОПИДЕКС®, ЛИСТАБ® 75,
ПЛАВИКС®, ЭГИТРОМБ) 230, 270,
393, 507,
643

ДИБАЗОЛ®: р-р для в/в и в/м введ. (*Бендазол**)

ДИБИКОР®: табл. (*Таурин**)
(ПИК-ФАРМА) 196, 577

ДИГОКСИН®: табл. (*Дигоксин**)

ДИКВЕРТИН®: табл. (*Гидрохверцетин*)

ДИЛАПРЕЛ®: капс. (*Рамиприл**)
(ВЕРТЕКС) 197, 555

ДИЛАСИДОМ®: табл. (*Молсидомин**)

ДИЛАТРЕНД®: табл. (*Карведилол**)

ДИЛТИАЗЕМ®: табл. п.о. пролонг. (*Дилтиа-
зем**)

ДИЛТИАЗЕМ ЛАННАХЕР®: табл. п.о. про-
лонг. (*Дилтиазем**)

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и
наружн. прим. (*Диметилхлособутилфосфо-
нилдиметилат*)

ДИОВАН®: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Валсартан**)

ДИПИРИДАМОЛ®: табл. п.о. (*Дипиридамола**)

ДИРОТОН®: табл. (*Лизиноприл**)
(Gedeon Richter) 206, 383

ДИУВЕР®: табл. (*Торасемид**)
(Теса) 212, 584

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. (*Доксазо-
зин**, см. АРТЕЗИН®) 106

ДОКСАЗОЗИН БЕЛУПО®: табл.
(*Доксазолин**, см. АРТЕЗИН®) 106

ДОКСИ-ХЕМ®: капс. (*Кальция добезилат**)

ДОПАМИН®: конц. для р-ра д/инф. (*Допа-
мин**)

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**)

ДУПЛЕКОР®: табл. п.п.о. (*Амло-
дипин** + *Аторвастатин**)

(Gedeon Richter) 61, 216

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ®: табл.
п.п.о. (*Лерканидипин**) (Recordati
Ireland Ltd) 227, 383

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (*Клопидог-
рел**) (KRKA) 230, 275

ЗОКАРДИС® 30®: табл. п.о. (*Зофеноприл**)

ЗОКАРДИС® 7,5®: табл. п.о. (*Зофеноприл**)

ЗОКАРДИС® ПЛЮС®: табл. п.п.о. (*Гидро-
хлоротиазид** + *Зофеноприл**)

ЗОКОР®: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Симваста-
тин**)

ЗОКОР® ФОРТЕ®: табл. п.о. (*Симвастатин**)

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

ИДРИНОЛ®: р-р для в/в и пара-
бульб. введ. (*Мельдоний**) (*Сотекс
ФармФирма*) 235, 425

ИЗАКАРДИН®: конц. для р-ра
д/инф., спрей подъязычн. доз.

(*Изосорбида динитрат**) (*Фар-
мамед ООО*) 237, 242

ИЗОКЕТ®: конц. для р-ра д/инф.,
спрей доз. (*Изосорбида динит-
рат**, см. ИЗАКАРДИН®) 237

ИЗОПТИН®: р-р для в/в введ., табл. п.о. (*Ве-
рапамил**)

ИЗОПТИН СР 240®: табл. п.о. пролонг. (*Ве-
рапамил**)

ИНВОРИЛ®: табл. (*Эналаприл**,
см. ЭНАП®) 668

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 ПШТАДА®: табл. п.п.о. про-
лонг., 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) 242, 692

ИНФУКОЛ ГЭК®: р-р д/инф. (*Гидроксиз-
тилкрахмал*)

ИРУЗИД®: табл. (*Гидрохлоротиазид** + *Ли-
зиноприл**)

ИРУМЕД®: табл. (*Лизиноприл**,
см. ДИРОТОН®) 206

КАДУЭТ®: табл. п.п.о. (*Амлоди-
пин** + *Аторвастатин**, см.
ДУПЛЕКОР®) 216

КАЛИЯ ХЛОРИД®: р-р для в/в введ. (*Калия
хлорид*)

КАЛЧЕК®: табл. (*Амлодипин**, см.
НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) ... 480, 486

КАМИРЕН®: табл. (*Доксазолин**,
см. АРТЕЗИН®) 106

КАМИРЕН® ХЛ®: табл. п.п.о. пролонг., табл. с
модиф. высвоб. (*Доксазолин**)

КАНДЕКОР®: табл. (*Кандесар-
тан**, см. АНГИАКАНД) 68

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. рас-
твор./кишечн. (*Ацетилсалици-
ловая кислота*) (*Капофарма
продажин ЗАО*) 120, 251

КАРДИЛ: табл. п.о., табл. п.о. пролонг. (*Дил-
тиазем**)

КАРДИЛОПИН®: табл. (*Амло-
дипин**, см. НОРВАСК®,
НОРМОДИПИН®) 480, 486

КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о.
(*Ацетилсалициловая кислота +
Магния гидроксид*) (*Takeda
Pharmaceuticals Limited Liability
Company*) 121, 255

КАРДИОНАТ: капсул., р-р д/ин.
(*Мельдоний**) (*STADA CIS*) 259, 425

КАРДИОСТАТИН®: табл. (*Ловастатин**)

КАРДИОЭЙС: капсул. желатин.

КАРДУРА®: табл. (*Доксазозин**,
см. АРТЕЗИН®) 106

КАРНИТЕН: р-р д/ин., р-р для приема
внутрь, табл. жев. (*Левокарнитин**)

КВАДРОПРИЛ®: табл. (*Спироприл**)

КЛАМОСАР®: пор. д/р-ра для в/в введ.
(*Амоксициллин** + *Клавулановая кислота**)

КЛЕКСАН®: р-р д/ин. (*Энокса-
парин натрия**) (*Представи-
тельство Акционерного общества
«Санофи-авентис груп»*) 261, 692

КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о.
(*Клопидогрел**) (*BELUPO d.d.*) 270, 275

КЛОПИДОГРЕЛ: табл. п.п.о.
(*Клопидогрел**, см. ЗИЛТ®,
КЛОПИДЕКС®, ЛИСТАБ® 75,
ПЛАВИКС®, ЭГИТРОМБ) 230, 270,
393, 507,
643

КО-ДИОВАН®: табл. п.п.о. (*Валсартан** +
*Гидрохлоротиазид**)

КО-ДИРОТОН: табл. (*Лизино-
прил** + *Гидрохлоротиазид**)
(*Gedeon Richter*) 275, 383

КО-ПЕРИНЕВА®: табл. (*Инда-
памид** + *Периндоприл**) (*KRKA*) ... 242, 280

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. (*Гидро-
хлоротиазид** + *Ирбесартан**)

КОЗААР: табл. п.п.о. (*Лозартан**)
(*МСД Фармасьютикалс ООО*) 291, 406

КОНКОР®: табл. п.п.о. (*Биспро-
лол**) (*Takeda Pharmaceuticals
Limited Liability Company*) 132, 299

КОНКОР® АМ: табл. (*Биспро-
лол** + *Амлодипин**) (*Takeda
Pharmaceuticals Limited Liability
Company*) 132, 305

КОНКОР® КОР: табл. п.п.о. (*Би-
сопролол**) (*Takeda
Pharmaceuticals Limited Liability
Company*) 132, 313

КОНТРИКАЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в введ.
(*Апротинин**)

КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о.
(*Ацетилсалициловая кислота +
Клопидогрел**) (*Представи-
тельство Акционерного общества «Са-
нофи-авентис груп»*) 121, 318

КОРАКСАН®: табл. п.п.о. (*Иваб-
радин**) (*Les Laboratoires Servier*) 235, 328

КОРВАДИЛ®: табл. (*Амлоди-
пин**, см. НОРВАСК®,
НОРМОДИПИН®) 480, 486

КОРВАЛДИН: капли для прие-
ма внутрь (*Фенобарбитал* +
Этилбромизовалерианат +
*Мятное масло + Хмелевое мас-
ло*, см. ВАЛОКОРДИН®) 142

КОРВАЛОЛ: капли для приема внутрь
(*Мяты перечной листьев масло + Фено-
барбитал** + *Этилбромизовалерианат*)

КОРВАТОН: табл. (*Молсидомин**)

КОРВИТОЛ® 100: табл. (*Мето-
пролол**, см. ЭГИЛОК®) 630

КОРВИТОЛ® 50: табл. (*Мето-
пролол**, см. ЭГИЛОК®) 630



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

Занидип®
лерканидипин

КОРДАРОН®: р-р для в/в введ., табл. (*Амиодарон®*) (*Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»*) 60, 336

КОРДАФЛЕКС®: табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. (*Нифедитин®*)

КОРДАФЛЕКС® РД: табл. с контролируемым высвобождением. п.п.о. (*Нифедитин®*)

КОРДИАМИН®: р-р д/ин. (*Никетамид®*)

КОРДИНИК®: табл. (*Никорандил®*) (*ПИК-ФАРМА*) 347, 434

КОРДИНОРМ®: табл. п.п.о. (*Бисопролол®*, см. АРИТЕЛ®, АРИТЕЛ® КОР, БИПРОЛ, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) .. 80, 87, 125, 299, 313, 434

КОРДИПИН®: табл. п.п.о. (*Нифедитин®*)

КОРДИПИН® ХЛ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*Нифедитин®*)

КОРДИПИН® РЕТАРД: табл. п.п.о. (*Нифедитин®*)

КОРИНФАР®: табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг. (*Нифедитин®*)

КОРИНФАР® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. (*Нифедитин®*)

КОРИНФАР® УНО: табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*Нифедитин®*)

КОРИПРЕН®: табл. п.п.о. (*Лерканидипин®* + *Эналаприл®*) (*Recordati Ireland Ltd*) 349, 383

КОРМАГНЕЗИН®: р-р для в/в введ. (*Магния сульфат*)

КОРНАМ: табл. (*Теразозин®*, см. СЕТЕГИС®) 573

КОРОНАЛ®: табл. п.п.о. (*Бисопролол®*, см. АРИТЕЛ®, АРИТЕЛ® КОР, БИПРОЛ, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) .. 80, 87, 125, 299, 313, 434

КОРОНЕЛЬ®: табл. (*Никорандил®*, см. КОРДИНИК) 347

КОРТИНЕФФ®: табл. (*Флудрокортизон®*)

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ: р-р для п/к и субконъюнк. введ., табл. (*Кофеин*)

КРАЛОНИН®: капли для приема внутрь

КРЕСТОР®: табл. п.п.о. (*Розувастатин®*, см. МЕРТЕНИЛ®, РОЗУЛИП®, РОКСЕРА®, ТЕВАСТОР®) 425, 558, 565, 577

КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. (*Ривароксабан®*) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) ... 369, 558

КУДЕВИТА®: капс. (*Убидекарбонен®*)

КУДЕСАН®: капли для приема внутрь (*Убидекарбонен®*)

КУРАНТИЛ® 25: драже, табл. п.п.о. (*Дипиридамол®*)

КУРАНТИЛ® N 25: табл. п.п.о. (*Дипиридамол®*)

КУРАНТИЛ® N 75: табл. п.п.о. (*Дипиридамол®*)

ЛАЗИКС®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (*Фуросемид®*)

ЛАЦИПИЛ®: табл. п.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) 227

ЛЕСКОЛ®: капс. (*Флувастатин®*)

ЛИЗИГАММА®: табл. (*Лизиноприл®*, см. ДИРОТОН®) 206

ЛИЗИНОПРИЛ®: табл. (*Лизиноприл®*, см. ДИРОТОН®) 206

ЛИЗИНОПРИЛ ОРГАНИКА: табл. (*Лизиноприл®*, см. ДИРОТОН®) 206

ЛИЗИНОТОН Н: табл. (*Гидрохлоротиазид®* + *Лизиноприл®*)

ЛИЗИНОТОН®: табл. (*Лизиноприл®*, см. ДИРОТОН®) 206

ЛИЗОРИЛ®: табл. (*Лизиноприл®*, см. ДИРОТОН®) 206

ЛИПРИМАР®: табл. п.п.о. (*Аторвастатин®*) (*Pfizer H.C.P. Corporation*) 116, 383

ЛИПТОНОРМ®: табл. п.п.о. (*Аторвастатин®*, см. ЛИПРИМАР®) 383

ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (*Клопидогрел®*) (*Сотекс ФармФирма*) ... 275, 393

ЛИСТРИЛ®: табл. (*Лизиноприл®*, см. ДИРОТОН®) 206

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

ЛОДОЗ®: табл. п.п.о. (*Бисопролол®* + *Гидрохлоротиазид®*) (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*) 132, 397

ЛОЗАП: табл. п.п.о. (*Лозартан®*, см. КОЗААР, ЛОРИСТА®) 291, 406

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

ЛОЗАРЕЛ®: табл. п.п.о. (*Лозартан®*, см. КОЗААР, ЛОРИСТА®) ... 291, 406

ЛОЗАРТАН: табл. п.п.о., табл. п.п.о. (*Лозартан®*, см. КОЗААР) 291

ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР: табл. п.п.о. (*Лозартан®* + *Гидрохлоротиазид®*, см. ГИЗААР® ФОРТЕ) 171

ЛОЗАРТАН-РИХТЕР: табл. п.п.о. (*Лозартан®*, см. КОЗААР, ЛОРИСТА®) 291, 406

ЛОКРЕН®: табл. п.п.о. (*Бетаксолол®*)

ЛОПИРЕЛ®: табл. п.п.о. (*Клопидогрел®*, см. ЗИЛТ®, КЛОПИДЕКС®,

ЛИСТАБ® 75, ПЛАВИКС®,
ЭГИТРОМБ) 230,270,
393, 507,
643

ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (*Лозартан**) (KRKA) 406

ЛОРИСТА® Н: табл. п.п.о. (*Лозартан** + *Гидрохлоротиазид**, см. ГИЗААР® ФОРТЕ) 171

ЛОРИСТА® Н 100: табл. п.п.о. (*Гидрохлоротиазид** + *Лозартан**) (KRKA) 171, 410

ЛОРИСТА® НД: табл. п.п.о. (*Лозартан** + *Гидрохлоротиазид**, см. ГИЗААР® ФОРТЕ) 171

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

МАГНЕ В₆: р-р для приема внутрь, табл. п.о. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) 415

МАГНЕ В₆ ФОРТЕ: табл. п.п.о. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) 418

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

МАГНЕРОТ®: табл. (*Магния оротат*)

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

МАРЕВАН: табл. (*Варфарин**, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД) 149

МЕБИКАР: табл. (*Тетраметилтетраазабициклооктандион*, см. АДАПТОЛ) 51

МЕДОМЕКСИ®: р-р для в/в и в/м введ. (*Этилметилгидроксипиридина сукцинат*, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®) 419, 422

МЕЗАТОН: р-р д/ин. (*Фенилэфрин**)

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ. (*Этилметилгидроксипиридина сукцинат*) (ФАРМАСОФТ) 419, 697

МЕКСИКОР®: капс., р-р для в/в и в/м введ. (*Этилметилгидроксипиридина сукцинат*) (ЭкоФармИнвест) 422, 423, 697

МЕКСИПРИМ®: р-р для в/в и в/м введ. (*Этилметилгидроксипиридина сукцинат*, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®) 419, 422

МЕЛЬДОНИЙ ОРГАНИКА: р-р д/ин. (*Мельдоний**, см. ВАЗОМАГ, КАРДИОНАТ) 137, 259

МЕРТЕНИЛ®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**) (Gedeon Richter) 425, 558

МЕТАЛИЗЕ®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (*Тенектеплаза*)

МЕТОКАРД®: табл. (*Метопролол**, см. ЭГИЛОК®) 630

МЕТОПРОЛОЛ: табл. (*Метопролол**, см. ЭГИЛОК®) 630

МЕТОПРОЛОЛ ОРГАНИКА: табл. (*Метопролол**, см. ЭГИЛОК®) 630

МЕТОПРОЛОЛ-АКРИ®: табл. (*Метопролол**, см. ЭГИЛОК®) 630

МЕТОПРОЛОЛ-РАТИОФАРМ: табл. (*Метопролол**, см. ЭГИЛОК®) 630

МИКАРДИС®: табл. (*Телмисартан**)

МИКАРДИСПЛЮС®: табл. (*Гидрохлоротиазид** + *Телмисартан**)

МИЛДРОНАТ®: капс., р-р для в/в и парабульб. введ., сироп (*Мельдоний**, см. ВАЗОМАГ, КАРДИОНАТ) 137, 259

МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ПЛОДЫ: плоды цельн. (*Можжевельника плоды*)

МОКСОГАММА®: табл. п.п.о. (*Моксонидин**)

МОКСОНИДИН: 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**, см. ФОЗИНАП) 604

МОНОСАН: табл. (*Изосорбида мононитрат**)

Новая комбинация
для лечения АГ

КОРИПРЕН®
эналаприла малеат/перканидипина гидрохлорид

Активная Система Защиты

www.rusfic.ru

RECORDATI

МОНОЧИНКВЕ®: табл. (*Изосорбида мононитрат**)

МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД: капс. ретард (*Изосорбида монопнитрат**)

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*)

НАТРИЯ ПЕРТЕХНЕТАТ, 99mTc ЭКСТРАКЦИОННЫЙ: р-р для в/в введ. (*Натрия пертехнетат [99mTc]*)

НЕБИЛЕТ®: табл. (*Небиволол**)

НЕЙРОКС: р-р для в/в и в/м введ.

(*Этилметилгидроксипиридина*

сукцинат, см. *МЕКСИДОЛ®*,

МЕКСИКОР®) 419, 422

НЕОТОН: пор. для р-ра д/инф. (*Фосфокреатин*)

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА: р-р д/ин.

(*Никотиновая кислота**)

НИКОШПАН: табл.

НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. (*Бисо-пролол**) (*KRKA*) 132, 434

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. (*Ни-*

троглицерин)

НИТРОМИНТ®: аэроз. подъязычн.

доз. (*Нитроглицерин*) (*EGIS*

Pharmaceuticals PLC) 439

НИТРОСПРЕЙ: спрей подъязычн.

доз. (*Нитроглицерин*, см.

НИТРОСПРИНТ) 441

НИТРОСПРЕЙ-ICN: спрей подъ-

язычн. доз. (*Нитроглицерин*, см.

НИТРОСПРИНТ) 441

НИТРОСПРИНТ: спрей подъ-

язычн. доз. (*Нитроглицерин*) (*Фар-*

мамед ООО) 439, 441

НИФЕДИПИН: табл. п.о., табл. п.п.о., табл.

п.п.о. пролонг. (*Нифедитин**)

НИФЕКАРД®: табл. п.о., табл. п.п.о. с контр-

ролир. высвоб. (*Нифедитин**)

НИФЕКАРД® ХЛ: табл. п.п.о. с контролир.

высвоб., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*Нифе-*

*дитин**)

НИЦЕРГОЛИН: лиоф. д/р-ра д/ин., лиоф.

д/р-ра для в/м введ., табл. п.о. (*Ницерголин**)

НО-ШПА®: р-р д/ин., табл. (*Дротаверин**)

НО-ШПА® ФОРТЕ: р-р д/ин., табл. (*Дрота-*

*верин**)

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®) 280

НОЛИПРЕЛ® А: табл. п.п.о. (*Ин-*

*дапамид** + *Периндоприл**) (*Les*

Laboratoires Servier) 242, 444

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ:

табл. п.п.о. (*Индапамид** + *Перин-*

*доприл**) (*Les Laboratoires Servier*) ... 242, 456

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл.

п.п.о. (*Индапамид** + *Периндо-*

*прил**) (*Les Laboratoires Servier*) ... 242, 468

НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ: табл. (*Ин-*

*дапамид** + *Периндоприл**, см.

КО-ПЕРИНЕВА®) 280

НОРВАСК®: табл. (*Амлодипин**)

(*Pfizer H.C.P. Corporation*) 61, 480

НОРМАТЕНС: табл. п.о. (*Дигидроэргокри-*

стин + *Клопамид** + *Резерпин**)

НОРМОДИПИН®: табл. (*Амлоди-*

*пин**) (*Gedeon Richter*) 61, 486

НОРТИВАН®: табл. п.п.о. (*Вал-*

*сартан**) (*Gedeon Richter*) 145, 489

НОТТА®: капли д/приема внутрь гомеопат.

ОБЗИДАН®: табл. (*Пропранолол**)

ОБЛЕПИХОВОЕ МАСЛО: капс. желатин.,

масло д/приема внутрь и местн. прим. (*Обле-*

пиховое масло)

ОКСОДОЛИН: табл. (*Хлорталидон**)

ОЛИКАРД® 60 РЕТАРД: капс. пролонг.

(*Изосорбида монопнитрат**)

ОМАКОР™: капс. (*Омега-3 триглицериды*

(*ЭПК/ДГК=1,2/1-90%*)

ОМЕГАВЕН: эмульс. д/инф. (*Жировые эму-*

льсии для парентерального питания)

ОРИГИНАЛЬНЫЙ БОЛЬШОЙ БАЛЬЗАМ

БИТТНЕРА®: бальзам для приема внутрь и

наружн.

ОРОКАМА®: капс. (*Калия и магния оро-*

тат)

ОСМО-АДАЛАТ®: табл. с контролир. высвоб.

п.п.о. (*Нифедитин**)

ПАНАНГИН: конц. для р-ра д/инф.,

табл. п.п.о. (*Калия и магния аспара-*

гинат) (*Gedeon Richter*) 250, 494,

496

ПАПАВЕРИН: р-р д/ин. (*Папаверин*)

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

ПАРНАВЕЛ: табл. (*Периндо-*

*прил**, см. *ПЕРИНЕВА®*) 498

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

ПЕКТРОЛ®: табл. пролонг. (*Изосорбида мо-*

*нопнитрат**)

ПЕНТАМИН: р-р для в/в и в/м введ. (*Аза-*

*метония бромид**)

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**)

ПЕРИНДОПРИЛ: табл., табл. п.п.о. (*Периндоприл**)

ПЕРИНЕВА®: табл. (*Периндоприл**) (KRKA) 498

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

ПИРАМИЛ®: табл. (*Рамиприл**, см. АМПРИЛАН®, ХАРТИЛ®) 61, 609

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

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (*Клопидогрел**) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*) 275, 507

ПЛАГИРИЛ®: табл. п.п.о. (*Клопидогрел**, см. ЗИЛТ®)
КЛОПИДЕКС®, ЛИСТАБ® 75, ПЛАВИКС®, ЭГИТРОМБ® 230, 270, 393, 507, 643

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

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

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

ПРЕДИЗИН®: табл. п.п.о. пролонг. (*Триметазидин**) (*Gedeon Richter*) 516, 599

ПРЕДУКТАЛ®: табл. п.о. (*Триметазидин**, см. ПРЕДИЗИН®) 516

ПРЕДУКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*Триметазидин**) (*Les Laboratoires Servier*) 518, 599

ПРЕЗАРТАН®: табл. п.п.о. (*Лозартан**, см. КОЗААР, ЛОРИСТА*) 291, 406

ПРЕСТАНС: табл. (*Амлодипин**) + *Периндоприл**) (*Les Laboratoires Servier*) 61, 520

ПРЕСТАРИУМ®: табл. (*Периндоприл**, см. ПЕРИНЕВА®) 498

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. в полости рта, табл. п.п.о. (*Периндоприл**) (*Les Laboratoires Servier*) 498, 532, 542

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

ПРОНОРАН®: табл. с контрол. высвоб. п.о. (*Пирибедил**) (*Les Laboratoires Servier*) 507, 552

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

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

ПРОПРАНОЛОЛ: табл. (*Пропранолол**)

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

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

РАМИГАММА: табл. (*Рамиприл**, см. АМПРИЛАН®, ХАРТИЛ®) 61, 609

РАСИЛЕЗ: табл. п.п.о. (*Алискирен**)

РЕВАЦИО®: табл. п.п.о. (*Силденафил**)

РЕНИПИРИЛ®: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

РЕНИПИРИЛ® ГТ: табл. (*Гидрохлоротиазид** + *Эналаприл**)

РЕНИТЕК: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

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. (*Кальция хлорид* + *Кальция хлорид* + *Магния хлорид* + *Натрия лактат* + *Натрия хлорид* + *Сорбитол*)

РЕОХЕС 200: р-р д/инф. (*Гидроксиэтилкрахмал*)

РЕПЛАГАЛ: конц. для р-ра д/инф. (*Агальсидаза альфа**) (*Shire Pharmaceutical Contracts Limited*) 51, 555

РЕТАПРЕС: табл. с модиф. высвоб. п.о. (*Индапамид**)

РЕФОРТАН® ГЭК 6%: р-р д/инф. (*Гидроксиэтилкрахмал*)



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

Занидип®
лерканидипин

РИБОКСИН: р-р для в/в введ., табл. п.о.
(*Инозин**)

РИМЕКОР: табл. п.о. (*Триметазидин**, см. ПРЕДИЗИН®) 516

РИТМОНОРМ: табл. п.о. (*Пропафенон**)

РОЗАРТ: табл. п.п.о. (*Розувастатин**, см. МЕРТЕНИЛ®, РОЗУЛИП®, РОКСЕРА®, ТЕВАСТОР®) .. 425,558, 565, 577

РОЗУВАСТАТИН: табл. п.п.о.

(*Розувастатин**, см. МЕРТЕНИЛ®, РОЗУЛИП®, РОКСЕРА®, ТЕВАСТОР®) 425,558, 565, 577

РОЗУКАРД: табл. п.п.о. (*Розувастатин**, см. МЕРТЕНИЛ®, РОЗУЛИП®, РОКСЕРА®, ТЕВАСТОР®) .. 425,558, 565, 577

РОЗУЛИП®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) 558

РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**) (*KRKA*) 558, 565

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®: лиоф. д/р-ра д/ин., табл. п.о. (*Ницерголин**)

СЕРОТОНИН: р-р для в/в и в/м введ. (*Серотонин*)

СЕРТИКАН®: табл., табл. дисперг. (*Эверолимус**)

СЕТЕГИС®: табл. (*Теразозин**) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) 573, 584

СИДНОФАРМ: табл. (*Молсидомин**)

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

СИМВАСТАТИН: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Симвастатин**)

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

СИМВОР®: табл. п.о. (*Симвастатин**)

СИМГАЛ: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Симвастатин**)

СИМЛО®: табл. п.п.о. (*Симвастатин**)

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**)

СПИРОНОЛАКТОН: табл. (*Спиринолактон**, см. ВЕРОШПИРОН) 163

СТАМЛО® М: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) 480, 486

СТРЕПТОМИЦИН: пор. д/р-ра для в/м введ. (*Стрептомицин**)

СТУГЕРОН®: табл. (*Циннаризин**)

СУСТАК ФОРТЕ: табл. пролонг. (*Нитроглицерин*)

СУСТОНИТ®: табл. пролонг. (*Нитроглицерин*)

ТАЛЛИТОН®: табл. (*Карведилол**)

ТАРКА®: капс. пролонг. (*Верапамил** + *Трандоларил**)

ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**) (*Teva*) 558, 577

ТЕВЕТЕН®: табл. п.п.о. (*Эпросартан**)

ТЕЛЕБРИКС® 30 МЕГЛУМИН: р-р для в/в и внутривен. введ. (*Йокситаламовая кислота**)

ТЕЛЕБРИКС® 35: р-р для в/в введ. (*Йокситаламовая кислота**)

ТЕНЗОТРАН: табл. п.п.о. (*Моксонидин**)

ТЕНОКС®: табл. (*Амлодипин**, см. НОРВАСК®, НОРМОДИПИН®) ... 480, 486

ТЕНОРЕТИК®: табл. п.о. (*Атенолол** + *Хлорталидон**)

ТЕОПЭК: табл. пролонг. (*Теофиллин*)

ТЕОФИЛЛИН: табл. пролонг. (*Теофиллин*)

ТИАМИН: р-р для в/м введ. (*Тиамин**)

ТИКЛИД: табл. п.о. (*Тиклопидин**)

ТИССУКОЛ КИТ: лиоф. д/р-ра для наружн. прим.

ТОНОКАРДИН: табл. (*Доксазолин**, см. АРТЕЗИН®) 106

ТОРВАКАРД: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Аторвастатин**, см. ЛИПИМАР®) 383

ТРАЗОГРАФ: р-р д/ин. (*Натрия амидо-ризоат**)

ТРАЙКОР: табл. п.п.о. (*Фенофибрат**)

ТРАКЛИР®: табл. п.о.

(*Бозентан**) (*Actelion Pharmaceuticals*) 132, 584

ТРАМАДОЛ: р-р д/ин., табл. (*Трамадол**)

ТРАМАДОЛ ЛАННАХЕР: р-р д/ин. (*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. д/р-ра для в/в и в/а введ., р-р д/ин. (*Пентоксифиллин**)

ТРИАМПУР КОМПОЗИТУМ: табл. (*Гидрохлоротиазид** + *Триамтерен**)

ТРИБЕСТАН: табл. п.п.о. (*Якорцев стелюхи* травы экстракт)

ТРИГРИМ®: табл. (*Торасемид**, см. ДИУВЕР) 212

ТРИДУКАРД® : табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (<i>Триметазидин*</i>) (<i>Северная звезда</i>) 596, 599	ФИНОПТИН : табл. п.о., табл. п.п.о. (<i>Верана-мил*</i>)
ТРИМЕКТАЛ® МВ : табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (<i>Триметазидин*</i>) (<i>ВЕРТЕКС</i>) 597, 599	ФЛЕКСИТАЛ : конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Пентоксифиллин*</i>)
ТРИМЕТАЗИД : табл. п.о. (<i>Триметазидин*</i> , см. ПРЕДИЗИН®) 516	ФЛОГЭНЗИМ : табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Mucos Pharma GmbH & Co, KG</i>) 601
ТРИМЕТАЗИДИН : табл. п.о., табл. п.п.о., табл. с модиф. высвоб. п.о., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (<i>Триметазидин*</i> , см. ПРЕДИЗИН®) 516	ФОЗИКАРД Н : табл. (<i>Гидрохлоротиазид* + Фозиноприл*</i>)
ТРИОМБРАСТ® : р-р д/ин. (<i>Натрия амидотризоат*</i>)	ФОЗИКАРД® : табл. (<i>Фозиноприл*</i> , см. ФОЗИНАП) 604
ТРИРЕЗИД К : табл. п.о. (<i>Гидрохлоротиазид* + Дигидралазин* + Резерпин* + [Калия хлорид]</i>)	ФОЗИНАП : табл. (<i>Фозиноприл*</i>) (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>) 604, 609
ТРИТАЦ® : табл. (<i>Рамиприл*</i> , см. АМПРИЛАН®, ХАРТИЛ®) 61, 609	ФОРЦЕФ : пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (<i>Цефтриаксон*</i>)
ТРОМБО АСС® : табл. п.п.о. раствор./кишечн. (<i>Ацетилсалициловая кислота</i>)	ФРАГМИН® : р-р д/ин., р-р для в/в и п/к введ. (<i>Далтепарин натрия*</i>)
ТРОМБОВАЗИМ® : лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Сибирский центр фармакологии и биотехнологии</i>) 599	ФРАКСИПАРИН : р-р для п/к введ. (<i>Надропарин кальция*</i>)
ТРОМБОПОЛ® : табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Ацетилсалициловая кислота</i> , см. АСПИРИН® КАРДИО, КАРДИАСК®) 109, 251	ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, 18 F : р-р для в/в введ. (<i>Флудезоксиглюкоза [18F]</i>)
ТУЛИП® : табл. п.о., табл. п.п.о. (<i>Аторвастатин*</i> , см. ЛИПРИМАР®) 383	ФУРОСЕМИД : р-р для в/в и в/м введ., табл. (<i>Фуросемид*</i>)
ТЫКВЕОЛ® КАПСУЛЫ 450 МГ : капс.	ФУРОСЕМИД СОФАРМА : табл. (<i>Фуросемид*</i>)
ТЫКВЕОЛ® МАСЛО ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ : масло	ФУРОСЕМИД-ВИАЛ : р-р для в/в и в/м введ. (<i>Фуросемид*</i>)
УЛЬТРАВИСТ® : р-р д/ин. (<i>Йопромид*</i>)	ХАЕС-СТЕРИЛ® : р-р д/инф. (<i>Гидрокситилкрахмал</i>)
УРЕГИТ® : табл. (<i>Этакриновая кислота*</i>)	ХАРТИЛ® : табл. (<i>Рамиприл*</i>) (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>) 555, 609
УРОКИНАЗА МЕДАК : лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Урокиназа*</i>)	ХАРТИЛ®-Д : табл. (<i>Гидрохлоротиазид* + Рамиприл*</i>) (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>) 171, 614
ФАРМАНЕКС МАРИН ОМЕГА : капс. (<i>Nu Skin Enterprises</i>) 601	ХОЛЕТАР : табл. (<i>Ловастатин*</i>)
ФЕЛОДИП : табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. (<i>Фелодипин*</i>)	ЦЕЛАНИД® : табл. (<i>Ланатозид С*</i>)
ФИЗИОТЕНЗ® : табл. п.п.о. (<i>Моксонидин*</i>)	ЦЕРЕКАРД : р-р для в/в и в/м введ. (<i>Этилметилгидроксипиридина сукцинат</i> , см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®) ... 419, 422
	ЦЕФОСИН® : пор. д/р-ра для в/м введ. (<i>Цефотаксим*</i>)
	ЦЕФОТАКСИМ : пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (<i>Цефотаксим*</i>)



Кориипрен®
эналаприла малеат/перканидипина гидрохлорид

Новая комбинация для лечения АГ



АСЗ

Активная Система Защиты

www.rusfic.ru



RECORDATI

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. (*Уратидил**) (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*). 601, 625

ЭГИЛОК®: табл. (*Метопролол**) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*). 434, 630

ЭГИЛОК® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. (*Метопролол**) 636

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (*Метопролол**) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) 434, 636

ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. (*Клопидогрел**) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) 275, 643

ЭДНИТ®: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

ЭКВАТОР®: табл. (*Амлодинин** + *Лизиноприл**) (*Gedeon Richter*). 61, 646

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

ЭКСФОРЖ®: табл. п.п.о. (*Амлодинин** + *Валсартан**)

ЭЛИКВИС®: табл. п.п.о. (*Апискабан**) (*Bristol-Myers Squibb, Pfizer H.C.P. Corporation*) 75, 657

ЭЛТАЦИН®: табл. подязычн. (*Глицин** + *Глутаминовая кислота** + *Цистин**) (*БИОТИКИ МНПК*) 178, 667

ЭЛЬКАР®: р-р д/ин., р-р для приема внутрь (*Левокарнитин**)

ЭНАЛАПРИЛ: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

ЭНАЛАПРИЛ ГЕКСАЛ: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

ЭНАЛАПРИЛ-АКРИ: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

ЭНАМ®: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

ЭНАП®: табл. (*Эналаприл**) (*KRKA*) 668

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®) 668

ЭНВАС: табл. (*Эналаприл**, см. ЭНАП®) 668

ЭНДУРАЦИН: табл. пролонг. (*Никотиновая кислота**)

ЭНЗИКС: табл./комплект (*Индапамид** + *Эналаприл**) (*STADA CIS*) 242, 676

ЭНЗИКС ДУО: табл./комплект (*Индапамид** + *Эналаприл**) (*STADA CIS*) 242, 676

ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ: табл./комплект (*Индапамид** + *Эналаприл**) (*STADA CIS*) 242, 676

ЭНИКСУМ®: р-р д/ин. (*Эноксапарин натрия**) (*Сотекс Фарм-Фирма*) 682, 692

ЭРИНИТ: табл. (*Пентаэритритила тетрагидрат**)

ЭСКУЛЮС КОМПЗИТУМ: капли для приема внутрь

ЭСЛИДИН®: капс. (*STADA CIS*) 693

ЭСТЕКОР: табл. (*Эсатенолол**)

ЭСТУЛИК: табл. (*Гуанфацин**)

ЭТАМЗИЛАТ: р-р для в/в и в/м введ., табл. (*Этамзилат**)

ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. (*Диэтил-мипропионил-этоксикарбонил-амино-фенотиазин*) (*Олайн-фарм*) 216, 694

ЭУФИЛЛИН: р-р для в/в введ., 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 производства 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.

Агалисидаза альфа*

РЕПЛАГАЛ — конц. для
р-ра д/инф. 0,01

Азаметония бромид*

ПЕНТАМИН — р-р для
в/в и в/м введ. 0,09

Алискирен*

РАСИЛЕЗ — табл. п.п.о. 0,05

Алискирен* + Гидрохлоротиазид*

КО-РАСИЛЕЗ — табл.
п.п.о. 0,01

Алтеллаза*

АКТИЛИЗЕ* — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,13

Аминофиллин*

ЭУФИЛЛИН — р-р для
в/в введ. табл. 1,19

АМИНОФИЛЛИН —

р-р для в/в введ. 0,10

Амиодарон*

КОРДАРОН* — р-р для
в/в введ. табл. 1,03

АМИОДАРОН —

для в/в введ. табл. 0,21

АМИОКОРДИН*

табл. 0,04

Амлодипин*

АМЛОДИПИН — табл. 0,54

НОРВАСК* — табл. 0,41

НОРМОДИПИН*

табл. 0,23

АМЛОТОП — табл. 0,19

ТЕНОКС* — табл. 0,16

ВЕРО-АМЛОДИ-

ПИН — табл. 0,10

КАЛЧЕК* — табл. 0,06

КАРДИОПИН*

табл. 0,04

АМЛОВАС* — табл. 0,04

СТАМЛО* М — табл. 0,03

АМЛОДИПИН САН-
ДОЗ* — табл. 0,03

АМЛОДИГАММА —

табл. 0,01

КОРВАДИЛ* — табл. 0,01

Амлодипин* + Аторвастатин*

ДУПЛЕКОР* — табл.
п.п.о. 0,06

КАДУЭТ* — табл. п.п.о. 0,04

Амлодипин* + Валсартан*

ЭКСФОРЖ* — табл.
п.п.о. 0,58

Амлодипин* + Валсартан*

+ Гидрохлоротиазид*
КО-ЭКСФОРЖ — табл.
п.п.о. 0,21

Амлодипин* + Лизиноприл*

ЭКВАТОР* — табл. 0,43



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

Занидип®-РЕКОРДАТИ
лерканидипин

Амлодипин* + Лозартан*

АМЗААР — табл. п.п.о. 0,57

**Амлодипин* + Периндоп-
рил***

ПРЕСТАНС — табл. 0,46

ДАЛЬНЕВА — табл. 0,43

**Амоксициллин* + Клавула-
новая кислота***

АУГМЕНТИН® — пор.

д/р-ра для в/в введ. 3,57

АМОКСИКЛАВ® — пор.

д/р-ра для в/в введ. 3,54

КЛАМОСАР® — пор.

д/р-ра для в/в введ. 0,02

Атиксабан*

ЭЛИКВИС® — табл.

п.п.о. 0,19

Апротинин*

КОНТРИКАЛ® — лиоф.

д/р-ра для в/в введ. 0,34

АПРОТЕКС — лиоф.

д/р-ра для в/в введ. 0,16

**Аралии маньчжурской кор-
ни**

АРАЛИИ НАСТОЙ-

КА — настойка 0,05

**Аскорбиновая кислота* +
Рутозид**

АСКОРУТИН — табл. 0,79

Атенолол*

АТЕНОЛОЛ — табл. 0,35

ВЕРО-АТЕНОЛОЛ —

табл. —

Атенолол* + Хлорталидон*

ТЕНОРЕТИК® — табл.

п.п.о. 0,01

АТЕНОЛОЛ КОМПО-

ЗИТУМ САНДОЗ® —

табл. п.п.о. 0,01

Аторвастатин*

АТОРИС® — табл. п.п.о. 0,75

ЛИПРИМАР® — табл.

п.п.о. 0,49

АТОРВАСТАТИН —

табл. п.п.о. 0,35

ТОРВАКАРД — табл.

п.п.о., табл. п.п.о. 0,34

ТУЛИП® — табл. п.п.о.,

табл. п.п.о. 0,12

ЛИПТОНОРМ® — табл.

п.п.о. 0,05

АТОРВАСТАТИН-ТЕ-

ВА — табл. п.п.о. 0,05

АТОМАКС® — табл. п.п.о.,

табл. п.п.о. 0,05

АНВИСТАТ® — табл.

п.п.о. 0,02

АТОРВАСТА-

ТИН-OVL — табл. п.п.о. 0,01

Атропин

АТРОПИН — р-р д/ин. 0,16

Аценокумарол*

СИНКУМАР — табл. 0,08

**Ацетилсалициловая кисло-
та**

АСПИРИН® КАР-

ДИО — табл. п.п.о. рас-

твор./кишечн. 0,79

ТРОМБО АСС® — табл.

п.п.о. раствор./кишечн. 0,62

АЦЕКАРДОЛ — табл.

п.п.о. раствор./кишечн. 0,13

КАРДИАСК® — табл.

п.п.о. раствор./кишечн. 0,11

ТРОМБОПОЛ® — табл.

п.п.о. раствор./кишечн. 0,04

АСПИНАТ® КАР-

ДИО — табл. п.п.о. рас-

твор./кишечн. 0,03

**Ацетилсалициловая кисло-
та + Глицин***

ГОДАСАЛ — табл. 0,03

**Ацетилсалициловая кисло-
та + Дипиридамол***

АГРЕНОКС® — капс. с

модиф. высвоб. 0,03

**Ацетилсалициловая кисло-
та + Клопидогрел***

КОПЛАВИКС® — табл.

п.п.о. 0,17

**Ацетилсалициловая кисло-
та + Магния гидроксид**

КАРДИОМАГНИЛ® —

табл. п.п.о. 1,90

**Белладонны настойка + Ва-
лерианы лекарственной
корневищ с корнями на-
стойка + Ландыша травы
настойка + Натрия бромид
+ [Рацементол]**

ВАЛОКОРМИД — кап-

ли для приема внутрь 0,01

Бемипарин натрия*

ЦИБОР® 3500 — р-р для

п/к введ. 0,04

ЦИБОР® 2500 — р-р для

п/к введ. 0,03

Бендазол*

ДИБАЗОЛ — р-р для

в/в и в/м введ. 0,62

Бендазол* + Папаверин

ПАПАЗОЛ — табл. 0,21

**Бензатина бензилпеницил-
лин***

БИЦИЛЛИН®-1 — пор.

д/сусп. для в/м введ. 0,09

ЭКСТЕНЦИЛЛИН® —

пор. д/сусп. для в/м

введ. 0,08

Бенфотиамин*

БЕНФОГАММА® 150 —

драже, табл. п.п.о. 0,04

Бетаксолол*

ЛОКРЕН® — табл. п.п.о. 0,21

Бивалирудин*

АНГИОКС® — лиоф.

д/р-ра для в/в введ. 0,09

Бисопролол*

КОНКОР® — табл. п.п.о. 3,66

НИПЕРТЕН — табл.

п.п.о. 0,33

БИСОПРОЛОЛ — табл.

п.п.о. 0,27

КОНКОР® КОР — табл.

п.п.о. 0,26

БИПРОЛ — табл. п.п.о. 0,26

БИДОП® — табл. 0,26

КОРОНАЛ — табл.

п.п.о. 0,17

АРИТЕЛ® — табл. п.п.о. 0,16

БИОЛ® — табл. п.п.о. 0,09

БИСОГАММА® — табл.

п.п.о. 0,08

КОРДИНОРМ — табл.

п.п.о. 0,08

АРИТЕЛ® КОР — табл.

п.п.о. 0,03

Бисопролол* + Амлодипин*

КОНКОР® АМ — табл. 0,24

**Бисопролол* + Гидрохлоро-
тиазид***

ЛОДОЗ — табл. п.п.о. 0,21

АРИТЕЛ® ПЛЮС —

табл. п.п.о. 0,01

Бозентан*

ТРАКЛИР® — табл. п.п.о. 0,12

Боярышника плоды

БОЯРЫШНИКА НА-

СТОЙКА — настойка 0,13

БОЯРЫШНИК — табл.

д/рассас. 0,08

Боярышника цветки

БОЯРЫШНИКА

ЦВЕТКИ — цветки-пор. —

**Бутиламиногидроксипро-
поксибензофеноксиметил мети-
локсидадиазол**

АЛЬБЕТОР® — р-р для

в/в введ., табл. 0,04

**Валерианы лекарственной
корневищ с корнями на-**

**стойка + Ландыша травы
настойка**

ЛАНДЫШЕВО-ВАЛЕ-
РИАНОВЫЕ КАП-
ЛИ — капли для приема
внутри 0,01

**Валерианы лекарственной
корневища с корнями**

ВАЛЕРИАНА — табл.
п.о. 0,32

ВАЛЕРИАНЫ ЭКС-
ТРАКТ — табл. п.о. 0,25

ВАЛЕРИАНЫ НА-
СТОЙКА — настойка 0,14

Валсартан*

ДИОВАН® — табл. п.о.,
табл. п.п.о. 0,34

ВАЛЗ — табл. п.п.о. 0,26

ВАЛЬСАКОР® — табл.
п.п.о. 0,23

ВАЛСАРТАН — табл.
п.п.о. 0,08

НОРТИВАН® — табл.
п.п.о. 0,07

ВАЛСАФОРС — табл.
п.о. 0,06

**Валсартан* + Гидрохлоро-
тиазид***

ВАЛЗ Н — табл. п.п.о. 0,15

ВАЛЬСАКОР® Н160 —
табл. п.п.о. 0,10

КО-ДИОВАН® — табл.
п.п.о. 0,08

ВАЛЬСАКОР® Н80 —
табл. п.п.о. 0,06

ВАЛЬСАКОР®
НД160 — табл. п.п.о. 0,02

Ванкомицин*

ВЕРО-ВАНКОМИ-
ЦИН — лиоф. д/р-ра
д/инф. 0,04

Варфарин*

ВАРФАРИН НИКО-
МЕД — табл. 0,58

ВАРФАРИН — табл. 0,19

ВАРФАРЕКС® — табл. 0,04

МАРЕВАН — табл. 0,02

Верапамил*

ВЕРАПАМИЛ — р-р
для в/в введ., табл. п.о.,
табл. п.о. пролонг., табл.
п.п.о. 0,37

ИЗОПТИН — р-р для
в/в введ., табл. п.о. 0,17

ИЗОПТИН СР 240 —
табл. п.о. пролонг. 0,12

ФИНОПТИН — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,08

ВЕРОГАЛИД ЕР 240 —
табл. п.о. пролонг. 0,06

**Верапамил* + Трандолан-
рил***

ТАРКА® — капс. про-
лонг. 0,14

Гадопентетовая кислота*

МАГНЕВИСТ® — р-р
для в/в введ. 0,04

Гепарин натрия*

ГЕПАРИН — р-р д/ин. 0,62

Гидроксиэтилкрахмал

ВОЛЮВЕН — р-р
д/инф. 0,13

РЕФОРТАН® ГЭК 6% —
р-р д/инф. 0,12

ХАЕС-СТЕРИЛ® — р-р
д/инф. 0,08

ИНФУКОЛ ГЭК — р-р
д/инф. 0,07

РЕОХЕС 200 — р-р
д/инф. 0,02

ГИДРОКСИЭТИЛ-
КРАХМАЛ-ЭСКОМ —
р-р д/инф. 0,01

Гидрохлортиазид*

ГИПОТИАЗИД® —
табл. 0,44

ГИДРОХЛОРТИА-
ЗИД — табл. 0,07

**Гидрохлортиазид* + Ди-
гидралазин* + Резертин***

АДЕЛЬФАН-ЭЗИД-
РЕКС® — табл. 0,13

**Гидрохлортиазид* + Ди-
гидралазин* + Резертин* +
[Калия хлорид]**

ТРИРЕЗИД К — табл.
п.о. 0,03

**Гидрохлортиазид* + Зофе-
ноприл***

ЗОКАРДИС® ПЛЮС —
табл. п.п.о. 0,01

**Гидрохлортиазид* + Ирбе-
сартан***

КОАПРОВЕЛЬ® —
табл. п.п.о. 0,06

**Гидрохлортиазид* + Кан-
десартан***

АТАКАНД® ПЛЮС —
табл. 0,09

**Гидрохлортиазид* + Кан-
топрил***

КАПОЗИД® — табл. 0,11

**Гидрохлортиазид* + Лизи-
ноприл***

ИРУЗИД® — табл. 0,14

ЛИЗИНОТОН Н —
табл. 0,01

**Гидрохлортиазид* + Ло-
зартан***

ЛОРИСТА® Н 100 —
табл. п.п.о. 0,09

**Гидрохлортиазид* + Ра-
миприл***

АМПРИЛАН® НД —
табл. 0,15

ХАРТИЛ®-Д — табл. 0,08

АМПРИЛАН® НЛ —
табл. 0,02

**Гидрохлортиазид* + Тел-
мисартан***

МИКАРДИС ПЛЮС® —
табл. 0,03

**Гидрохлортиазид* + Три-
амтерен***

ТРИАМПУР КОМПО-
ЗИТУМ — табл. 0,10

**Гидрохлортиазид* + Фо-
зиноприл***

ФОЗИКАРД Н — табл. 0,04



КОРИПРЕН®
эналаприл малеат/перканидипина гидрохлорид

Новая комбинация
для лечения АГ



АСЗ

Активная Система Защиты

www.rusfic.ru



RECORDATI

Гидрохлоротиазид* + Хи-

наприл*
АККУЗИД® — табл.
п.п.о. 0,12

Гидрохлоротиазид* + Эна-

лаприл*
ЭНАП®-Н — табл. 0,34
ЭНАП®-НЛ — табл. 0,20
КО-РЕНИТЕК® — табл. 0,13
ЭНАП®-НЛ 20 — табл. 0,03
РЕНИПРИЛ® ГТ —
табл. 0,03
ПРИЛЕНАП® — табл. —

Глицин* + Глутаминовая
кислота* + Цистин*
ЭЛТАЦИН® — табл.
подъязычн. 0,05

Горчичники
ГОРЧИЧНИК-ПА-
KET — пор. д/наружн.
прим. 0,01
ГОРЧИЧНИК — пла-
стина 0,01
ГОРЧИЧНИК-ПАКЕТ
С ЭВКАЛИПТОВЫМ
МАСЛОМ — пор. д/на-
ружн. прим. 0,01
ГОРЧИЧНИК-ПАКЕТ
УНИВЕРСАЛЬНЫЙ —
пор. д/наружн. прим. —

Гуаифазин*
ЭСТУЛИК — табл. 0,02

Дабигатрана этексилат*
ПРАДАКСА® — капс. 0,64

Далтепарин натрия*
ФРАГМИН® — р-р
д/ин., р-р для в/в и п/к
введ. 0,19

Декстран* [ср.мол.масса
30000-40000]
РЕОПОЛИГЛЮ-
КИН — р-р д/инф. 0,38

Декстран* [ср.мол.масса
30000-50000] + Маннитол +
Натрия хлорид
РЕОГЛЮМАН — р-р
д/инф. 0,04

Декстран* [ср.мол.масса
64000-76000]
ДЕКСТРАН 70 — р-р
д/инф. 0,01

Дигидрокверцетин
ДИКВЕРТИН — табл. 0,02

Дигидроэрогкристин + Кло-
намид* + Резерпин*
НОРМАТЕНС — табл.
п.о. 0,03

Дигоксин*
ДИГОКСИН — табл. 0,54

Дилтиазем*
ДИЛТИАЗЕМ — табл.
п.о. пролонг. 0,14

ДИЛТИАЗЕМ ЛАН-
НАХЕР — табл. п.п.о.
пролонг. 0,04

КАРДИЛ — табл. п.о.,
табл. п.о. пролонг. 0,04

Диметилхосбутилфосфо-
нилдиметилат
ДИМЕФОСФОН® —
р-р для приема внутрь и
наружн. прим. 0,23

Диосмин*
ВАЗОКЕТ® — табл. 0,13

Дипиридамола*
КУРАНТИЛ® 25 — дра-
же, табл. п.о. 0,67

КУРАНТИЛ® N 25 —
табл. п.о. 0,16

КУРАНТИЛ® N 75 —
табл. п.о. 0,16

ДИПИРИДАМОЛ —
табл. п.о. 0,09

Диэтиламинопропио-
нил-этоксикарбонилами-
но-фенотиазин
ЭТАЦИЗИН — табл.
п.о. 0,25

Добутамин*
ДОБУТАМИН ГЕК-
САЛ — лнф. д/р-ра
д/инф. 0,04

Доксазозин*
КАМИРЕН® — табл. 0,12

ДОКСАЗОЗИН — табл. 0,11

КАРДУРА® — табл. 0,09

АРТЕЗИН® — табл. 0,07

КАМИРЕН® ХЛ — табл.
п.п.о. пролонг., табл. с
модиф. высвоб. 0,01

ДОКСАЗОЗИН БЕЛУ-
ПО — табл. 0,01

ТОНОКАРДИН — табл. 0,01

Допамин*
ДОФАМИН — конц.
для р-ра д/инф. 0,10

ДОПАМИН — конц. для
р-ра д/инф. 0,07

ДОПМИН — конц. для
р-ра д/инф. 0,04

Дронедарон
МУЛЬТАК® — табл.
п.п.о. 0,03

Дротаверин*
НО-ШПА® — р-р д/ин.,
табл. 1,72

ДРОТАВЕРИН — р-р
д/ин., табл. 0,82

НО-ШПА® ФОРТЕ —
р-р д/ин., табл. 0,17

СПАЗМОНЕТ — табл. 0,02

СПАЗМОНЕТ ФОР-
ТЕ — табл. 0,01

СПАКОВИН — р-р
д/ин. 0,01

Желатин
ГЕЛОФУЗИН — р-р
д/инф. 0,08

ГЕЛОПЛАЗМА БА-
ЛАНС — р-р д/инф. 0,01

Жировые эмульсии для на-
рентерального питания
ОМЕГАВЕН — эмульс.
д/инф. 0,02

Зофеноприл*
ЗОКАРДИС® 30 — табл.
п.о. 0,17

ЗОКАРДИС® 7,5 —
табл. п.о. 0,03

Ибупрофен*
ПЕДЕА® — р-р для в/в
введ. 0,03

Исбрадин*
КОРАКСАН® — табл.
п.п.о. 0,71

Изосорбида динитрат*
ИЗОКЕТ® — конц. для
р-ра д/инф., спрей доз. 0,29

ИЗАКАРДИН® — конц.
для р-ра д/инф., спрей
подъязычн. доз. 0,04

Изосорбида мононитрат*
ПЕКТРОЛ® — табл. про-
лонг. 0,19

МОНОЧИНКВЕ® —
табл. 0,18

МОНОСАН — табл. 0,13

МОНО МАК — табл. 0,08

ЭФОКС® 20 — табл. 0,06

МОНОЧИНКВЕ® РЕ-
ТАРД — капс. ретард. 0,06

ЭФОКС® ЛОНГ — капс.
пролонг., табл. пролонг.,
табл. ретард. 0,05

МОНО РОМ РЕ-
ТАРД — капс. пролонг. 0,01

МОНОЛОНГ — капс.
пролонг. 0,01

ОЛИКАРД® 60 РЕ-
ТАРД — капс. пролонг. 0,01

МОНИЗОЛ — табл. 0,01

Илопрост*
ВЕНТАВИС — р-р
д/ингал. 0,04

Индапамид*

АРИФОН® РЕТАРД — табл. с контрол. высвоб. п.п.о. 0,53

АРИФОН® — табл. п.п.о. 0,47

ИНДАП® — капс. 0,47

ИНДАПАМИД — капс., табл. п.п.о., табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. 0,47

ИНДАПАМИД МВ ШТАДА — табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. 0,11

РАВЕЛ® СР — табл. п.п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. 0,11

ИНДАПАМИД РЕТАРД — табл. п.п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. 0,10

АКРИПАМИД® — табл. п.п.о. 0,02

АКРИПАМИД® РЕТАРД — табл. п.п.о. пролонг. 0,01

ИНДАПРЕС — табл. п.о. —

РЕТАПРЕС — табл. с модиф. высвоб. п.о. —

Индапамид* + Периндоприл*

КО-ПЕРИНЕВА® — табл. 0,43

НОЛИПРЕЛ® А — табл. п.п.о. 0,39

НОЛИПРЕЛ® — табл. 0,34

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ — табл. п.п.о. 0,21

НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ — табл. 0,20

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ — табл. п.п.о. 0,12

Индапамид* + Эналаприл*

ЭНЗИКС ДУО — табл./комплект. 0,14

ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ — табл./комплект. 0,06

ЭНЗИКС — табл./комплект. 0,03

Инозин*

РИБОКСИН — р-р для в/в введ., табл. п.о. 0,81

Ирбесартан*

АПРОВЕЛЬ® — табл. п.п.о. 0,18

Йобенгуан [1231]

М-ЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИН, 123-1 — р-р для в/в введ. —

Йодиксанол*

ВИЗИПАК® — р-р для в/сосуд. введ. 0,03

Йокситаламовая кислота*

ТЕЛЕБРИКС® 30 МЕГЛУМИН — р-р для в/в и внутривен. введ. 0,01

ТЕЛЕБРИКС® 35 — р-р для в/в введ. 0,01

Йопромид*

УЛЬТРАВИСТ® — р-р д/ин. 0,06

Калия и магния аспарагинат

ПАНАНГИН — конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. 2,72

АСПАРКАМ — р-р для в/в введ., табл. 1,25

АСПАРКАМ-ФАРМАК — р-р для в/в введ. 0,03

Калия и магния оротат

ОРОКАМАГ® — капс. 0,01

Калия хлорид

КАЛИЯ ХЛОРИД — р-р для в/в введ. 0,19

Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол

РЕОСОРБИЛАКТ® — р-р д/инф. 0,15

Кальция добезилат*

ДОКСИ-ХЕМ — капс. 0,10

Кандесартан*

АТАКАНД® — табл. 0,19

КАНДЕКОР® — табл. 0,06

АНГИАКАНД — табл. 0,04

Каптоприл*

КАПОТЕН® — табл. 1,11

КАПТОПРИЛ — табл. 0,56

КАПТОПРИЛ-УБФ — табл. 0,01

КАПТОПРИЛ-АКРИИ® — табл. 0,01

КАПТОПРИЛ-ФЕРЕЙН® — табл. 0,01

ВЕРО-КАПТОПРИЛ — табл. 0,01

Карведилол*

КАРВЕДИЛОЛ — табл. 0,15

ДИЛАТРЕНД® — табл. 0,08

АКРИДИЛОЛ® — табл. 0,06

КАРВЕДИЛОЛ САНДОЗ® — табл. 0,03

ТАЛЛИТОН® — табл. 0,02

КАРВЕДИГАММА® — табл. п.п.о. 0,01

Клопамид* + Пиндолол*

ВИСКАЛДИКС — табл. 0,01

Клопидогрел*

ПЛАВИКС® — табл. п.п.о. 0,55

ЗИЛТ® — табл. п.п.о. 0,46

ЛОПИРЕЛ — табл. п.п.о. 0,16

ПЛАГРИЛ® — табл. п.п.о. 0,15

КЛОПИДОГРЕЛ — табл. п.п.о. 0,11

ЭГИТРОМБ — табл. п.п.о. 0,06

ЛИСТАБ® 75 — табл. п.п.о. 0,05

КЛОПИДЕКС® — табл. п.п.о. 0,04

ДЕТРОМБ® — табл. п.п.о. 0,01

Кофеин

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ — р-р для п/к и субконъюнк. введ., табл. 0,29

Ланатозид С*

ЦЕЛАНИД® — табл. 0,06

Ландыша травы настойка

ЛАНДЫША НАСТОЙКА — настойка 0,03

Ландыша травы настойка + Пустьрышка травы настойка

ЛАНДЫШЕВО-ПУСТЫРНИКОВЫЕ КАПЛИ — капли для приема внутрь 0,01

Липпаконитина гидробромид

АЛЛАПАНИН® — табл. 0,33

Лацидитин*

ЛАЦИПИЛ® — табл. п.о. 0,05

Левокарнитин*

ЭЛЬКАР® — р-р д/ин., р-р для приема внутрь 2,96

КАРНИТЕН — р-р д/ин., р-р для приема внутрь, табл. жев. 0,10

Левометилла р-р в ментил изовалерате

ВАЛИДОЛ — табл. подязычн. 0,55

ВАЛИДОЛ С ГЛЮКОЗОЙ — табл. подязычн. 0,03

Лерканидитин*

ЛЕРКАМЕН® 10 — табл.
п.п.о. 0,17

ЗАНИДИП®-РЕКОР-
ДАТИ — табл. п.п.о. 0,03

**Лерканидитин* + Эналап-
рил***

КОРИПРЕН® — табл.
п.п.о. 0,02

Лизиноприл*

ДИРОТОН® — табл. 0,70

ЛИЗИНОПРИЛ —
табл. 0,30

ЛИЗИНОТОН® — табл. 0,04

ЛИЗИГАММА® — табл. 0,04

ИРУМЕД® — табл. 0,04

ДАПРИЛ® — табл. 0,01

ЛИЗОРИЛ — табл. 0,01

ЛИСТРИЛ® — табл. 0,01

ЛИЗИНОПРИЛ ОРГА-
НИКА — табл. 0,01

**Лизиноприл* + Гидрохлоро-
тиазид***

КО-ДИРОТОН — табл. 0,05

Ловастатин*

КАРДИОСТАТИН® —
табл. 0,04

ХОЛЕТАР — табл. 0,02

Лозартан*

ЛОРИСТА® — табл.
п.п.о. 1,52

ЛОЗАП — табл. п.п.о. 1,25

КОЗААР — табл. п.п.о. 0,16

БЛОКТРАН® — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,10

ЛОЗАРТАН — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,10

ЛОЗАРЕЛ® — табл.
п.п.о. 0,07

ПРЕЗАРТАН® — табл.
п.п.о. 0,04

ВАЗОТЕНЗ® — табл.
п.о. 0,03

ЛОЗАРТАН-РИХ-
ТЕР — табл. п.п.о. 0,02

**Лозартан* + Гидрохлоро-
тиазид***

ЛОЗАП ПЛЮС — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,47

ЛОРИСТА® Н — табл.
п.п.о. 0,46

ЛОРИСТА® НД — табл.
п.п.о. 0,14

ГИЗААР® — табл. п.о. 0,08

ГИЗААР® ФОРТЕ —
табл. п.п.о. 0,06

ЛОЗАРТАН-Н РИХ-
ТЕР — табл. п.п.о. 0,04

ВАЗОТЕНЗ Н — табл.
п.о. 0,02

Магния оротат

МАГНЕРОТ® — табл. 0,64

Магния сульфат

МАГНИЯ СУЛЬФАТ —
р-р для в/в введ., р-р для
в/в и в/м введ. 0,28

КОРМАГНЕЗИН® —
р-р для в/в введ. 0,02

Мельдоний*

МИЛДРОНАТ® — капс.,
р-р для в/в и парабубль.
введ., сироп 1,90

КАРДИОНАТ — капс.,
р-р д/ин. 0,44

ИДРИНОЛ® — р-р для
в/в и парабубль. введ. 0,29

ВАЗОМАГ — капс., р-р
д/ин. 0,04

МЕЛЬДОНИЙ ОРГА-
НИКА — р-р д/ин. 0,02

Метилдопа*

ДОНЕГИТ® — табл. 0,22

Метопролол*

ЭГИЛОК® — табл. 1,12

БЕТАЛОК® ЗОК —
табл. п.п.о. пролонг. 0,67

МЕТОПРОЛОЛ —
табл. 0,36

БЕТАЛОК® — р-р для
в/в введ., табл. 0,27

ЭГИЛОК® С — табл.
п.п.о. пролонг. 0,13

МЕТОПРОЛОЛ-РА-
ТИОФАРМ — табл. 0,07

ВАЗОКАРДИН — табл. 0,07

ЭГИЛОК® РЕТАРД —
табл. п.п.о. пролонг. 0,06

КОРВИТОЛ® 50 — табл. 0,04

МЕТОКАРД® — табл. 0,03

КОРВИТОЛ® 100 —
табл. 0,02

МЕТОПРОЛОЛ-АК-
РИ® — табл. 0,02

МЕТОПРОЛОЛ ОРГА-
НИКА — табл. 0,01

**Метопролол* + Фелоди-
пин***

ЛОГИМАКС — табл.
п.о. пролонг. 0,07

Можжевельника плоды

МОЖЖЕВЕЛЬНИКА
ПЛОДЫ — плоды
цельн. 0,01

Моксонидин*

ФИЗИОТЕНЗ® — табл.
п.п.о. 0,93

МОКСОНИТЕКС —
табл. п.п.о. 0,11

ТЕНЗОТРАН — табл.
п.п.о. 0,08

МОКСОГАММА® —
табл. п.п.о. 0,07

МОКСОНИДИН —
табл. п.п.о. 0,06

Молсидомин*

СИДНОФАРМ — табл. 0,22

КОРВАТОН — табл. 0,04

ДИЛАСИДОМ — табл. 0,02

Моэксиприл*

МОЭК® 15 — табл. п.о. 0,02

МОЭК® 7,5 — табл. п.о. 0,01

Мяты перечной листья

масло + Фенобарбитал* +
Этилбромизовалерианат
КОРВАЛОЛ — капли
для приема внутрь. 0,54

Надропарин кальция*

ФРАКСИПАРИН — р-р
для п/к введ. 0,54

Натрия амидотризоат*

ТРИОМБРАСТ® — р-р
д/ин. 0,03

ТРАЗОГРАФ — р-р
д/ин. 0,02

**Натрия дезоксирибонукле-
ат**

ДЕРИНАТ® — р-р
д/местн. и наружн.
прим., р-р для в/м введ. 2,20

Натрия нитропруссид

НАНИПРУС — лнф.
д/р-ра д/инф. 0,02

Натрия пертехнетат

[99mTc]

НАТРИЯ ПЕРТЕХНЕ-
ТАТ, 99mTc ЭКС-
ТРАКЦИОННЫЙ —
р-р для в/в введ. —

Небиволол*

НЕБИЛЕТ® — табл. 0,44

БИНЕЛОЛ® — табл. 0,09

Никетамид*

КОРДИАМИН — р-р
д/ин. 0,47

Никорандил*

КОРДИНИК — табл. 0,10

КОРОНЕЛЬ® — табл. 0,10

Никотиновая кислота*

НИКОТИНОВАЯ КИ-
СЛОТА — р-р д/ин. 0,74

ЭНДУРАЦИН — табл.
пролонг. 0,05

Нитроглицерин

НИТРОГЛИЦЕРИН —
конц. для р-ра д/инф.,
спрей подязычн. доз.,
табл. сублингв. 0,38

НИТРОМИНТ® — аэ-
роз. подязычн. доз. 0,08

СУСТАК ФОРТЕ —
табл. пролонг. 0,08

НИТРОСПРЕЙ —
спрей подязычн. доз. 0,07

ПЕРЛИНГАНИТ® —
конц. для р-ра д/инф. 0,05

НИТРОСПРЕЙ-ICN —
спрей подязычн. доз. 0,03

НИТРО — конц. для
р-ра д/инф. 0,02

НИТРОСИРИНТ —
спрей подязычн. доз. 0,01

**НИТРО ПОЛЬ® ИН-
ФУЗ** — конц. для р-ра
д/инф. 0,01

СУСТОНИТ® — табл.
пролонг. 0,01

Нифедипин*

НИФЕДИПИН — табл.
п.о., табл. п.п.о., табл.
п.п.о. пролонг. 0,73

КОРИНФАР® — табл.
п.о., табл. п.п.о. пролонг. 0,28

КОРДАФЛЕКС® —
табл. п.о., табл. п.о. про-
лонг., табл. п.п.о. про-
лонг. 0,22

КОРДИПИН® — табл.
п.п.о. 0,20

**КОРИНФАР® РЕ-
ТАРД** — табл. п.п.о. про-
лонг. 0,13

НИФЕКАРД® ХЛ —
табл. п.п.о. с контролиру-
емым высвоб., табл. с модиф.
высвоб. п.п.о. 0,11

НИФЕКАРД® — табл.
п.о., табл. п.п.о. с контро-
лируемым высвоб. 0,11

КОРДАФЛЕКС® РД —
табл. с контролируемым вы-
своб. п.о. 0,09

КОРДИПИН® ХЛ —
табл. с модиф. высвоб. 0,08

АДАЛАТ® — р-р д/инф. 0,06

**КОРДИПИН® РЕ-
ТАРД** — табл. п.п.о. 0,04

ОСМО-АДАЛАТ® —
табл. с контролируемым вы-
своб. п.п.о. 0,04

КОРИНФАР® УНО —
табл. п.п.о. пролонг.,

табл. с модиф. высвоб.
п.о. 0,03

Ницерголин*

СЕРМИОН® — лиоф.
д/р-ра д/инф., табл. п.о. 0,55

НИЦЕРГОЛИН —
лиоф. д/р-ра д/инф.,
лиоф. д/р-ра для в/м
введ., табл. п.о. 0,22

Облепиховое масло

ОБЛЕПИХОВОЕ
МАСЛО — капс. желати-
ны, масло д/приема
внутри и местн. прим. 0,33

Омега-3 триглицериды
(ЭПК/ДГК=1,2/1-90%)

ОМАКОР™ — капс. 0,38

Папаверин

ПАПАВЕРИН — р-р
д/инф. 0,61

**Пентаэритритила тетра-
нитрат***

ЭРИНИТ — табл. 0,18

Пентоксифиллин*

ТРЕНТАЛ® — конц.
д/р-ра для в/в и в/а
введ., р-р д/инф. 3,03

**ПЕНТОКСИФИЛ-
ЛИН** — конц. д/р-ра для
в/в и в/а введ., р-р д/инф.,
р-р для в/в и в/а введ.,
табл. п.о., табл. п.о. рас-
твор./кишечн., табл.
п.п.о. ретард. 0,70

ВАЗОНИТ® — р-р д/инф.,
табл. п.п.о. пролонг. 0,22

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

ФЛЕКСИТАЛ — конц.
д/р-ра для в/в и в/а
введ., табл. п.о. рас-
твор./кишечн. 0,02

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

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

Периндоприл*

ПРЕСТАРИУМ® А —
табл. дисперг. в полости
рта, табл. п.п.о. 0,76

ПРЕСТАРИУМ® —
табл. 0,46

ПЕРИНЕВА® — табл. 0,40

ПЕРИНДОПРИЛ —
табл., табл. п.п.о. 0,11

ПАРНАВЕЛ — табл. 0,05

Пиндолол*

ВИСКЕН® — табл. 0,03

Пирибедил*

ПРОНОРАН® — табл. с
контролируемым высвоб. п.о. 0,35

Пиридоксальфосфат

**ПИРИДОКСАЛЬФОС-
ФАТ** — табл. п.о. 0,02

Платифиллин

ПЛАТИФИЛЛИН —
р-р для п/к введ. 0,32

Поливитамин

АНГИОВИТ® — табл.
п.о. 0,46

**Полидигидроксифениленти-
осульфонат натрия**

ГИПОКСЕН® — капс. 0,09

Прокаинамид*

НОВОКАИНАМИД —
р-р для в/в и в/м введ. 0,15

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

Пропafenон*

ПРОПАНОРМ® — табл.
п.о. 0,21

РИТМОНОРМ — табл.
п.о. 0,10

ПРОПАФЕНОН —
табл. п.о. 0,06

Пропранолол*

АНАПРИЛИН — табл. 1,29

ОБЗИДАН® — табл. 0,19

ПРОПРАНОЛОЛ —
табл. 0,13

ИНДЕРАЛ — табл. 0,06

Рамиприл*

ХАРТИЛ® — табл. 0,25

АМПИРАНАМ® — табл. 0,22

ТРИТАЦЕ® — табл. 0,10

ДИЛАПРЕЛ® — капс. 0,05

ПИРАМИЛ® — табл. 0,04

РАМИГАММА — табл. 0,03

Ривароксабан*

КСАРЕЛТО® — табл.
п.п.о. 1,54

Рилменидин*

АЛЬБАРЕЛ® — табл. 0,11

Розувастатин*

КРЕСТОР® — табл.
п.п.о. 0,38

РОКСЕРА® — табл.
п.п.о. 0,35

МЕРТЕНИЛ® — табл.
п.п.о. 0,20

ТЕВАСТОР® — табл.
п.п.о. 0,20

РОЗАРТ — табл. п.п.о. 0,14

РОЗУЛИП® — табл.
п.п.о. 0,10

АКОРТА — табл. п.п.о.	0,10
РОЗУВАСТАТИН —	
табл. п.п.о.	0,08
РОЗУКАРД — табл.	
п.п.о.	0,08
<i>Рыбий жир из печени трески</i>	
РЫБИЙ ЖИР — капс.	0,39
<i>Серотонин</i>	
СЕРОТОНИН — р-р	
для в/в и в/м введ.	0,06
<i>Силденафил*</i>	
РЕВАЦИО® — табл.	
п.п.о.	0,09
<i>Симвастатин*</i>	
СИМВАСТАТИН —	
табл. п.о., табл. п.п.о.	0,23
ЗОКОР® — табл. п.о.,	
табл. п.п.о.	0,17
ВАЗИЛИН® — табл. п.о.,	
табл. п.п.о.	0,14
СИМГАЛ — табл. п.о.,	
табл. п.п.о.	0,08
СИМВАСТОЛ® — табл.	
п.п.о.	0,04
СИМВОР® — табл. п.о.	0,04
ЗОКОР® ФОРТЕ —	
табл. п.о.	0,02
СИМВАГЕСКАЛ® —	
табл. п.о.	0,02
АКТАЛИПИД® — табл.	
п.о.	0,02
СИМЛО® — табл. п.п.о.	0,01
ЗОРСТАТ® — табл.	
п.п.о.	0,01
<i>Соталол*</i>	
СОТАГЕКСАЛ — табл.	0,22
СОТАЛЕКС® — табл.	0,12
<i>Спироприл*</i>	
КВАДРОПРИЛ® —	
табл.	0,04
<i>Спиринолактон*</i>	
ВЕРОСПИРОНО-	
ЛАКТОН — капс., табл.	0,83
СПИРОНОЛАКТОН —	
табл.	0,13
АЛЬДАКТОН — табл.	0,06
ВЕРО-СПИРОНО-	
ЛАКТОН — табл.	0,01
<i>Стрептомицин*</i>	
СТРЕПТОМИЦИН —	
пор. д/р-ра для в/м введ.	0,07
<i>Сулодексид*</i>	
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф —	
капс., р-р для в/в и в/м	
введ.	0,81
АНГИОФЛЮКС —	
капс., р-р для в/в и в/м	
введ.	0,08

<i>Таурин*</i>	
ДИБИКОР® — табл.	0,56
<i>Телмисартан*</i>	
МИКАРДИС® — табл.	0,33
<i>Тенектеплаза</i>	
МЕТАЛИЗЕ® — лиоф.	
д/р-ра для в/в введ.	0,06
<i>Теофиллин</i>	
ТЕОПЭК — табл. про-	
лонг.	0,17
ТЕОФИЛЛИН — табл.	
пролонг.	0,04
<i>Теразозин*</i>	
СЕТЕГИС® — табл.	0,06
КОРНАМ — табл.	0,04
<i>Тетраметилтетраазаби-</i>	
<i>циклооктандион</i>	
АДАПТОЛ — табл.	1,03
МЕБИКАР — табл.	0,05
<i>Тиамин*</i>	
ТИАМИН — р-р для	
в/м введ.	0,09
<i>Тикагрелор*</i>	
БРИЛИНТА® — табл.	
п.п.о.	0,38
<i>Тиклопидин*</i>	
ТИКЛИД — табл. п.о.	0,03
<i>Торасемид*</i>	
ДИУВЕР — табл.	0,61
БРИТОМАР — табл.	
пролонг.	0,16
ТРИГРИМ® — табл.	0,14
<i>Тофизолам*</i>	
ГРАНДАКСИН® —	
табл.	1,49
<i>Трамадол*</i>	
ТРАМАДОЛ — р-р	
д/ин., табл.	0,36
ТРАМАЛ® — р-р д/ин.	0,31
ТРАМАДОЛ ЛАН-	
НАХЕР — р-р д/ин.	0,05
ТРАМОЛИН® — р-р	
д/ин.	0,01
<i>Триметазидин*</i>	
ПРЕДУКАЛ® МВ —	
табл. с модиф. высвоб.	
п.п.о.	0,87
ПРЕДУКАЛ® — табл.	
п.о.	0,69
ТРИМЕТАЗИДИН —	
табл. п.о., табл. п.п.о.,	
табл. с модиф. высвоб.	
п.о., табл. с модиф. вы-	
своб. п.п.о.	0,45
ДЕПРЕНОРМ® МВ —	
табл. п.п.о. пролонг.	0,27
ПРЕДИЗИН® — табл.	
п.п.о. пролонг.	0,14

ТРИМЕКАЛ® МВ —	
табл. с модиф. высвоб.	
п.п.о.	0,12
<i>АНГИОЗИЛ® РЕ-</i>	
ТАРД — табл. п.о. про-	
лонг.	0,09
РИМЕКОР — табл. п.о.	0,08
ТРИДУКАРД® — табл. с	
модиф. высвоб. п.п.о.	0,07
ВЕРО-ТРИМЕТАЗИ-	
ДИН — табл. п.о.	0,02
ТРИМЕТАЗИД — табл.	
п.о.	0,01
<i>Убидекаренон*</i>	
КУДЕСАН® — капли	
для приема внутрь.	0,64
КУДЕВИТА® — капс.	
ВАЛЕКОР-Q10® —	
табл. жев.	0,05
<i>Урапидил*</i>	
ЭБРАНТИЛ® — капс.	
пролонг., р-р для в/в	
введ.	0,50
<i>Урокиназа*</i>	
УРОКИНАЗА МЕ-	
ДАК — лиоф. д/р-ра	
д/инф.	0,03
<i>Фелодипин*</i>	
ФЕЛОДИП — табл. п.о.	
пролонг., табл. п.п.о.	
пролонг.	0,17
ПЛЕНДИЛ® — табл. п.о.	
пролонг.	0,06
<i>Фенилэфрин*</i>	
МЕЗАТОН — р-р д/ин.	0,32
<i>Фенитоин*</i>	
ДИФЕНИН — табл.	0,09
<i>Фенобарбитал + Этилбро-</i>	
<i>мизовалерианат + Мятное</i>	
<i>масло + Хмелевое масло</i>	
ВАЛОКОРДИН® — кап-	
ли для приема внутрь.	0,34
КОРВАЛДИН — капли	
для приема внутрь.	0,03
<i>Фенофибрат*</i>	
ТРАЙКОР — табл. п.п.о.	0,37
<i>Флувастатин*</i>	
ЛЕСКОЛ® — капс.	0,03
<i>Флудезоксиглюкоза [18F]</i>	
ФТОРДЕЗОКСИГЛЮ-	
КОЗА, 18 F — р-р для	
в/в введ.	0,01
<i>Флуорокортизон*</i>	
КОРТИНЕФФ — табл.	0,11
<i>Фозиоприл*</i>	
ФОЗИКАРД® — табл.	0,22
МОНОПРИЛ® — табл.	0,19
ФОЗИНАП — табл.	0,13

Фондапаринукс натрия*

АРИКСТРА — р-р для п/к введ. 0,19

Фосфокреатин

НЕОТОН — пор. для р-ра д/инф. 0,24

Фуросемид*

ФУРОСЕМИД — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,75

ЛАЗИКС® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,43

ФУРОСЕМИД СО-ФАРМА — табл. 0,05

ФУРОСЕМИД-ВИ-АЛ — р-р для в/в и в/м введ. 0,01

Хинаприл*

АККУПРО® — табл. п.п.о. 0,17

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. 0,53

ЦЕФОСИН® — пор. д/р-ра для в/м введ. 0,08

ЦЕФОТАКСИМ ЛЕК — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,01

ЦЕФОТАКСИМ САН-ДОЗ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,01

Цефтриаксон*

ЦЕФТРИАКСОН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 1,08

РОЦЕФИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,24

ФОРЦЕФ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,10

ЦЕФТРИАК-

СОН-АКОС — 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

Циннаризин*

ЦИННАРИЗИН — табл. 0,79

СТУТЕРОН® — табл. 0,18

ЦИННАРИЗИН СО-ФАРМА — табл. 0,05

Цитохром С

ЦИТОХРОМ С — р-р для в/в и в/м введ. 0,04

Эверолимус*

АФИНИТОР® — табл. дисперг. 0,09

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

Эналаприл*

ЭНАП® — табл. 1,01

ЭНАЛАПРИЛ — табл. 0,52

ЭНАЛАПРИЛ ГЕК-САЛ — табл. 0,21

РЕНИТЕК — табл. 0,18

БЕРЛИПРИЛ® 10 — табл. 0,18

ЭНАМ® — табл. 0,14

БЕРЛИПРИЛ® 5 — табл. 0,05

ЭДНИТ® — табл. 0,05

РЕНИПРИЛ® — табл. 0,05

БЕРЛИПРИЛ® 20 — табл. 0,05

ЭНАЛАПРИЛ-АК-РИ® — табл. 0,04

ЭНАРЕНАЛ® — табл. 0,01

ИНВОРИЛ® — табл. 0,01

ЭНВАС — табл. —

Эналаприлат*

ЭНАП® Р — р-р для в/в введ. 0,08

Эноксапарин натрия*

КЛЕКСАН® — р-р д/инн. 0,95

АНФИБРА — р-р д/инн. 0,11

ЭНИКСУМ® — р-р д/инн. 0,04

Эплеренон*

ИНСПИРА® — табл. п.п.о. 0,26

Эпросартан*

ТЕВЕТЕН® — табл. п.п.о. 0,20

Эсатенолол*

ЭСТЕКОР — табл. 0,01

Эсмолол*

БРЕВИБЛОК® — р-р для в/в введ. 0,07

Этакриновая кислота*

УРЕГИТ® — табл. 0,05

Этамзилат*

ДИЦИНОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,80

ЭТАМЗИЛАТ — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,25

Этилметилгидроксипири-**дина сукцинат**
МЕКСИДОЛ® — р-р для в/в и в/м введ. 2,55

НЕЙРОКС — р-р для в/в и в/м введ. 0,76

МЕКСИПРИМ® — р-р для в/в и в/м введ. 0,53

МЕКСИКОР® — капс., р-р для в/в и в/м введ. 0,36

МЕДОМЕКСИ® — р-р для в/в и в/м введ. 0,10

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

Якорев стеолойхс тра-**вы экстракт**
ТРИБЕСТАН — табл. п.п.о. 0,34

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 XX1). 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 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 липидомии (E78.0 Чистая гиперхолестеринемия)

АТОРИС®: табл. п.п.о.
(KRKA) 116

ДИБИКОР®: табл.
(ПИК-ФАРМА) 196

ДУПЛЕКОР®: табл. п.п.о.
(Gedeon Richter) 216

МЕРТЕНИЛ®: табл.
п.п.о. (Gedeon Richter) . . . 425

РОЗУЛИП®: табл. п.п.о.
(EGIS Pharmaceuticals PLC) 558

РОКСЕРА®: табл. п.п.о.
(KRKA) 565

ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о.
(Teva) 577

КЛАСС IX. I00-I99. Болезни системы кровообращения

I00-I02. Острая ревматическая лихорадка

I00. Ревматическая лихорадка без упоминания о вовлечении сердца

КЛЕКСАН®: р-р д/ин.
(Представительство
Акционерного общества
«Санофи-авентис
групп») 261

ЭНИКСУМ®: р-р д/ин.
(Сотекс ФармФирма) . . 682

АНГИАКАНД: табл.
(Канонфарма продакшн
ЗАО) 68

АПРОВЕЛЬ®: табл. п.п.о.
(Представительство
Акционерного общества
«Санофи-авентис
групп») 75

АРИТЕЛ®: табл. п.п.о.
(Канонфарма продакшн
ЗАО) 80

АРИТЕЛ® КОР: табл.
п.п.о. (Канонфарма про-
дакшн ЗАО) 87

АРИТЕЛ® ПЛЮС: табл.
п.п.о. (Канонфарма про-
дакшн ЗАО) 94

АРИФОН® РЕТАРД:
табл. с контролнр. вы-
своб. п.п.о. (Les Labora-
toires Servier) 100

АРТЕЗИН®: табл. (Ва-
лента Фармацевтика) . . 106

АСПИРИН® КАРДИО:
табл. п.о. раствор./ки-
шечн. (Bayer Pharmace-
uticals AG) 109

БИДОП®: табл. (Gedeon
Richter) 121

БИПРОЛ®: табл. п.п.о.
(STADA CIS) 125

БРИТОМАР®: табл. про-
лонг. (Takeda Pharmace-
uticals Limited Liability
Company) 132

ВАЛЕОКОР-Q10®: табл.
жев. (ФАРМАСОФТ) . . 141

ВАЛЬСАКОР®: табл.
п.п.о. (KRKA) 145

ВЕРОШПИРОН®: капс.;
табл. (Gedeon Richter) . . 163

ГИЗААР® ФОРТЕ: табл.
п.п.о. (МСД Фармасьют-
икалс ООО) 171

ДАЛЬНЕВА: табл.
(KRKA) 181

**I10-I15. Болезни, характери-
зующиеся повышенным кро-
вяным давлением**

**I10. Эссенциальная (первич-
ная) гипертензия**

АМЗААР: табл. п.п.о.
(МСД Фармасьют-
икалс ООО) 52

АМПРИЛАН®: табл.
(KRKA) 61

ДИЛАПРЕЛ®, капс. (ВЕРТЕКС)..... 197

ДИРОТОН®, табл. (*Gedeon Richter*)..... 206

ДИУВЕР, табл. (*Teva*)..... 212

ДУПЛЕКОР®, табл. п.п.о. (*Gedeon Richter*)..... 216

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ, табл. п.п.о. (*Recordati Ireland Ltd*)..... 227

КО-ДИРОТОН, табл. (*Gedeon Richter*)..... 275

КОЗААР®, табл. п.п.о. (МСД Фармаэйти-калс ООО)..... 291

КОНКОР®, табл. п.п.о. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 299

КОНКОР® АМ, табл. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 305

КО-ПЕРИНЕВА®, табл. (KRKA)..... 280

КОРИПРЕН®, табл. п.п.о. (*Recordati Ireland Ltd*)..... 349

ЛОДОЗ, табл. п.о. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 397

ЛОРИСТА®, табл. п.п.о. (KRKA)..... 406

ЛОРИСТА® Н 100, табл. п.п.о. (KRKA)..... 410

МЕРТЕНИЛ®, табл. п.п.о. (*Gedeon Richter*)..... 425

НИПЕРТЕН, табл. п.п.о. (KRKA)..... 434

НОЛИПРЕЛ® А, табл. п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*)..... 444

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, табл. п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*)..... 456

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, табл. п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*)..... 468

НОРВАСК®, табл. (*Pfizer H.C.P. Corporation*)..... 480

НОРМОДИПИН®, табл. (*Gedeon Richter*)..... 486

НОРТИВАН®, табл. п.п.о. (*Gedeon Richter*)..... 489

ПЕРИНЕВА®, табл. (KRKA)..... 498

ПРЕСТАНС, табл. (*Les Laboratoires Servier*)..... 520

ПРЕСТАРИУМ® А, табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*)..... 532

РОКСЕРА®, табл. п.п.о. (KRKA)..... 565

СЕТЕГИС®, табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 573

ТЕВАСТОР®, табл. п.п.о. (*Teva*)..... 577

ФОЗИНАП, табл. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 604

ХАРТИЛ®, табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 609

ХАРТИЛ®-Д, табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 614

ЭБРАНТИЛ®, капс. пролонг.; р-р для в/в введ. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 625

ЭГИЛОК®, табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 630

ЭГИЛОК® С, табл. п.п.о. пролонг. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 636

ЭКВАТОР®, табл. (*Gedeon Richter*)..... 646

ЭНАП®, табл. (KRKA)..... 668

ЭНЗИКС, табл./комплект (*STADA CIS*)..... 676

ЭНЗИКС ДУО, табл./комплект (*STADA CIS*)..... 676

ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ, табл./комплект (*STADA CIS*)..... 676

115. Вторичная гипертензия

АМЗААР, табл. п.п.о. (МСД Фармаэйти-калс ООО)..... 52

АМПРИЛАН®, табл. (KRKA)..... 61

АНГИАКАНД, табл. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 68

АПРОВЕЛЬ®, табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»)..... 75

АРИТЕЛ®, табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 80

АРИТЕЛ® КОР, табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 87

АРИТЕЛ® ПЛЮС, табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 94

АРИФОН® РЕТАРД, табл. с контролируемым высвобождением. (*Les Laboratoires Servier*)..... 100

АРТЕЗИН®, табл. (Валента Фармацевтика)..... 106

АСПИРИН® КАРДИО, табл. п.о. раствор./кн.шечн. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)..... 109

БИДОП®, табл. (*Gedeon Richter*)..... 121

БИПРОЛ, табл. п.п.о. (*STADA CIS*)..... 125



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ
лерканидипин

БРИТОМАР: табл. пролонг. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>).....	132
ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. (<i>ФАРМАСОФТ</i>) ..	141
ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>).....	145
ГИЗААР® ФОРТЕ: табл. п.п.о. (<i>МСД Фармасьютикалс ООО</i>).....	171
ДАЛЬНЕВА: табл. (<i>KRKA</i>)	181
ДИЛАПРЕЛ®: капс. (<i>ВЕРТЕКС</i>).....	197
ДИРОТОН®: табл. (<i>Gedeon Richter</i>).....	206
ДИУВЕР: табл. (<i>Teva</i>) ..	212
ДУПЛЕКОР®: табл. п.п.о. (<i>Gedeon Richter</i>).....	216
КО-ДИРОТОН: табл. (<i>Gedeon Richter</i>).....	275
КОЗААР: табл. п.п.о. (<i>МСД Фармасьютикалс ООО</i>)	291
КОНКОР®: табл. п.п.о. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>).....	299
КОНКОР® АМ: табл. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>).....	305
ЛОДОЗ: табл. п.о. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>) ..	397
ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>).....	406
ЛОРИСТА® Н 100: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>).....	410
МЕРТЕНИЛ®: табл. п.п.о. (<i>Gedeon Richter</i>) ..	425
НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	434
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ: табл. п.п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>).....	456
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл. п.п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>).....	468
НОРВАСК®: табл. (<i>Pfizer H.C.P. Corporation</i>).....	480
НОРМОДИПИН®: табл. (<i>Gedeon Richter</i>).....	486

НОРТИВАН®: табл. п.п.о. (<i>Gedeon Richter</i>) ..	489
ПЕРИНЕВА®: табл. (<i>KRKA</i>)	498
ПРЕСТАНС®: табл. (<i>Les Laboratoires Servier</i>) ..	520
ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>)	532
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	565
СЕТЕГИС®: табл. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>) ..	573
ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. (<i>Teva</i>)	577
ФОЗИНАП: табл. (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>)	604
ХАРТИЛ®: табл. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>) ..	609
ХАРТИЛ®-Д: табл. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>).....	614
ЭБРАНТИЛ®: капс. пролонг.; р-р для в/в введ. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>).....	625
ЭГИЛОК®: табл. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>) ..	630
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>).....	636
ЭНАП®: табл. (<i>KRKA</i>) ..	668
ЭНЗИКС: табл./комплект (<i>STADA CIS</i>)	676
ЭНЗИКС ДУО: табл./комплект (<i>STADA CIS</i>)	676
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ: табл./комплект (<i>STADA CIS</i>)	676
120-125. Ишемическая болезнь сердца	
120. Стенокардия [грудная жаба] (120.9 Стенокардия неуточненная, 120.0 Нестабильная стенокардия)	
АНГИОЗИЛ® РЕТАРД: табл. п.о. пролонг. (<i>Сотекс ФармФирма</i>).....	73
АРИТЕЛ®: табл. п.п.о. (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>)	80

АРИТЕЛ® КОР: табл. п.п.о. (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>)	87
АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Bayer Pharmaceuticals AG</i>).....	109
БИДОП®: табл. (<i>Gedeon Richter</i>)	121
БИПРОЛ®: табл. п.п.о. (<i>STADA CIS</i>)	125
ВАЗОМАГ: капс.; р-р д/ин. (<i>Олайнфарм</i>).....	137
ДАЛЬНЕВА: табл. (<i>KRKA</i>)	181
ДЕПРЕНОРМ® МВ: табл. п.п.о. пролонг. (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>)	192
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	230
ИДРИНОЛ®: р-р для в/в и паравен. введ. (<i>Сотекс ФармФирма</i>).....	235
ИЗАКАРДИН®: конц. для р-ра д/инф.; спрей подязычн. доз. (<i>Фармамед ООО</i>)	237
КАРДИАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>)	251
КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>).....	255
КАРДИОНАТ: капс.; р-р д/ин. (<i>STADA CIS</i>)	259
КЛЕКСАН®: р-р д/ин. (<i>Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»</i>)	261
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. (<i>BELUPO d.d.</i>) ..	270
КОНКОР®: табл. п.п.о. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>).....	299
КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (<i>Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»</i>).....	318
КОРАКСАН®: табл. п.п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>)	328

КОРДИНИК: табл. (ПИК-ФАРМА) 347

ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (Сотекс ФармФирма) 393

МЕРТЕНИЛ®: табл. п.п.о. (Gedeon Richter) 425

НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. (KRKA) 434

НИТРОМИНТ®: аэроз. подъязычн. доз. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 439

НИТРОСПРИНТ: спрей подъязычн. доз. (Фарма-мед ООО) 441

НОРВАСК®: табл. (Pfizer H.C.P. Corporation) 480

НОРМОДИПИН®: табл. (Gedeon Richter) 486

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 507

ПРЕДИЗИН®: табл. п.п.о. пролонг. (Gedeon Richter) 516

ПРЕДУКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 518

ПРЕСТАНС: табл. (Les Laboratoires Servier) 520

ТРИДУКАРД®: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (Северная звезда) 596

ТРИМЕКАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (БЕРТЕКС) 597

ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG) 601

ЭГИЛОК®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 630

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 636

ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 643

ЭНИКСУМ®: р-р д/ин. (Сотекс ФармФирма) 682

И21. Острый инфаркт миокарда (I21.9 Острый инфаркт миокарда неуточненный)

АМПИРИЛАН®: табл. (KRKA) 61

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (Bayer Pharmaceuticals AG) 109

ВАЗОМАГ: капс.; р-р д/ин. (Олайнфарм) 137

ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. (KRKA) 145

ДИЛАПРЕЛ®: капс. (БЕРТЕКС) 197

ДИРОТОН®: табл. (Gedeon Richter) 206

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (KRKA) 230

ИДРИНОЛ®: р-р для в/в и парабальб. введ. (Сотекс ФармФирма) 235

ИЗАКАРДИН®: конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз. (Фарма-мед ООО) 237

КАРДИАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. (Ка-нонфарма продакшн ЗАО) 251

КЛЕКСАН®: р-р д/ин. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 261

КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. (BELUPO d.d.) 270

КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 318

ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (Сотекс ФармФирма) 393

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ. (ФАР-МАСОФТ) 419

МЕКСИКОР®: р-р для в/в и в/м введ. (Эко-ФармИнвест) 423

НОРТИВАН®: табл. п.п.о. (Gedeon Richter) 489

ПАНАНГИН®: конц. для р-ра д/инф. (Gedeon Richter) 494

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 507

РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (KRKA) 565

ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. (Teva) 577

ТРОМБОВАЗИМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. (Сибирский центр фармакологии и биотехнологии) 599

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 636

ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 643

ЭНИКСУМ®: р-р д/ин. (Сотекс ФармФирма) 682

И22. Повторный инфаркт миокарда

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (Bayer Pharmaceuticals AG) 109



Новая комбинация
для лечения АГ



КОРИПРЕН®
аналаприл малеат/перканидипина гидрохлорид

Активная Система Защиты

www.rusfic.ru



RECORDATI

- ВАРФАРИН НИКОМЕД:** табл. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 149
- КАРДИАСК®:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Канонфарма продакшн ЗАО*)..... 251
- ФЛОГЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Mucos Pharma GmbH & Co, KG*)..... 601
- 123. Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда**
- ХАРТИЛ®:** табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)... 609
- 124. Другие формы острой ишемической болезни сердца (124.9 Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная)**
- ЗИЛТ®:** табл. п.п.о. (*KRKA*)..... 230
- КЛОПИДЕКС®:** табл. п.п.о. (*BELUPO d.d.*)... 270
- КОПЛАВИКС®:** табл. п.п.о. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*)..... 318
- ЛИСТАБ® 75:** табл. п.п.о. (*Сотекс ФармФирма*)... 393
- ПЛАВИКС®:** табл. п.п.о. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*)..... 507
- ЭГИПРОМБ®:** табл. п.п.о. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 643
- 125. Хроническая ишемическая болезнь сердца (125.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, 125.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная, 125.1 Атеросклеротическая болезнь сердца)**
- АМПИРИАН®:** табл. (*KRKA*)..... 61
- АНГИОЗИЛ® РЕТАРД:** табл. п.о. пролонг. (*Сотекс ФармФирма*)..... 73
- АРИТЕЛ®:** табл. п.п.о. (*Канонфарма продакшн ЗАО*)..... 80
- АРИТЕЛ® КОР:** табл. п.п.о. (*Канонфарма продакшн ЗАО*)..... 87
- БИПРОЛ®:** табл. п.п.о. (*STADA CIS*)..... 125
- ВАЛЕОКОР-Q10®:** табл. жев. (*ФАРМАСОФТ*)... 141
- ВАРФАРИН НИКОМЕД:** табл. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 149
- ВОБЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Mucos Pharma GmbH & Co, KG*)..... 167
- ДАЛЬНЕВА:** табл. (*KRKA*)..... 181
- ДЕПРЕНОРМ® МВ:** табл. п.п.о. пролонг. (*Канонфарма продакшн ЗАО*)..... 192
- ДИЛАПРЕЛ®:** капс. (*БЕРТЕКС*)..... 197
- ДУПЛЕКОР®:** табл. п.п.о. (*Gedeon Richter*)..... 216
- ЗИЛТ®:** табл. п.п.о. (*KRKA*)..... 230
- ИДРИНОЛ®:** р-р для в/в и парабюльб. введ. (*Сотекс ФармФирма*)..... 235
- ИНСПРА®:** табл. п.о. (*Pfizer H.C.P. Corporation*)..... 242
- КАРДИОМАГНИЛ®:** табл. п.п.о. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 255
- КЛОПИДЕКС®:** табл. п.п.о. (*BELUPO d.d.*)... 270
- КОНКОР®:** табл. п.п.о. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*)..... 299
- ЛИСТАБ® 75:** табл. п.п.о. (*Сотекс ФармФирма*)... 393
- МЕКСИКОР®:** капс. (*ЭкоФармИнвест*)... 422
- МЕРТЕНИЛ®:** табл. п.п.о. (*Gedeon Richter*)... 425
- НИПЕРТЕН:** табл. п.п.о. (*KRKA*)..... 434
- ПАНАНГИН:** конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. (*Gedeon Richter*)..... 494
- ПЕРИНЕВА®:** табл. (*KRKA*)..... 498
- ПЛАВИКС®:** табл. п.п.о. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*)..... 507
- ПРЕДИЗИН®:** табл. п.п.о. пролонг. (*Gedeon Richter*)..... 516
- ПРЕДУКАТАЛ® МВ:** табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*)..... 518
- ПРЕСТАНС®:** табл. (*Les Laboratoires Servier*)... 520
- ПРЕСТАРИУМ® А:** табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*)..... 532
- РОКСЕРА®:** табл. п.п.о. (*KRKA*)..... 565
- ТЕВАСТОР®:** табл. п.п.о. (*Teva*)..... 577
- ТРИДУКАРД®:** табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*Северная звезда*)..... 596
- ТРИМЕКАЛ® МВ:** табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (*БЕРТЕКС*)..... 597
- ФЛОГЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Mucos Pharma GmbH & Co, KG*)..... 601
- ХАРТИЛ®:** табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)... 609
- ЭГИЛОК®:** табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)... 630
- ЭГИЛОК® С:** табл. п.п.о. пролонг. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 636
- ЭСЛИДИН®:** капс. (*STADA CIS*)..... 693
- 126-128. Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения**
- 126. Легочная эмболия (126.9 Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце)**
- АСПИРИН® КАРДИО:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)..... 109
- ВЕНТАВИС:** р-р д/инг. гал. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)..... 156

КАРДИАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. (Ка-нонфарма продакшн ЗАО) 251

КЛЕКСАН®: р-р д/ин. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 261

КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) 369

ЭНИКСУМ®: р-р д/ин. (Сотекс ФармФирма) 682

127. Другие формы легоч- но-сердечной недостаточности

ВЕНТАВИС: р-р д/ин-гал. (Bayer Pharmaceuticals AG) 156

ТРАКЛИР®: табл. п.о. (Actelion Pharmaceuticals) 584

130-152. Другие болезни сердца

139. Эндокардит и поражение клапанов сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company) 149

143. Кардиомиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках (143.1 Кардиомиопатия при метаболических нарушениях)

ВАЗОМАГ: капсул. (Олайнфарм) 137

ИДРИНОЛ®: р-р для в/в и парабульб. введ. (Сотекс ФармФирма) 235

147. Пароксизмальная тахикардия (147.1 Наджелудочковая тахикардия)

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь (Krewel Meuselbach GmbH) 142

КОРДАРОН®: р-р для в/в введ.; табл. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 336

ПАНАНГИН: табл. п.п.о. (Gedeon Richter) 496

ЭГИЛОК®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 630

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 636

ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. (Олайнфарм) 694

148. Фибрилляция и трепетание предсердий

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company) 149

КОРДАРОН®: р-р для в/в введ.; табл. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 336

КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) 369

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 507

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 636

ЭЛИКВИС®: табл. п.п.о. (Bristol-Myers Squibb, Pfizer H.C.P. Corporation) 657

ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. (Олайнфарм) 694

149. Другие нарушения сердечного ритма (149.9 Нарушение сердечного ритма неуточненное, 149.3 Преждевременная деполаризация желудочков)

КОРДАРОН®: р-р для в/в введ.; табл. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 336

ПАНАНГИН: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. (Gedeon Richter) 494

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 507

ЭГИЛОК®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 630

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 636

ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. (Олайнфарм) 694

150. Сердечная недостаточность (150.0 Застойная сердечная недостаточность, 150.1 Левожелудочковая недостаточность, 150.9 Сердечная недостаточность неуточненная)

АМПРИЛАН®: табл. (KRKA) 61

АНГИАКАНД: табл. (Канонфарма продакшн ЗАО) 68

АРИТЕЛ®: табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО) 80

АРИТЕЛ® КОР: табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО) 87



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

Занидип®-РЕКОРДАТИ
лерканидипин

БРИТОМАР: табл. пролонг. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>)	132
ВАЗОМАГ: капсул.; р-р д/ин. (<i>Олайнфарм</i>)	137
ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. (<i>ФАРМАСОФТ</i>)	141
ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	145
ВЕРОШПИРОН: капсул.; табл. (<i>Gedeon Richter</i>)	163
ГИЗААР® ФОРТЕ: табл. п.п.о. (<i>МСД Фармасьютикалс ООО</i>)	171
ДИБИКОР®: табл. (<i>ПИК-ФАРМА</i>)	196
ДИЛАПРЕЛ®: капсул. (<i>БЕРТЕКС</i>)	197
ДИРОТОН®: табл. (<i>Gedeon Richter</i>)	206
ДИУВЕР: табл. (<i>Teva</i>)	212
ИДРИНОЛ®: р-р для в/в и парабубль. ввел. (<i>Сотекс ФармФирма</i>)	235
ИЗАКАРДИН®: конц. для р-ра д/инф.; спрей подязычн. доз. (<i>Фарма-мед ООО</i>)	237
ИНСПРА®: табл. п.о. (<i>Pfizer H.C.P. Corporation</i>)	242
КАРДИОНАТ: капсул.; р-р д/ин. (<i>STADA CIS</i>)	259
КЛЕКСАН®: р-р д/ин. (<i>Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»</i>)	261
КОЗААР: табл. п.п.о. (<i>МСД Фармасьютикалс ООО</i>)	291
КОНКОР®: табл. п.п.о. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>)	299
КОНКОР® КОР: табл. п.п.о. (<i>Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company</i>)	313
КОРАКСАН®: табл. п.п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>)	328
ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	406
ЛОРИСТА® Н 100: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	410

НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	434
НИТРОМИНТ®: аэроз. подязычн. доз. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>)	439
НОРТИВАН®: табл. п.п.о. (<i>Gedeon Richter</i>)	489
ПАНАНГИН: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. (<i>Gedeon Richter</i>)	494
ПЕРИНЕВА®: табл. (<i>KRKA</i>)	498
ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>)	532
ФОЗИНАП: табл. (<i>Канонфарма продакшн ЗАО</i>)	604
ХАРТИЛ®: табл. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>)	609
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>)	636
ЭЛТАЦИН®: табл. подязычн. (<i>БИОТИКИ МНПК</i>)	667
ЭНАП®: табл. (<i>KRKA</i>)	668
ЭНИКСУМ®: р-р д/ин. (<i>Сотекс ФармФирма</i>)	682

И51. Осложнения и неточно обозначенные болезни сердца	
КОРДАРОН®: табл. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис group»)	336

И52. Другие поражения сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках (И52.8 Другие поражения сердца при других болезнях, классифицированных в других рубриках)
РЕПЛАГАЛ: конц. для р-ра д/инф. (<i>Shire Pharmaceutical Contracts Limited</i>).....
555

И70-И79. Болезни артерий, артериол и капилляров

И70. Атеросклероз (И70.2 Атеросклероз артерий конечностей)

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Mucos Pharma GmbH & Co, KG</i>)	167
--	-----

ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (<i>Сотекс ФармФирма</i>)	393
МЕРТЕНИЛ®: табл. п.п.о. (<i>Gedeon Richter</i>)	425
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (<i>Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»</i>)	507
РОЗУЛИП®: табл. п.п.о. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>)	558
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	565
ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. (<i>Teva</i>)	577
ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Mucos Pharma GmbH & Co, KG</i>)	601
ЭГИТРОМБ®: табл. п.п.о. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>)	643

И73. Другие болезни периферических сосудов (И73.9 Болезнь периферических сосудов неуточненная, И73.1 Облитерирующий тромбангиит [болезнь Бюргера], И73.8 Другие уточненные болезни периферических сосудов)

АМПИЛАН®: табл. (<i>KRKA</i>)	61
ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (<i>Mucos Pharma GmbH & Co, KG</i>)	167
ДИЛАПРЕЛ®: капсул. (<i>БЕРТЕКС</i>)	197
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (<i>KRKA</i>)	230
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. (<i>BELUPO d.d.</i>)	270
ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (<i>Сотекс ФармФирма</i>)	393
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (<i>Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»</i>)	507
ПРОНОРАН®: табл. с контрол.пр. высвоб. п.о. (<i>Les Laboratoires Servier</i>)	552
ЭГИТРОМБ®: табл. п.п.о. (<i>EGIS Pharmaceuticals PLC</i>)	643

174. Эмболия и тромбоз артерий (174.9 Эмболия и тромбоз неуточненных артерий)**АСПИРИН® КАРДИО:** табл. п.о. раствор./кишечн. (Bayer Pharmaceuticals AG)..... 109**ВАРФАРИН НИКОМЕД:** табл. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)..... 149**ВОБЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG)..... 167**ЗИЛТ®:** табл. п.п.о. (KRKA)..... 230**КАРДИОМАГНИЛ®:** табл. п.п.о. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)..... 255**КЛЕКСАН®:** р-р д./ин. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)..... 261**КЛОПИДЕКС®:** табл. п.п.о. (BELUPO d.d.)..... 270**КОПЛАВИКС®:** табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)..... 318**КСАРЕЛТО®:** табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG)..... 369**ЛИСТАБ® 75:** табл. п.п.о. (Сотекс ФармФирма)..... 393**ПЛАВИКС®:** табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)..... 507**ФЛОГЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG)..... 601**ЭГИТРОМБ:** табл. п.п.о. (EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 643**177. Другие поражения артерий и артериол (177.1 Сужение артерий)****АМПРИЛАН®:** табл. (KRKA)..... 61**ДИЛАПРЕЛ®:** капс. (ВЕРТЕКС)..... 197**ЛИСТАБ® 75:** табл. п.п.о. (Сотекс ФармФирма)..... 393**179. Поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках (179.8 Другие поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках)****ВОБЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG)..... 167**ФЛОГЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG)..... 601**195-199. Другие и неуточненные болезни системы кровообращения****199. Другие и неуточненные нарушения системы кровообращения****ВАЛОСЕРДИН®:** капс. для приема внутрь (Московская фармацевтическая фабрика)..... 144**МЕРТЕНИЛ®:** табл. п.п.о. (Gedeon Richter)..... 425**ФАРМАНЕКС МАРИН ОМЕГА:** капс. (Nu Skin Enterprises)..... 601**КЛАСС XVII. Q00-Q99. Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения****Q20-Q28. Врожденные аномалии [пороки развития] системы кровообращения****Q21. Врожденные аномалии [пороки развития] сердечной перегородки (Q21.0 Де-****фект межжелудочковой перегородки)****ТРАКЛИР®:** табл. п.о. (Actelion Pharmaceuticals)..... 584**Q24. Другие врожденные аномалии [пороки развития] сердца****ТРАКЛИР®:** табл. п.о. (Actelion Pharmaceuticals)..... 584

Новая комбинация для лечения АГ

КОРИПРЕН®
эналаприл малеат/перканидипина гидрохлорид

Активная Система Защиты

www.rusfic.ru

RECORDATI

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)

ВАЛОСЕРДИН®: капли для приема внутрь (Московская фармацевтическая фабрика)..... 144

МАГНЕ В®: р-р для приема внутрь; табл. п.о. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»)..... 415

МАГНЕ В® ФОРТЕ:

табл. п.о.о. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»)..... 418

ЭГИЛОК®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 630

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 636

R07. Боль в горле и в груди (**R07.2** Боль в области сердца)

АДАПТОЛ®: табл. (Олайнфарм)..... 51

ВАЗОМАГ®: р-р д/ин. (Олайнфарм)..... 137

ВАЛЕМИДИН®: капли для приема внутрь спирт. (Фармамед ООО)..... 140

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь (Krewel Meuselbach GmbH)..... 142

ГРАНДАКСИН®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 178

КАРДИОНАТ®: капс.; р-р д/ин. (STADA CIS)..... 259

КЛАСС XIX. S00-T98. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

T36-T50. Отравление лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами

T46. Отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему (**T46.0** Отравление сердечными гликозидами и препаратами аналогичного действия)

ДИБИКОР®: табл. (ПИК-ФАРМА)..... 196

ПАНАНГИН®: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. (Gedeon Richter)..... 494

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)..... 116

Z82. В семейном анамнезе некоторые состояния, снижающие трудоспособность и хронические инвалидизирующие болезни (**Z82.4** В семейном анамнезе ишемическая болезнь сердца и другие болезни сердечно-сосудистой системы)

ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. (Teva)..... 577

Z95. Наличие сердечных и сосудистых имплантатов и трансплантатов (**Z95.1** Наличие аортокоронарного шунтового трансплантата)

АМПИРИЛАН®: табл. (KRKA)..... 61

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (Bayer Pharmaceuticals AG)..... 109

ВАРФАРАН НИКОМЕД®: табл. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)..... 149

ДИЛАПРЕЛ®: капс. (БЕРТЕКС)..... 197

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (KRKA)..... 230

КАРДИАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 251

КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. (BELUPO d.d.)..... 270

ПЕРИНЕВА®: табл. (KRKA)..... 498

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

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Агалсидаза альфа* (Agalsidase alfa*)

☞ *Синонимы*

Реплагал: конц. для р-ра
д/инф. (Shire Pharmaceutical
Contracts Limited) 555

АДАПТОЛ (ADAPTOL)

**Тетраметилтетраазаби-
циклооктандион** 584

Олайнфарм (Латвия)



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

Адаптол

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:
тетраметилтетраазаби-
циклооктандион 500 мг
вспомогательные вещества: ме-
тилцеллюлоза — 3,3 мг; кальция
стеарат — 1,7 мг

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Круглые плоскоцилин-
дрические таблетки белого или почти бе-
лого цвета, с фаской и риской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ- СТВИЕ. Анксиолитическое. ПОКАЗАНИЯ

- невроты и невротоподобные со-
стояния (раздражительность, эмо-
циональная неустойчивость, трево-
га, страх);
- улучшение переносимости нейро-
лептиков и транквилизаторов с це-
лью устранения вызываемых ими
соматовегетативных и неврологи-
ческих побочных эффектов;
- кардиалгия различного генеза (не
связанная с ИБС);
- никотиновая абстиненция (в соста-
ве комплексной терапии для умень-
шения влечения к курению табака).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к компо-
нентам препарата;
- беременность;
- период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО- ЗЫ.

Внутрь, независимо от приема
пищи, по 500 мг 2–3 раза в день. Мак-
симальная разовая доза составляет 3
г, суточная — 10 г. Длительность кур-
са лечения — от нескольких дней до
2–3 мес.

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

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко —
головокружение, понижение АД, дис-
пептические расстройства, аллерги-
ческие реакции (кожные высыпания,
зуд), после приема высоких доз: брон-
хоспазм, понижение температуры
тела, слабость. При понижении АД
и/или температуры тела (температура
тела может понизиться на 1–1,5 °C)
прием препарата прекращать не надо.
АД и температура тела нормализуют-
ся самостоятельно. При возникнове-
нии аллергических реакций приме-
нение препарата следует прекратить.

А

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, головкружение.

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.

АМЗААР (AMZAAR)

Амлодипин* + Лозартан* 61

ООО МСД «Фармасьютикалс»
(Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

амлодипина камзилат . . . 7,84 мг

(в пересчете на амлодипин — 5 мг)

лозартан калия 50 мг



табл. п.о. 5 мг + 50 мг,

бл. 10, пач. картон. 3

табл. п.о. 5 мг + 100 мг,

бл. 10, пач. картон. 3

Амзаар

вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол — 0,1 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 17 мг; МКЦ — 265,1 мг; маннитол — 40 мг; повидон К30 — 5 мг; кросповидон — 12 мг; магния стеарат — 3 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза-2910 — 8 мг; гипролоза — 2 мг; титана диоксид — 1,8 мг; тальк — 0,2 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

амлодипина камзилат . . . 7,84 мг

(в пересчете на амлодипин — 5 мг)

лозартан калия 100 мг

вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол — 0,1 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 17 мг; МКЦ — 407,1 мг; маннитол — 40 мг; повидон К30 — 5 мг; кросповидон — 18 мг; магния стеарат — 5 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза-2910 — 12 мг; гипролоза — 3 мг; титана диоксид — 2,7 мг; тальк — 0,3 мг; краситель железа оксид желтый — 0,045 мг; краситель железа оксид красный — 0,045 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 5 мг+50 мг: белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «АТ1» на одной стороне.

Таблетки 5 мг+100 мг: розовые или светло-розовые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «АТ2» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным компонентам и/или вспомогательным компонентам препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- гемодинамически выраженный стеноз устья аорты;
- шок;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- тяжелая артериальная гипотензия.

С осторожностью: пациенты со сниженным ОЦК, например при приеме высоких доз диуретиков, выраженной диарее, рвоте и других состояниях, приводящих к гиповолемии; пациенты, находящиеся на диете с ограничением поваренной соли; пациенты с почечной недостаточностью (С1 креатинина <20 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе; гиперкалиемия; артериальная гипотензия; печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия); хроническая сердечная недостаточность ишемиче-

ской этиологии (II–IV функционального класса по классификации NYHA); аортальный стеноз; митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после него); пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Амзаар противопоказан при беременности, и его прием должен быть немедленно прекращен при установлении беременности.

Токсическое и летальное воздействие на организм плода и новорожденного Амлодитин

ЛС, прямо воздействующие на РААС, могут вызывать повреждения и гибель плода и новорожденного при назначении беременным. Описаны единичные случаи применения ингибиторов АПФ при беременности.

Применение во II и III триместрах беременности препаратов, непосредственно воздействующих на РААС, связано с такими повреждениями плода и новорожденного, как артериальная гипотензия, неонатальная гипоплазия костей черепа, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность, смерть. Также отмечались случаи олигогидрамниона, предположительно развившегося в результате сниженной функции почек у плода. В этих случаях олигогидрамнион был ассоциирован с контрактурами конечностей, черепно-лицевыми деформациями и гипоплазией легких плода. Помимо этого отмечались случаи преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и незаращения артериального протока, однако связи с воздействием препарата в этих случаях обнаружено не было. Перечисленные побочные эффекты, по-видимому, не являются следствием применения препарата в I триместре беременности. Тем не менее, беременные, принимавшие препараты АРА в I триместре, должны быть обязательно ин-

формированы о последствиях приема данных препаратов во II–III триместрах.

В зависимости от срока беременности, можно применять стресс-тест на маточные сокращения, бесстрессовый тест или оценку биофизического профиля плода. При этом как врач, так и пациентка должны быть осведомлены о том, что олигогидрамнион может проявиться уже после развития необратимых повреждений плода. Дети, подвергшиеся в анамнезе *in utero* воздействию препаратов АРА, должны находиться под врачебным наблюдением из-за повышенной вероятности артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. В случае олигурии в первую очередь необходима коррекция АД и почечной перфузии. Обменная гемотрансфузия или гемодиализ необходимы для коррекции артериальной гипотензии и/или в качестве замещения функции почек.

Лозартан

Применение во II и III триместрах беременности препаратов, действующих на РААС, могут вызывать серьезные повреждения или даже гибель развивающегося плода, поэтому при установлении беременности прием лозартана должен быть немедленно прекращен. Поскольку почечная перфузия плода, зависящая от РААС, развивается со II триместра беременности; риск для плода возрастает при приеме лозартана во II или III триместрах.

Неизвестно, происходит ли экскреция амлодипина и/или лозартана в грудное молоко, но в доклинических исследованиях у животных отмечались значительные концентрации амлодипина и/или активного метаболита лозартана в грудном молоке. Амзаар не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи, с небольшим количеством воды один раз в сутки. Начинать лечение

препаратом Амзаар необходимо в случае предварительного титрования доз амлодипина и лозартана, соответственно 1 табл. Амзаара 5 мг+50 мг или 5 мг+100 мг. При необходимости возможен прямой переход с монотерапии амлодипином или лозартаном на терапию препаратом Амзаар. Амзаар может назначаться пациентам, АД которых в недостаточной степени контролируется амлодипином или лозартаном в тех же дозах, что присутствуют в комбинации (5/50 мг или 5/100 мг). Пациенты, одновременно принимающие лозартан и амлодипин, могут быть переведены на Амзаар с теми же дозами этих препаратов.

Применение при почечной недостаточности

При Cl креатинина от 50 до 20 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Амзаар не рекомендуется применять у пациентов с Cl креатинина менее 20 мл/мин и пациентов на гемодиализе, т.к. может потребоваться коррекция дозы компонентов препарата.

Применение у пациентов со сниженным ОЦК

Не рекомендуется применение препарата Амзаар у пациентов со сниженным ОЦК (например при приеме высоких доз диуретиков).

При этом в случае восполнения ОЦК прием препарата Амзаар возможен, если не рекомендована более низкая доза лозартана — 25 мг.

Применение при печеночной недостаточности

Применение препарата Амзаар возможно у пациентов с печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которым по решению врача допускается назначение лозартана в дозе 50 мг.

Применение у пожилых

Препарат Амзаар возможно применять у пациентов старше 65 лет при переносимости дозы лозартана 50 мг.

Применение у детей и подростков

Амзаар не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет из-за не-

достаточности данных по эффективности и безопасности применения в данной группе (см. «Противопоказания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты (ПЭ), отмечавшиеся в ходе исследований препарата Амзаар, представлены в соответствии с классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: очень часто (более 1/10); часто (более 1/100, менее 1/10); нечасто (более 1/1000, менее 1/100); редко (более 1/10000, менее 1/1000) и очень редко (менее 1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (оценить частоту по имеющимся данным невозможно).

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль; нечасто — сонливость.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — астения, дискомфорт или боль в груди, чувство переполнения в животе, периферические отеки.

Со стороны ЖКТ: нечасто — запор, дискомфорт в области живота, диспепсия, рвота, эзофагеальный рефлюкс.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожный зуд, крапивница.

Со стороны ССС: нечасто — ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — системное головокружение.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — повышенная частота мочеиспускания.

ПЭ, отмечавшиеся при приеме компонентов Амзаара (амлодипина и лозартана), также могут служить его потенциальными ПЭ, несмотря на то что данные ПЭ не отмечались в кли-

нических исследованиях и в пострегистрационном периоде применения Амзаара.

Амлодипин

Со стороны ЦНС: часто — головная боль (особенно в начале лечения), головокружение, повышенная утомляемость, сонливость; нечасто — общее недомогание, гиперестезия, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, необычные сновидения, повышенная возбудимость, тревожность; очень редко — мигрень, апатия, агитация, атаксия, амнезия, астения, повышенное потоотделение.

Со стороны психики: нечасто — лабильность настроения, депрессия.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боли в животе; нечасто — рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; редко — гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко — панкреатит, гастрит, желтуха (обусловленные холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны ССС: часто — ощущение сердцебиения; нечасто — чрезмерное снижение АД; очень редко — обморок, одышка, васкулит, ортостатическая гипотензия, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке, отек легких, отеки нижних конечностей.

Со стороны кроветворной и лимфатической систем: очень редко — тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия; очень редко — дизурия, полиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — гинекомастия, импотенция.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка, ринит; очень редко — кашель.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто — мышечные судороги, миалгия, артралгия, боль в спине, артроз; редко — миастения.

Со стороны кожных покровов: часто — приливы крови к коже лица; редко — эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко — алоpecia, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Аллергические реакции: очень редко — кожный зуд, сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная, крапивница), отек Квинке, мультиформная эритема, реакции фоточувствительности.

Со стороны органов чувств: нечасто — звон в ушах, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах; очень редко — паросмия.

Со стороны обмена веществ: очень редко — гипергликемия.

Прочие: нечасто — снижение массы тела, увеличение массы тела, носовое кровотечение.

Лозартан

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, астеня, головная боль, утомляемость, повышенная слабость, бессонница; нечасто — нарушение мозгового кровообращения, нарушения сна, сонливость, расстройство памяти, периферическая нейропатия, парестезии, гиперестезии, тремор, атаксия, системное головокружение, ухудшение памяти, мигрень, нервозность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: отек лица, лихорадка, астеня, повышенная слабость.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, диарея, диспепсия, боль в животе; нечасто — анорексия, нарушение вкуса, запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, гепатит, нарушение функции печени, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — алоpecia, сухость кожи, кожная сыпь, покраснение кожи, пурпура Шенлейна-Геноха, фотосенсибилизация, зуд, повышенное потоотделение.

Аллергические реакции: нечасто — крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны ССС: нечасто — инфаркт миокарда, стенокардия, нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, обморок (синкопе), артериальная гипотензия, васкулит.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — анемия; редко — тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — одышка, бронхит, сухой кашель, дискомфорт в области глотки, носовое кровотечение, ринит, ларингит, боль в груди.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — звон в ушах.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — нарушение частоты мочеиспускания, никтурия, инфекция мочевыводящих путей; очень редко — почечная недостаточность.

Нарушения психики: нечасто — беспокойство, тревожное расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, паническое расстройство.

Со стороны органа зрения: нечасто — нечеткость зрения, чувство жжения/укола в глазу, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — снижение либидо, импотенция.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — подагра.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — судороги, скелетно-мышечная боль, припух-

лость суставов, ригидность суставов; нечасто — артралгия, артрит, фибромиалгия; редко — рабдомиолиз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гипотензивный эффект Амзаара может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами, поэтому одновременное назначение различных гипотензивных средств должно быть обосновано.

Амлодипин

Может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, α -адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. В отличие от других БКК, клинически значимое взаимодействие амлодипина (III поколение БКК) не было обнаружено при совместном применении с НПВС, в т.ч. с индометацином. Возможно усиление гипотензивного действия БКК при совместном применении с тиазидными и петлевыми диуретиками, ингибиторами АПФ и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с α_1 -адреноблокаторами, нейролептиками.

Совместное применение амлодипина с ингибиторами СYP3A4 требует тщательного контроля симптомов гипотензии и периферических отеков. При одновременном назначении дилтиазема в дозе 180 мг в день и амлодипина в дозе 5 мг в день пожилым пациентам системная экспозиция амлодипина повышается на 60%. Эритромицин при совместном применении повышает $C_{\max}$ амлодипина у молодых пациентов на 22%, а у пожилых — на 50%. В то же время сильные ингибиторы СYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме в еще большей степени.

Несмотря на то что точной количественной оценки взаимодействия амлодипина и индукторов СYP3A4 (например рифампицин, зверобой продырявленный) не получено, на фоне

их совместного применения рекомендуется постоянный контроль АД. β -адреноблокаторы при одновременном назначении с амлодипином могут вызвать обострение течения сердечной недостаточности.

Хотя при изучении амлодипина отрицательное инотропное действие обычно не наблюдали, тем не менее некоторые БКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например амиодарон и хинидин).

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

При в/в введении дантролена на фоне лечения амлодипином возможны коллапс, аритмии, снижение силы сердечных сокращений и гиперкалиемия.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БКК.

При совместном применении амлодипина с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не изменяет фармакокинетику циклоспорина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (ПВ).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Лозартан

Как и при использовании других средств, блокирующих образование ангиотензина II и его эффекты, сопутствующее назначение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиевых добавок и калийсодержащих заменителей соли, может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, которые получали лечение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, одновременное назначение ингибиторов АПФ и/или препаратов АРА, включая лозартан, может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Обычно данный эффект обратим. НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект блокаторов рецепторов ангиотензина II, включая лозартан. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II может быть ослаблен при одновременном применении НПВС, в частности селективных ингибиторов ЦОГ-2. Таким образом, одновременное применение Амзаара с НПВС необходимо проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Двойная блокада РААС: установлено, что у пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней двойная блокада РААС (одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов АРА) ассоциируется с более частыми осложнениями терапии в виде артериальной гипотензии, обморока (синкопе), гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией каждым препаратом. В связи с этим комбинированное лечение ингибиторами АПФ и препаратами АРА требует индивидуализированного подхода и постоянного контроля функциональной активности почек.

Не отмечалось фармакокинетически значимых взаимодействий препарата с такими ЛС, как гидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, циметидин и фенobarбитал.

Прием рифампина, индуктора лекарственного метаболизма, снижает концентрации лозартана и его активного метаболита.

У человека изучены 2 ингибитора, изофермента CYP3A4. Кетоконазол не влияет на биотрансформацию лозартана, вводимого в/в, до активного метаболита, а эритромицин не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику лозартана при приеме внутрь.

Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, снижает концентрацию активного метаболита и повышает концентрацию лозартана в плазме крови, однако фармакодинамическая значимость совместного применения лозартана и ингибиторов изофермента CYP2C9 не установлена. Показано, что у лиц, организм которых не преобразует лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные свидетельствуют о том, что биотрансформация лозартана до активного метаболита опо-

средуется преимущественно изоферментом CYP2C9, а не CYP3A4.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки Амзаара неизвестны.

Ниже приведены данные о передозировке амлодипина и лозартана, принимаемых по отдельности.

Амлодипин

Симптомы: передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, рефлекторной тахикардии. В описанных случаях отмечался длительный выраженный гипотензивный эффект, вплоть до шокового состояния и летального исхода.

Лечение: назначение активированного угля здоровым добровольцам непосредственно или в течение 2 ч после приема внутрь 10 мг амлодипина значительно снижает всасывание последнего. При необходимости показано промывание желудка. Клинически значимая артериальная гипотензия при передозировке Амзаара требует проведения комплекса мер по нормализации состояния ССС: необходимо приподнять ноги пациента, осуществлять постоянный контроль функциональных показателей сердца и дыхательной системы, ОЦК и объема диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может потребоваться введение сосудосуживающих средств, при уверенности, что отсутствуют противопоказания к их применению. Для устранения блокады кальциевых каналов эффективно в/в введение кальция глюконата. Выведение амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

Лозартан

Симптомы: Имеются ограниченные данные о передозировке препарата у человека. Наиболее характерны следующие симптомы: артериальная гипотензия и тахикардия; возможно развитие брадикардии вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: при возникновении симптоматической артериальной гипотензии, следует назначить поддерживающую терапию. Ни лозартан, ни его активный метаболит невозможно удалить из организма с помощью гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациенты со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например при приеме высоких доз диуретиков, выраженной диарее, рвоте и других состояниях, приводящих к гиповолемии) в начале терапии Амзааром может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Перед назначением Амзаара дефицит ОЦК должен быть устранен. Для пациентов, чья суточная доза лозартана составляет 25 мг, применение Амзаара не рекомендуется (см. «Способ применения и дозы»).

Особые указания и меры предосторожности, относящиеся к амлодипину

Благодаря длительному $T_{1/2}$ в плазме крови, вазодилатация, развившаяся в результате приема амлодипина, может сохраняться и после его отмены. Таким образом, назначение другого вазодилатора после отмены амлодипина следует проводить с осторожностью, при индивидуальной оценке дозы, интервала дозирования и активном контроле состояния пациента.

В период лечения необходим контроль массы тела и потребления поваренной соли, назначение соответствующей диеты. Необходимо поддержание гигиены зубов и частое посещение стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Особые указания и меры предосторожности, относящиеся к лозартану

Гиперкалиемия (содержание калия в плазме $>5,5$ ммоль/л) отмечалась у 1,5% пациентов, принимавших лозартан в виде монотерапии. Ни в одном из этих случаев не требовалась отмена препарата. Совместное с лозарта-

ном назначение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратов калия, калийсодержащих заменителей соли, а также препаратов, прием которых может приводить к повышению концентрации калия в плазме (например гепарин), должно быть обосновано (особенно у пожилых пациентов с нарушением функции почек), а содержание калия в плазме должно находиться под контролем.

Прием лозартана может приводить к транзиторной артериальной гипотензии, сопровождаемой шоком, обмороком и одышкой.

Препарат Амзаар необходимо назначать с осторожностью пациентам:

- со сниженным ОЦК;
- находящимся на диете с ограничением поваренной соли;
- с почечной недостаточностью (С креатинина менее 20 мл/мин) или находящимся на гемодиализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Согласно исследованиям фармакокинетики, у пациентов с циррозом печени наблюдается значительно повышение концентрации лозартана в плазме. Применение лозартана не рекомендуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), а также у пациентов с печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которым рекомендовано снижение дозы лозартана до 25 мг/сут.

Пациенты с почечной недостаточностью

Вследствие подавления РААС у части пациентов, принимавших лозартан, отмечались обратимые при отмене препарата изменения функции почек. У пациентов, почечная функция которых может зависеть от активности РААС (например при хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по классификации NYHA), применение инги-

биторов АПФ сопровождалось олигурией и/или нарастающей азотемией и, изредка, острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Схожая картина наблюдалась и при применении лозартана у таких пациентов. В клинических исследованиях применение ингибиторов АПФ у пациентов с одно- или двусторонним стенозом почечной артерии приводило к увеличению концентрации креатинина и азота мочевины в плазме. Подобный эффект наблюдался и при приеме лозартана у данной группы, он был обратим при отмене препарата.

Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами при приеме препарата Амзаар, учитывая риск развития головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+50 мг, 5 мг+100 мг. По 10 табл. в контурных ячейковых упаковках (блистерах) из фольги алюминиевой, с одной стороны ламинированной ориентированной полиамидной пленкой, с другой стороны — ПВХ пленкой, запечатанных фольгой алюминиевой, или по 300 табл. во флаконах из белого ПЭ высокой плотности с завинчивающимися крышками из белого полипропилена, содержащими влагопоглотитель (гранулированный силикагель) под мембраной из ПЭ и снабженными кольцом контроля первого вскрытия. По 1 или 3 блистера или по 1 флакону в картонной пачке.*

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Амиодарон* (Amiodarone*)

 *Синонимы*

Кордарон®: р-р для в/в введ., табл. (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп») 336

Амлодипин* (Amlodipine*)

☞ *Синонимы*

Норваск®: табл. (Pfizer H.C.P. Corporation) 480
Нормодипин®: табл. (Gedeon Richter) 486

Амлодипин* + Аторвастатин* (Amlodipine* + Atorvastatin*)

☞ *Синонимы*

ДУПЛЕКОР®: табл. п.п.о. (Gedeon Richter) 216

Амлодипин* + Лизиноприл* (Amlodipine* + Lisinopril*)

☞ *Синонимы*

Экватор®: табл. (Gedeon Richter) 646

Амлодипин* + Лозартан* (Amlodipine* + Losartane*)

☞ *Синонимы*

Амзаар: табл. п.п.о. (МСД Фармасыютикалс ООО) 52

Амлодипин* + Периндоприл* (Amlodipine* + Perindopril*)

☞ *Синонимы*

Дальнева: табл. (KRKA) 181
Престанс: табл. (Les Laboratoires Servier) 520

АМПРИЛАН® (AMPRILAN)

Рамиприл* 555
KRKA (Словения)

СОСТАВ

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



табл. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Амприлан®

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, гипотензивное, вазодилатирующее.

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 (С₁ 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, аортальный 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 полиакрилонитриловых мембран — риск развития анафилактикоидных реакций, перед процедурой афереза ЛПНП, одномоментное проведение десенсибилизирующей терапии аллергиями

(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/сутки, 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 увеличенные дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки, то лечение препаратом должно быть прекращено.

Диабетическая нефропатия и нефропатия на фоне хронических диффузных 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 пре-

парата Амприлан® у отдельных групп пациентов.

Нарушения функции почек

У пациентов с С1 креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется. Для пациентов с С1 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 CCC: 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 (парос-

мия), 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 эпидермальный некролиз, ухудшение течения псориаза, псориазоформные, пемфигоидные и лихеноидные поражения кожи и слизистых оболочек, алоpecia; 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), кишечинальный 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 — гиперкальциемия, 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, тетракозатид: уменьшение гипотензивного эффекта (задержка жидкости).

Калийсберегающие диуретики (спиролактон, 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. рамприла, 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, альфа₁-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин), ангиотензина II (ангиотензиномид), 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 значительного повышении активности печеночных трансаминаз на фоне приема ингибиторов АПФ применение препарата Амприлан® следует прекратить.

У пациентов с несложной 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 до-

зой (1,25 мг) и под медицинским наблюдением.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/ТОКМП

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 развиваться 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, три-

амтерен, 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.

Анафилактические реакции при проведении процедур десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических 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, про-

ходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактикоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.

Анафилактикоидные 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 анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной 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 анафилактикоидные 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.

АНГИАКАНД (ANGIAKAND)

Кандесартан* 251

ЗАО «Канонфарма продакшн»
(Россия)



табл. 8 мг,
уп. контурн. яч. 7, пач. картон. 4
Ангиаканд

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

кандесартана цилексе-

тил. 8 мг
16 мг
32 мг

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный — 20,3/23,8/27,5 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 3,5/5/7 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 64,5/90/126 мг; магния стеарат — 0,7/1/1,5 мг; повидон К30 — 3/4,2/6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки белого или почти

белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Вазодилатирующее, гипотензивное, диуретическое.

ПОКАЗАНИЯ

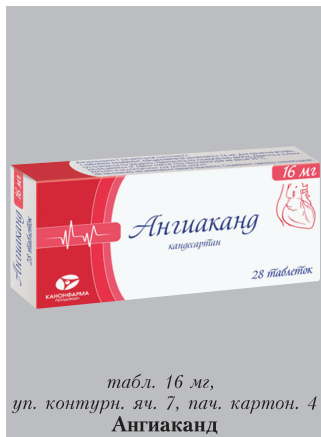
- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к кандесартану или другим компонентам препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- первичный гиперальдостеронизм (резистентность к терапии);
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность (С_л креатинина менее 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз почечной артерии единственной почки; после пересадки почки в анамнезе; гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапана; cerebro-васкулярные заболевания; ишемическая болезнь сердца; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; снижение ОЦК; гиперкалиемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. 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.



У человеческого эмбриона система кровоснабжения почки, которая зависит от развития РААС, начинает формироваться во II триместре беременности. Таким образом, риск для плода увеличивается при применении кандесартана 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 во II и III триместрах беременности. Ангиаканд не следует применять во время беременности. Если беременность выявлена в период лечения препаратом, терапия должна быть прекращена как можно быстрее.

Неизвестно, выделяется ли кандесартан в грудное молоко. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей Ангиаканд не следует применять в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза составляет 8 мг 1 раз в день. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение АД, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза лекарственного препарата составляет 32 мг 1 раз в сутки.

Максимальный антигипертензивный эффект наступает через 4 нед после начала лечения.

В случае, если терапия препаратом Ангиаканд не приводит к снижению АД до оптимального целевого уровня, рекомендуется добавить к терапии тиазидный диуретик.

У пациентов пожилого возраста коррекция начальной дозы не требуется.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (С_л креатинина >30 мл/мин) не требуется изменение начальной дозы препарата.

Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (С_л креатинина <30 мл/мин) и пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени: рекомендуемая начальная

доза — 4 мг 1 раз в день (возможно применение препарата кандесартана в другой форме выпуска).

Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в день (возможно применение препарата кандесартана в другой форме выпуска).

Повышение дозы до 32 мг 1 раз в день или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалом не менее 2 нед.

Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек и/или печени не требуется изменение начальной дозы препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Артериальная гипертензия, наиболее часто встречающиеся побочные эффекты ($\geq 1/100$, <1/10)*

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, головная боль.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине.

Прочие: респираторные инфекции.

Лабораторные показатели: снижение гемоглобина, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в крови, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение активности АЛТ.

Хроническая сердечная недостаточность, наиболее часто встречающиеся побочные эффекты ($\geq 1/100$, <1/10)

Со стороны ССС: выраженное снижение АД.

Со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек.

Лабораторные изменения: гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в крови, гиперкалиемия.

В ходе постмаркетингового применения кандесартана сообщалось о следующих побочных эффектах (частота — менее 1/10000)

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.



Лабораторные показатели: гиперкалиемиия, гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных трансаминаз, нарушение функции печени или гепатит.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность у предрасположенных пациентов.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При сочетанном применении кандесартана с гидрохлортиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом клинически значимых взаимодействий не выявлено.

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Побочные 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.

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС (например ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сут), может уменьшаться гипотензивное действие кандесартана. Как и в случае с

ингибиторами АПФ, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС повышает риск снижения функции почек вплоть до развития почечной недостаточности, что приводит к гиперкалиемии у пациентов с нарушением функции почек. Эта комбинация должна применяться с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Все пациенты должны получать достаточное количество жидкости. Необходимо контролировать функцию почек в начале терапии и в дальнейшем.

Лекарственные препараты, влияющие на РААС, могут повышать концентрацию мочевины и креатинина в крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Диуретики и другие гипотензивные средства повышают риск развития артериальной гипотензии.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие препараты, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например гепарин), увеличивают риск развития гиперкалиемии.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (изофермент CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияние кандесартана на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4. Действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, головокружение, тахикардия.

Лечение: симптоматическое. Уложить пациента на спину, приподнять нижние конечности выше уровня головы, при необходимости увеличить ОЦК путем инфузии 0,9% раствора натрия хлорида, назначить симптоматические. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. До и во время лечения необходим контроль АД, функции почек (креатинина в плазме крови), содержания калия, лития в сыворотке крови (при комбинированном применении ЛС).

Артериальная гипотензия. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратом Ангиаканд может развиваться 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 большие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости проводить коррекцию гиповолемии.

Стеноз почечной артерии. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на РААС, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Подобные эффекты можно ожидать при назначении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Пересадка почки. Данные о применении кандесартана у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Нарушение функции почек. На фоне терапии препаратом Ангиаканд, как и при применении других средств, угнетающих РААС, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек.

При применении препарата Ангиаканд у пациентов с артериальной гипертензией и выраженной почечной недостаточностью рекомендуется периодически контролировать содержание калия и креатинина в сыворотке крови. Клинический опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек

или терминальной стадией почечной недостаточности (С1 креатинина <15 мл/мин) ограничен.

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 препарата Ангиаканд также рекомендуется контролировать содержание калия и креатинина в плазме крови.

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности. При применении препарата Ангиаканд в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии. В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Общая анестезия и хирургия. У пациентов, получающих антагонисты рецепторов ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады РААС. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей в/в введения жидкости и/или вазопрессорных средств.

Стеноз аортального и митрального клапана (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия). При применении препарата Ангиаканд, как и других вазодилаторов, пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального и/или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на активность РААС. В связи с этим препарат Ангиаканд не

рекомендуется применять у таких пациентов.

Гиперкалиемия. Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, показывает, что одновременное применение кандесартана 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.

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. Применение 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 применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у больных с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями ишемического генеза при применении любых гипотензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В период лечения может возникнуть головокружение, слабость, поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 8 мг, 16 мг и 32 мг. По 7, 10, 20, 28 или 30

табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 табл.; по 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 табл.; 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 20 табл.; 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 28 табл.; 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 табл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

АНГИОЗИЛ® РЕТАРД (ANGIOZIL RETARD)

Триметазидин* 599

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)



СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 1 табл.
активное вещество:
триметазидина дигидрохлорид 0,035 г

вспомогательные вещества: МКЦ — 0,1206 г; гипромеллоза — 0,0522 г; кремния диоксид коллоидный — 0,0011 г; магнезия стеарат — 0,0011 г; *Opadry II* (гипромеллоза, лактозы моногидрат, триацетин, макрогол, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный) — 0,008 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегантное.*

ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии);
- хориоретинальные сосудистые нарушения;
- кохлеовестибулярные нарушения ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- почечная недостаточность (С1 креатинина ниже 15 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время приема пищи. Ангиозил® ретард назначают по 1 табл. (35 мг) 2 раза в сутки (утром и

вечером). Продолжительность терапии устанавливается индивидуально.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме триметазидина, приведена в следующей градации: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко — $< 1/10000$, в т.ч. отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль, астения; очень редко — экстрапиримидные расстройства (тремор, ригидность, акинезия), обратимые после отмены препарата.

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны ССС: редко — ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие с другими ЛС не описано.

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. Препарат не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. Из-за отсутствия соответствующих клинических данных назначение препарата не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Ангиозил® ретард незначительно влияет на способность к вождению транспорта и выполнению работ, требующих повышенной скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 35 мг. В контурной ячейковой упаковке 10 или 14 шт. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 шт. или 2 или 4 контурных ячейковых упаковки по 14 шт. в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Апиксабан* (Arixaban*)

Синонимы

Эликвис®: табл. п.п.о.

(Bristol-Myers Squibb, Pfizer

H.C.P. Corporation) 657

АПРОВЕЛЬ® (APROVEL®)

Ирбесартан* 250

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



табл. 150, 300 мг, бл. 14, кор. 1

Апрель®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

ирбесартан 150 мг
300 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; натрия кроскармеллоза; гипромеллоза; магния стеарат; кремния диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 150 мг: двояковыпуклые, овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой изображения сердца на одной стороне и числа «2872» — на другой.

Таблетки 300 мг: двояковыпуклые, овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой изображения сердца на одной стороне и числа «2873» — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное.

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;
- гиповолемия, гипонатриемия, возникающие при лечении диуретиками, гемодиализ, соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарея, рвота;
- двусторонний стеноз почечных артерий;

А

- односторонний стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV стадии (по классификации NYHA);
- ИБС и/или клинически значимое атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга;
- почечная недостаточность (контроль содержания калия и концентрации креатинина в крови);
- недавняя трансплантация почки (отсутствие опыта клинического применения);
- тяжелая почечная недостаточность (отсутствие опыта клинического применения);
- пациенты старше 75 лет;
- одновременный прием НПВС.

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, на-

ходящихся 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 назначение 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.

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 и юношеского возраста не установлена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных

ниже, определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) (включая отдельные сообщения).

Частота побочных эффектов не зависела от дозы (в рекомендованном интервале доз), пола, возраста, расы больного или от продолжительности терапии в 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 приблизительно такой же, как и при приеме плацебо (3,3 и 4,5% соответственно).

Нарушения со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; нечасто — ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — тахикардия.

Сосудистые нарушения: нечасто — приливы крови к коже лица, отеки.

Респираторные нарушения: нечасто — кашель.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота/рвота; нечасто — диарея, диспепсия/изжога.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — половая дисфункция.

Общие: часто — повышенная утомляемость; 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 и сахарным диабетом типа 2 ортостатическое головокружение и ортостатическая гипотензия отмечались чаще.

Со стороны нервной системы: очень часто — головокружение; часто — ортостатическое головокружение.

Сосудистые нарушения: часто — ортостатическая гипотензия.

Нарушения опорно-двигательного аппарата: 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: очень редко — как и у всех антагонистов рецепторов ангиотензина II, отмечались редкие случаи таких аллергических реакций, как сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения метаболизма и питания: гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: вертиго.

Нарушения слуха и вестибулярного аппарата: неизвестная частота — звон в ушах.

Нарушения со стороны ЖКТ: неизвестная частота — диспепсия.

Нарушения функции печени: повышение значения активности печеночных ферментов, концентрации билирубина в крови, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия (иногда в сочетании с повышением уровня креатинкиназы), мышечные судороги.

Нарушения функции почек и мочевыводящей системы: 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 медленного 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 конце междозового периода). При приеме ирбесартана с небольшими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) ги-

потензивное 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 солевых заменителей, содержащий калий, или других препаратов (гепарин) может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Литий: обратимое повышение концентрации 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 оконча-

ния 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 Апрель. 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 обзвуженных больных и/или больных с дефицитом ионов натрия (в результате интенсивного лечения диуретиками, диареей или рвоты, ограничения поступления соли с пищей), а также у больных, находящихся на гемодиализе, может развиваться клинически

значимая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Указанные патологические состояния необходимо скорректировать перед началом применения препарата Апрель.

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 Апрель не описаны, подобный эффект можно ожидать и при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Почечная недостаточность и пересадка почек. При применении Апрель у пациентов с почечной недостаточностью рекомендован периодический контроль уровня калия и креатинина сыворотки крови. Нет клинических данных относительно применения Апрель у пациентов, перенесших пересадку почек.

Больные артериальной гипертензией с сахарным диабетом типа 2 и заболеваниями почек. Отмечено благоприятное влияние ирбесартана на почечные и сердечно-сосудистые проявления. Было показано, что 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 Апрельем, особенно при наличии почечной недостаточности и/или заболеваний сердца. Для пациентов группы риска рекомендован контроль уровня калия в сыворотке крови.

Стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная гиперτροφическая кардиомиопатия: как в случае других вазодилаторов, необхо-

димо 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 целесообразно.

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 головного 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, снижение внимания, замедление психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг. По 14 шт. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги; в картонной пачке 1, 2 или 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АРИТЕЛ® (ARITEL®)

Бисопролол*.....132

ЗАО «Канонфарма продакшн»
(Россия)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

бисопролола фумарат 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 24/36 мг; кремния диоксид коллоидный (Аэросил) — 1,8/2,7 мг; магния стеарат — 0,6/0,9 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 63,1/91,7 мг; повидон — 4,5/6,7 мг; МКЦ — 21/32 мг
оболочка пленочная: Селекоат АQ-02140 (гипромеллоза — гид-

роксипропилметилцеллюлоза — 3,3/4,95 мг; макрогол 400 — полиэтиленгликоль 400 — 0,54/0,81 мг; макрогол 6000 — полиэтиленгликоль 6000 — 0,84/1,26 мг; титана диоксид — 1,278/1,917 мг; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,042/0,063 мг) — 6/9 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки: покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые.

На поперечном разрезе: видны два слоя, внутренний слой — почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Бета-адреноблолирующее, гипотензивное, антиангинальное.

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца — профилактика приступов стабильной стенокардии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ и другим β-адреноблокаторам;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- кардиогенный шок;
- коллапс;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- АВ блокада II и III степени без электрокардиостимулятора;
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- тяжелые формы бронхальной астмы или хронической обструктивной болезни легких;



- выраженное снижение АД (с АД менее 90 мм рт. ст.);
- выраженные нарушения периферического кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитомы (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- период лактации;
- одновременный прием ингибиторов MAO (за исключением ингибиторов MAO-B);
- одновременное применение с флоксафенином и сультопридом;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: проведение десенсибилизирующей терапии; стенокардия Принцметала; гипертиреоз; сахарный диабет типа 1 и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; АВ блокада I степени; выраженная почечная недостаточность (С_л креатинина менее 20 мл/мин); выраженные нарушения функции печени; псориаз; рестриктивная кардиомиопатия; врожденные пороки сердца или порок клапана

сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями; хроническая сердечная недостаточность с инфарктом миокарда в течение последних 3 мес; феохромоцитомы (при сопутствующем применении α -адреноблокаторов); строгая диета.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Во время беременности препарат Арител® следует рекомендовать к применению 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 отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка, в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода — применять альтернативные методы терапии. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни могут возникать симптомы гипогликемии и брадикардии.

Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет. Поэтому прием препарата Арител® не рекомендуется женщинам в период кормления грудью. Если необходим прием препарата Арител® в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром до завтрака, во время или после него, 1 раз в сутки с достаточным количеством жидкости. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

Хроническая сердечная недостаточность

Начало лечения ХСН препаратом Арител® требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля. Предварительным условием для лечения препаратом Арител® является стабильная ХСН без признаков обострения.

Лечение ХСН препаратом Арител® 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 стадиях лечения рекомендуется применять препарат в меньших дозах.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг/сут (1/2 табл. по 2,5 мг). В зависимости от индивидуальной переносимости, дозу следует постепенно повышать до 2,5, 3,75 (1,5 табл. по 2,5 мг), 5, 7,5 (1 табл. по 5 мг и 1 табл. по 2,5 мг) и 10 мг 1 раз в день с интервалом не менее 2 нед.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимальная доза при лечении ХСН составляет 10 мг/сут.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и симптомов нарастания выраженности ХСН. Усугубление симптомов ХСН возможно уже с 1-го дня применения препарата.

Во время фазы титрования или после нее может возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется прежде всего провести коррекцию дозы препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Арител® или отмена лечения.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы либо продолжить лечение.

Артериальная гипертензия и ИБС (профилактика приступов стабильной стенокардии)

При артериальной гипертензии и ИБС препарат назначают по 5 мг/сут. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг/сут.

При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная доза составляет 20 мг/сут.

Возможно применение препарата бисопролола в другой лекарственной форме (таблетки по 2,5 мг, с риской). Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности учитывая индивидуальные особенности и состояние пациента.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек или печени.

При нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени коррекция дозы обычно не требуется. При выраженных нарушениях функции почек (С_л креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная доза составляет 10 мг/сут. Увеличение дозы у таких больных должно осуществляться с особой осторожностью.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы не требуется.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения препарата Арител® у пациентов с ХСН, сопряженной с сахарным диабетом типа 1, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или гемодинамически обусловленным пороком сердца. 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 следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные сообщения.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение*, головная боль*; нечасто — повышенная утомляемость; 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 кожных покровов: редко — реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов; очень редко — алоpecia. β -адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Со стороны мочеполовой системы: редко — нарушение потенции, ослабление либидо, болезнь Пейрони, цистит, почечная колика, полиурия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, запор; редко — гепатит.

Со стороны органов кроветворения: в отдельных случаях — тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко — аллергический ринит.

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

ние похолодания и онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; нечасто — нарушение АВ проводимости, брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), ортостатическая гипотензия.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Лабораторные показатели: редко — повышение концентрации триглицеридов и активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в крови.

* У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией данные симптомы появляются обычно в начале курса лечения, неярко выражены и проходят в течение 1–2 нед после начала лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Нерекомендуемые комбинации*

При лечении ХСН. Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и сократительную способность сердца.

При лечении ХСН, артериальной гипертензии, стабильной стенокардии. БКК типа верапамила и в меньшей степени дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению АВ проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ 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

При лечении артериальной гипертензии, стабильной стенокардии. Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и сократительную способность миокарда.

При лечении ХСН, артериальной гипертензии, стабильной стенокардии. БКК — производные дигидропиридина (например нифедипин, фелодипин, амлодипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключать риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

Антиаритмические средства III класса (например амиодарон) могут усиливать нарушение АВ 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 АВ 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 таким образом — к развитию брадикардии. НПВС могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата с β -адреномиметиками (например изопrenalин, 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, возникающие с участием α -адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β -адреноблокаторов.

Гипотензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола.

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.

Противопоказанные комбинации

Флоктафенин: блокаторы β -адренорецепторов могут препятствовать

компенсаторным сердечно-сосудистым реакциям при гипотензии, вызванной флоктафенином.

Сультоприд: существует риск возникновения желудочковой аритмии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* АВ блокада, брадикардия, снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Лечение: прежде всего необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую 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 выраженном снижении АД: в/в введение плазмозамещающих растворов и назначение вазопрессоров.

При АВ 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 вазодилаторов.

При бронхоспазме: применение бронходилататоров, в т.ч. β_2 -симпатомиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам не следует прерывать лечение препаратом резко и изменять рекомендованную дозу 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 необхо-

димо, то дозу следует снижать постепенно.

Контроль больных, принимающих бисопролол, должен включать наблюдение за ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем 1 раз в 3–4 мес), ЭКГ, концентрацией глюкозы 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 β -адреноблокаторы неэффективны. Основные причины — тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность β -адреноблокаторов ниже.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При применении у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная α -адреноблокада).

При гипертиреозе препарат может маскировать определенные клинические признаки гиперфункции щитовидной железы, например тахикардию. Резкая отмена препарата у больных с гипертиреозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику. При сахарном диабете может замаскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов, практиче-

ски не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление содержания глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены препарата Арител®.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина (адреналин) на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до проведения общей анестезии. Если больной принял препарат перед хирургическим вмешательством, ему следует подобрать ЛС для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием. Следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Арител®. Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1–2 мг).

ЛС, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие β -адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания ЛС, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления артериальной гипотензии или брадикардии. Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных средств, но при этом следует строго следить за дозировкой. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), артериальной гипотензии (с АД ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек не-

обходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии, вызванной приемом β -адреноблокаторов.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или 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, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 7, 10, 28 или 30 шт. 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 шт. или 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 шт. или 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 28 шт., или 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

АРИТЕЛ® КОР
(ARITEL® COR)

Бисопролол* 132

ЗАО «Канонфарма продакшн»
(Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

бисопролола фумарат 2,5 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 1,5 мг; крахмал картофельный — 18 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 54 мг; повидон — 3 мг; МКЦ — 20 мг; магния стеарат — 1 мг

оболочка пленочная: Селекоат AQ-02140 (гипромеллоза — гидроксипропилметилцеллюлоза — 1,8 мг, макрогол — полиэтиленгликоль 400 — 0,33 мг, макрогол — полиэтиленгликоль 6000 — 0,45 мг, титана диоксид — 0,39 мг, краситель «Солнечный закат» желтый — 0,03 мг) — 3 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Таблетки: покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, сердцевидной формы, с риской на обеих сторонах.

На поперечном разрезе: два слоя, внутренний слой почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Бета-адреноблокирующее, гипотензивное, антиангинальное.



табл. п.п.о. 2,5 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Арител® Кор

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца — профилактика приступов стабильной стенокардии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ и другим β-адреноблокаторам;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- кардиогенный шок;
- коллапс;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- AV блокада II и III степени без электрокардиостимулятора;
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких;
- выраженное снижение АД (сАД менее 90 мм рт. ст.);
- выраженные нарушения периферического кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- период лактации;
- одновременный прием ингибиторов MAO (за исключением ингибиторов MAO-B);
- одновременное применение с флоксафенином и сультопридом;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: проведение десенсибилизирующей терапии; стенокар-

дия Принцметала; гипертиреоз; сахарный диабет типа 1 и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; AV блокада I степени; выраженная почечная недостаточность (С_л креатинина менее 20 мл/мин); выраженные нарушения функции печени; псориаз; рестриктивная кардиомиопатия; врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями; хроническая сердечная недостаточность с инфарктом миокарда в течение последних 3 мес; феохромоцитома (при сопутствующем применении α-адреноблокаторов); строгая диета.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Во время беременности препарат Арител® Кор следует рекомендовать к применению 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 отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка, в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода — применять альтернативные методы терапии. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни могут возникать симптомы гипогликемии и брадикардии.

Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет. Поэтому прием препарата Арител® Кор не рекомендуется женщинам в период кормления грудью. Если необходим прием препарата Арител® Кор в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, утром до завтрака, во время или после него, 1 раз в сутки с достаточным количеством жидкости.

Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

Хроническая сердечная недостаточность

Начало лечения ХСН препаратом Арител® Кор требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Предварительным условием для лечения препаратом Арител® Кор является стабильная ХСН без признаков обострения.

Лечение ХСН препаратом Арител® Кор 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 стадиях лечения рекомендуется применять препарат в меньших дозах.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг/сут (1/2 табл. по 2,5 мг). В зависимости от индивидуальной переносимости, дозу следует постепенно повышать до 2,5, 3,75, 5, 7,5 и 10 мг 1 раз в день с интервалом не менее 2 нед.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимальная рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг/сут.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и симптомов нарастания выраженности ХСН. Усугубление симптомов ХСН возможно уже с 1-го дня применения препарата.

Во время фазы титрования или после нее может возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется прежде

всего провести коррекцию дозы препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Арител® Кор или отмена лечения.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы либо продолжить лечение.

Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия

Обычно начальная доза составляет 5 мг/сут. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг/сут.

При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная доза составляет 20 мг/сут.

Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности учитывая индивидуальные особенности и состояние пациента.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек или печени.

При нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени коррекция дозы обычно не требуется. При выраженных нарушениях функции почек (С_л креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная доза составляет 10 мг/сут. Увеличение дозы у таких больных должно осуществляться с особой осторожностью.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы не требуется.

Продолжительность лечения при всех показаниях

Лечение препаратом Арител® Кор обычно является долговременной терапией.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения биспролола у пациентов с ХСН, сопряженной с сахарным диабетом типа 1, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или гемодинамически обусловленным пороком сердца.

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 следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения.

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 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 опорно-двигательного аппарата: нечасто — мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, запор; редко — гепатит.

Со стороны органов кроветворения: в отдельных случаях — тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко — аллергический ринит.

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 CCC: очень часто — брадикардия (у пациентов с ХСН); часто — усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с ХСН), ощущение похолодания и онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; нечасто — нарушение АВ проводимости, брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), ортостатическая гипотензия.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Лабораторные показатели: редко — повышение концентрации триглицеридов и активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в крови.

* У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией данные симптомы появляются обычно в начале курса лечения, неярко выражены и проходят в течение 1–2 нед после начала лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Нерекомендуемые комбинации*

При лечении ХСН. Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и сократительную способность сердца.

При лечении ХСН, артериальной гипертензии, стабильной стенокардии. БКК типа верапамила и в меньшей степени дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению АВ проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β -адреноблокаторы, может привести к выра-

женной артериальной гипотензии и АВ 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

При лечении артериальной гипертензии, стабильной стенокардии. Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и сократительную способность миокарда.

При лечении ХСН, артериальной гипертензии, стабильной стенокардии. БКК — производные дигидропиридина (например нифедипин, фелодипин, амлодипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключать риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

Антиаритмические средства III класса (например амиодарон) могут усиливать нарушение АВ 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 АВ 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 таким образом — к развитию брадикардии. НПВС могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата с β -адреномиметиками (например изопrenalин, 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, возникающие с участием α -адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β -адреноблокаторов.

Гипотензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола.

Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии. Ингибиторы MAO (за исключением ингибиторов MAO-B) могут усиливать антигипертензивный эффект β -адреноблокаторов. Одновременное

применение также может привести к развитию гипертонического криза.

Противопоказанные комбинации

Флоктафенин: блокаторы β -адренорецепторов могут препятствовать компенсаторным сердечно-сосудистым реакциям при гипотензии, вызванной флоктафенином.

Сультоприд: существует риск возникновения желудочковой аритмии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* АВ блокада, брадикардия, снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Лечение: прежде всего необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую 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 выраженном снижении АД: в/в введение плазмозамещающих растворов и назначение вазопрессоров.

При АВ 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 вазодилаторов.

При бронхоспазме: применение бронходилататоров, в т.ч. β_2 -симпатомиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам не следует прерывать лечение препаратом резко и изменять рекомендованную дозу 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 дозу следует снижать постепенно.

Контроль больных, принимающих бисопролол, должен включать наблюдение за ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем 1 раз в 3–4 мес), ЭКГ, концентрацией глюкозы 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 β -адреноблокаторы неэффективны. Основные причины — тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность β -адреноблокаторов ниже.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При применении у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная α -адреноблокада).

При гипертиреозе препарат может маскировать определенные клинические признаки гиперфункции щитовидной железы, например тахикардию. Резкая отмена препарата у больных с гипертиреозом противопоказа-

на, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете может замаскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление содержания глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены препарата Арител® Кор.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина (адреналин) на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до проведения общей анестезии. Если больной принял препарат перед хирургическим вмешательством, ему следует подобрать ЛС для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием. Следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Арител® Кор.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1–2 мг).

ЛС, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие β -адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания ЛС, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления артериальной гипотензии или брадикардии. Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные β -адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных средств, но при этом следует строго следить за

дозировкой. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), артериальной гипотензии (с АД ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии, вызванной приемом β -адреноблокаторов.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или 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, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10, 20 или 30 шт. 1, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 шт., или 3, 5 контурных ячейковых упаковок по 20 шт., или 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковок по 30 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АРИТЕЛ® ПЛЮС (ARITAL PLUS)

Бисопролол* + Гидрохлоротиазид* 132

ЗАО «Канонфарма продактин»
(Россия)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

бисопролола фумарат
(бисопролола гемифумарат) 2,5 мг
гидрохлоротиазид 6,25 мг

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный — 17 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 1,5 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 40 мг; магния стеарат — 0,75 мг; МКЦ — 32 мг

оболочка пленочная: Селекоат AQ-02140/A (гипромеллоза — гидроксипропилметилцеллюлоза — 1,65 мг, макрогол — полиэтиленгликоль 400 — 0,27 мг, макрогол — полиэтиленгликоль 6000 —

0,42 мг, титана диоксид — 0,63 мг, краситель «Солнечный закат» желтый — 0,03 мг) — 3 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

бисопролола фумарат
(бисопролола гемифумарат) 5 мг
гидрохлоротиазид 6,25 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 2,1 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал С*Pharm 93000) — 23,9 мг; лактоза (сахар молочный) — 70 мг; магния стеарат — 0,75 мг; МКЦ — 32 мг

оболочка пленочная: Селекоат

AQ-02140 (гипромеллоза — гидроксипропилметилцеллюлоза — 2,2 мг, макрогол — полиэтиленгликоль 400 — 0,36 мг, макрогол — полиэтиленгликоль 6000 — 0,56 мг, титана диоксид — 0,84 мг, краситель «Солнечный закат» желтый — 0,04 мг) — 4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки, 2,5 мг+6,25 мг: покрытые пленочной оболочкой желто-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной риской. На поперечном разрезе: два слоя, внутренний слой почти белого цвета.

Таблетки 5 мг+6,25 мг: покрытые пленочной оболочкой желто-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе: два слоя, оболочка желто-оранжевого цвета, ядро белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Бета-адреноблолирующее, гипотензивное, антиаритмическое, антиангинальное, диуретическое.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу и другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к гидрохлоротиазиду и другим сульфонидам;
- бронхиальная астма;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- кардиогенный шок;
- синдром слабости синусового узла (в т.ч. синоатриальная блокада);
- АВ блокада II и III степени без искусственного водителя ритма;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала);
- феохромоцитома (без одновременного использования α -адреноблокаторов);
- трудноконтролируемый сахарный диабет;
- выраженные нарушения периферического кровообращения (в т.ч. синдром Рейно);
- тяжелая артериальная гипотензия (с АД менее 100 мм рт. ст.);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- метаболический ацидоз;
- гиповолемия;
- острая почечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность (С1 креатинина менее 30 мл/мин);
- одновременное применение с флоксафенином, сультопридом;
- одновременный прием антиаритмических лекарственных препаратов;
- одновременный прием препаратов лития;
- одновременный прием ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В);

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: проведение десенсибилизирующей терапии; АВ блокада I степени; псориаз; ишемическая болезнь сердца; печеночная недостаточность; почечная недостаточность (С1 креатинина более 30 мл/мин); тиреотоксикоз; феохромоцитома (на фоне лечения α -адреноблокаторами); гипертиреоз; водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия); подагра; рестриктивная кардиомиопатия; врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями; строгая диета; депрессии (в т.ч. в анамнезе); миастения; пациенты пожилого возраста.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Арител® Плюс рекомендуется принимать утром, во время приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Для индивидуального подбора дозы Арител® Плюс выпускается в следующих дозировках: 2,5 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлоротиазида; 5 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлоротиазида.

Каждое последующее увеличение дозы должно проводиться не менее чем через 2 нед.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Больным с умеренными нарушениями функции печени и почек, а также пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

У больных с тяжелыми нарушениями функции печени и почек (С₁ креатинина более 30 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг.

Длительность курса устанавливается врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* повышенная утомляемость, астения, беспокойство, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, депрессия, расстройство памяти/внимания, обморок, вертиго, ощущение холода и онемения конечностей, судороги, парестезия, гипестезия, гиперестезия, галлюцинации, кошмарные сновидения.

Со стороны ССС: синусовая брадикардия, выраженное снижение АД, нарушение АВ проводимости, желудочковая экстрасистолия, ортостатическая гипотензия, обострение течения ХСН, периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы: у предрасположенных пациентов — ларинго- и бронхоспазм, одышка, ринит, синусит, фарингит, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: абдоминальные боли, пептическая язва, гастрит, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, диарея, запор, гепатит, желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечная слабость, спазмы икроножных мышц, артралгия, в т.ч. боль в грудной клетке, спине, шее, перемежающаяся хромота.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, нарушения слуха, снижение продукции слезных желез (необходимо учитывать пациентам, пользующимся контактными линзами),

сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны мочеполовой системы: нарушение потенции/либидо, цистит, почечная колика, полиурия, интерстициальный нефрит.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин).

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, пурпура, фотосенсибилизация, анафилаксия.

Со стороны кожных покровов: высыпания, акне, кожный зуд, усиление потоотделения, гиперемия кожи, экфолиативный дерматит, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Лабораторные показатели: повышение активности печеночных трансаминаз, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, обратимое повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, нарушения водно-электролитного баланса, метаболический алкалоз, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Прочие: подагра, синдром отмены (артериальная гипертензия), увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении препарата Арител® Плюс с фенитоином (при в/в введении) и ЛС для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) может усиливаться выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность чрезмерного снижения АД (за счет содержания в составе препарата бисопролола).

Клиренс лидокаина и ксантинов может снижаться в связи с возможным увеличением их концентраций в плазме крови, особенно у пациентов с

исходно повышенным клиренсом теофиллина (за счет содержания в составе препарата биспролола).

При одновременном применении препаратов кальция и/или витамина D в высоких дозах может развиваться гиперкальциемия и повышается риск возникновения метаболического ацидоза (за счет содержания в составе препарата гидрохлортиазида).

Арител® Плюс противопоказан к применению в комбинации с флокетафином, сультопридом, ингибиторами МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В).

Возможно усиление гипотензивного действия препарата Арител® Плюс при одновременном применении с антидепрессантами, нейролептиками, БКК (амлодипин, фелодипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин), ингибиторами АПФ (в т.ч. каптоприл, эналаприл), ирбесартаном, диуретиками, клонидином, симпатолитиками, гидралазином и другими гипотензивными средствами.

Возможно ослабление гипотензивного действия препарата Арител® Плюс при одновременном назначении с ГКС (для системного применения), эстрогенами, НПВС (индометацин, пироксикам, напроксен, фенилбутазон) и тетракозактидом.

При одновременном применении с препаратом Арител® Плюс может усиливаться действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумариновых производных.

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин, гуанфацин, БКК (верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин), антиаритмические средства, а также средства, которые могут инициировать аритмии типа «пируэт» (астемизол, эритромицин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин), повышают риск разви-

тия и/или усиление брадикардии, АВ блокады и ХСН.

При одновременном применении с соталолом возможна гипокалиемия и развитие желудочковой аритмии типа «пируэт».

При одновременном применении препарата Арител® Плюс с солями лития возможно повышение концентрации последних в крови до токсического уровня.

Эффективность инсулина и гипогликемических средств для прием внутрь может снижаться.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

При одновременном применении препарата Арител® Плюс с аллергенами, используемыми для иммунотерапии, или с экстрактами аллергенов для кожных проб, а также с аллопурином или йодосодержащими рентгеноконтрастными диагностическими средствами для в/в введения, повышается риск развития аллергических реакций.

При одновременном назначении препарата Арител® Плюс с мефлохином возможно развитие брадикардии; с карбамазепином — гипонатриемии; с циклоспорином — повышение содержания креатинина в сыворотке крови. Сульфасалазин повышает концентрацию биспролола в плазме крови; рифампицин — укорачивает $T_{1/2}$ биспролола.

Биспролол и гидрохлортиазид не следует комбинировать с другими препаратами из группы β -адреноблокаторов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, острая сердечная недостаточность, желудочковая экстрасистолия, АВ блокада, судороги, бронхоспазм.

Лечение: промывание желудка, назначение адсорбирующих средств, симптоматическая терапия. В случае выра-

женного снижения АД необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, принять меры для восполнения ОЦК. При брадикардии в/в вводится атропин в дозе 1–2 мг, глюкагон в дозе 12 мг (медленно болюсно), при необходимости — в виде инфузии в дозе 1–10 мг/ч. В последующем назначается эпинефрин (адреналин) в дозе 15–85 мкг (введение которого можно повторять, но его общее количество не должно превышать 300 мкг) или допамин в дозе 2,5–10 мкг/кг/мин. При острой сердечной недостаточности показаны сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон. Если отсутствуют признаки отека легких, то в/в назначаются плазмозамещающие растворы, при их неэффективности — эпинефрин, допамин, добутамин. При желудочковой экстрасистолии применяется лидокаин. При развившейся АВ блокаде следует в/в ввести 1–2 мг атропина, эпинефрина или установить временный кардиостимулятор. При судорогах рекомендуется диазепам в/в. При бронхоспазме ингаляционно вводятся β_2 -адреномиметики.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период терапии препаратом Арител® Плюс необходим контроль ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем — 1 раз в 3–4 мес), содержания глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4–5 мес). Пожилым пациентам следует начинать с лекарственной формы препарата, содержащей низкую дозу бисопролола. При этом необходим регулярный контроль состояния пациентов, рекомендуется также контролировать функцию почек (1 раз в 4–5 мес). Необходимо обучить больного методике подсчета ЧСС.

Следует снижать дозы препарата Арител® Плюс (за счет уменьшения содержания в нем бисопролола), если ЧСС в покое не превышает 50–55 уд./мин. В период терапии препаратом Арител® Плюс необходимо также контро-

лировать показатели кислотно-основного состояния и уровень электролитов (калия, натрия, кальция).

Особое внимание требуется в случаях проведения хирургического вмешательства под общей анестезией у больных, принимающих β -адреноблокаторы. Таким пациентам следует отменить Арител® Плюс за 48 ч до оперативного вмешательства, предупредить врача-анестезиолога, что пациент принимает препарат Арител® Плюс. В качестве средства для общей анестезии следует выбрать препарат с минимальным отрицательным инотропным действием.

Бисопролол

Прекращать лечение следует постепенно, особенно при сопутствующей ИБС. Дозу снижают в течение 2 нед. При необходимости проводят соответствующую терапию для профилактики приступов стенокардии.

При бронхиальной астме и ХОБЛ лечение начинают с минимальной дозы. Предварительно проводят функциональные дыхательные тесты. При развитии бронхоспазма назначают β -адреномиметики.

При сопутствующей ХСН лечение проводят под контролем врача, в минимальных дозах.

Учитывая отрицательное дромотропное действие β -адреноблокаторов, их следует назначать с осторожностью пациентам с АВ блокадой I степени.

У пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно) β -адреноблокаторы могут вызывать обострение течения заболевания, поэтому таким пациентам препарат противопоказан (см. «Противопоказания»).

При тиреотоксикозе Арител® Плюс (за счет содержания в нем бисопролола) может маскировать клинические признаки заболевания (например тахикардия).

Пациентам с феохромоцитомой не следует назначать препарат до тех

пор, пока не проведено лечение α -адреноблокаторами. В период лечения необходим контроль АД.

Рекомендуется прекратить терапию препаратом Арител® Плюс при развитии депрессии, вызванной приемом β -адреноблокатора (за счет содержания в нем биспролола). У пожилых пациентов лечение начинают с низкой дозы, под контролем состояния пациента.

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом должны знать о возможности возникновения гипогликемии и необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (особенно в случае гипокалиемии). Биспролол может маскировать признаки гипогликемии (тахикардия, сердцебиение, потливость).

Пациентам, пользующимся контактными линзами, следует соблюдать осторожность при применении препарата Арител® Плюс, т.к. β -адреноблокаторы могут снижать продукцию слезной железы.

Терапия β -адреноблокаторами может обострять течение псориаза.

У пациентов, которые в анамнезе отмечали анафилактические реакции (особенно на флоктафенин или десенсибилизирующие препараты), лечение β -адреноблокаторами может обострить эти реакции и привести к развитию резистентности к эпинефрину в обычных дозах.

Спортсмены должны быть информированы, что данный препарат может давать ложноположительные результаты при проведении допинг-тестов.

Гидрохлоротиазид

Необходим контроль уровня натрия в крови (особенно у пожилых и при циррозе печени). Необходимо контролировать концентрацию калия в крови у пожилых пациентов, при циррозе, сопровождающимся отеками, асцитом, поражении коронарных артерий или ХСН, с удлинненным интервалом QT. Гипокалиемия увели-

чивает риск развития аритмий, повышает токсичность сердечных гликозидов. Первое определение концентрации калия в крови необходимо провести в течение 1-й нед лечения.

Тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция с мочой, что приводит к временной гиперкальциемии. Временная гиперкальциемия может быть связана с недиагностированным гиперпаратиреозом.

У пациентов с гиперурикемией повышен риск развития приступов подагры (дозу подбирают индивидуально под контролем уровня мочевой кислоты в сыворотке крови). Перед исследованием функции парашитовидных желез лечение препаратом Арител® Плюс необходимо прекратить, т.к. на фоне его приема может возникнуть транзиторная гиперкальциемия. Тиазидные диуретики эффективны при нормальной или незначительно сниженной (концентрация креатинина менее 25 мг/мл или 220 мкмоль/л) функции почек.

Гиповолемия приводит к снижению клубочковой фильтрации, что ведет к повышению мочевины и креатинина в крови у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью возможно усиление существующих нарушений.

Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты; титров антинуклеарных антител.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг+6,25 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 7, 10 или 30 шт. 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 шт. или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 шт. или 1, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 шт. в пачке из картона.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+6,25 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10, 15 или 30 шт. 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 шт. или 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 шт. или 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

АРИФОН® РЕТАРД (ARIFON® RETARD)

Индапамид* 242

Les Laboratoires Servier (Франция)



табл. с контрол. высвоб. п.п.о.

1,5 мг, бл. 15, пач. картон. 2

Арифон® ретард

СОСТАВ

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1 табл.

активное вещество:

индапамид 1,5 мг

вспомогательные вещества: лак-

тозы моногидрат — 124,5 мг; гип-

ромеллоза — 64 мг; магния стеа-

рат — 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; ма-

гния стеарат — 0,219 мг; титана ди-

оксид — 0,701 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, диуретическое.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонида или любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая форма почечной недостаточности (С_л 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 удлинением 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 ($<1/10000$); неутонченной 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 — астенция, головная боль, парестезии, вертиго; неутонченной частоты: — обморок.

Со стороны ССС: очень редко — аритмия, выраженное снижение АД; неутонченной 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; неутонченной частоты — возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. «Противопоказания», «Особые указания»), гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: 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 Стивенсона-Джонсона; неутонченной частоты — у пациентов с острой формой системной красной

волчанки возможно ухудшение течения заболевания. 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 менее 3,4 ммоль/л) наблюдалась у 10% пациентов и менее 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, ибуптидил);

- некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тианприд), 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 развиваться 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. Рекомендуются 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 необ-

ходимо 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. Необходимо 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 медикамен-

тозную 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 необходимо 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 развиваться 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. Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. 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 медицинскому применению вложены в коробку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

АРТЕЗИН® (ARTEZINE)

Доксазозин* 216

ОАО «Валента Фармацевтика»
(Россия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

доксазозина мезилат (в пересчете на доксазозин) 4 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 20 мг; лактозы моногидрат — 165,12 мг; повидон — 2 мг; кросповидон (Кол-

лидон CL) — 6 мг; магния стеарат — 2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: плоскоцилиндрической формы, белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, сосудорасширяющее.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, в т.ч. 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 (эффективность и безопасность не установлены).



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 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 терапев-

тическая 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 ЦНС 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 ЦНС 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: алоpecia.

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 неблагоприятное взаимодействие 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 ФДЭ могут усилить гипотензивное действие (соблюдать осторожность).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся 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 ФДЭ (средства для лечения эректильной дисфункции), поскольку у некоторых пациентов это может привести к симптоматической гипотензии.

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.

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

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 120

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

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

состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегационное.

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.



табл. п. о. раствор./кишечн.
300 мг, бл. 10, пач. картон. 2
Аспирин® Кардио

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 салицилуrowая 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 негидролизованная АСК не накапливается в сыворотке крови. Салициловая кис-

лота 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 гипертензия, 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 (С1 креатинина <30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В 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 пациентов, 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 (С1 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; антикоагулянтами, 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 тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах — 100–300 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов 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 пе-

риоперационных (интра- и постоперационных) кровотечениях, гематом (синяков), носовых кровотечениях, кровоточивости десен, кровотечениях из мочеполовых путей. Имеются сообщения о серьезных случаях кровотечениях, 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 раз-

вития 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 кровотока; 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 непрямого антикоагулянта 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 ulcerогенного 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, пробене-

цид — 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: дегид-

ратация, 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 воз-

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.

Аторвастатин* (Atorvastatin*)

Синонимы

Аторис®: табл. п.п.о.
(KRKA) 116
Липримар®: табл. п.п.о.
(Pfizer H.C.P. Corporation)..... 383

АТОРИС® (ATORIS)

Аторвастатин* 116
KRKA (Словения)

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 (E171), 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 (поливинило-



табл. п.п.о. 30 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Аторис®

вый спирт, титана диоксид (E171), 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 (E171), 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее ГМГ-КоА-редуктазу, гипохолестеринемическое.

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 дру-

гих 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 гипохолемическую 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 заболева-

ния. 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 привести 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 ниаином (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 колестилолом 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 почеч-

ной 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 гиполипидемическую 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 лечения, 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 (Acetylsalicylic acid)

 **Синонимы**

Аспирин® Кардио: табл.

п.о. раствор./кишечн.

(Bayer Pharmaceuticals AG). 109

КардиАСК®: табл. п.о. рас-

твор./кишечн. (Капонфарма

продактин ЗАО). 251

Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел*
(Acetylsalicylic acid + Clopidogrel*)



Синонимы

Коплавикс®: табл. п.п.о.

(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»)

318

Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид
(Acetylsalicylic acid + Magnesium hydroxide)



Синонимы

Кардиомагнил®: табл.

п.п.о. (Takeda Pharmaceuticals

Limited Liability Company)

255

БИДОП® (VIDOP®)

Бисопролол* 132

Gedeon Richter
(Венгрия)



табл. 5 мг,
уп. контурн. яч. 14, пач. картон. 2
табл. 10 мг,
уп. контурн. яч. 14, пач. картон. 2

Бидоп®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

бисопролола гемифумарат

..... 5 мг
..... 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 135,2/130,2 мг; МКЦ — 32/32 мг; магния стеарат — 0,7/0,7 мг; кросповидон — 6/6 мг; пигмент марки РВ-22812 желтый (лактозы моногидрат — 87%, оксид железа желтый — 13%) — 1,1/- мг; пигмент марки РВ-27215 бежевый (лактозы моногидрат — 87%, железа оксид красный и желтый — 13%) — -/1,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 5 мг: круглые, двояковыпуклые, светло-желтого цвета с желтыми вкраплениями, с маркировкой «B1» по центру над риской и цифрой «5» ниже риски.

Таблетки 10 мг: круглые, двояковыпуклые, светло-коричневого цвета с коричневыми вкраплениями, с маркировкой «B1» по центру над риской и цифрой «10» ниже риски.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, антиаритмическое, антиангинальное.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу и другим β-адреноблокаторам;
- шок (в т.ч. кардиогенный), коллапс;
- отек легких;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- АВ блокада II—III степени без электрокардиостимулятора;
- синоатриальная блокада;

- синдром слабости синусного узла;
- выраженная брадикардия (ЧСС <60);
- кардиомиопатия (без признаков сердечной недостаточности);
- выраженная артериальная гипотензия (с АД <100 мм рт. ст., особенно при инфаркте миокарда);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и ХОБЛ в анамнезе;
- одновременный прием ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-В);
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения;
- болезнь Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного использования α -адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. в состав препарата входит лактоза);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная недостаточность; хроническая почечная недостаточность (С1 креатинина <20 мл/мин); миастения; тиреотоксикоз; сахарный диабет; стенокардия Принцметала; АВ блокада I степени; псориаз; депрессия (в т.ч. в анамнезе); аллергические реакции в анамнезе; соблюдение строгой диеты; пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Бидоп® при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов у плода и/или ребенка. Нет данных о том, проникает ли бисопролол в материнское молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром, натощак, не разжевывая, однократно. Дозу следует подбирать индивидуально.

Артериальная гипертензия и ИБС: профилактика приступов стабильной стенокардии обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки.

При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 20 мг. У пациентов с нарушением функции почек при С1 креатинина <20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени максимальная суточная доза — 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов необходимо проводить с особой осторожностью.

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $> 1/100$, $\leq 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$; очень редко — $\leq 1/10000$, включая отдельные сообщения.

Со стороны ЦНС: нечасто — повышенная утомляемость, слабость, астения, головокружение, головная боль, расстройства сна, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти; редко — галлюцинации, миастения, кошмарные сновидения, судороги (в т.ч. в икроножных мышцах), парестезии в конечностях (у больных с перемежающейся хромотой и болезнью Рейно), тремор.

Со стороны органа зрения: редко — нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз; очень редко — конъюнктивит.

Со стороны ССС: очень часто — синусовая брадикардия, сердечбиение; часто — выраженное снижение АД, проявление ангиоспазма (усиление на-

рушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, парестезии, болезнь Рейно); нечасто — ортостатическая гипотензия, нарушение проводимости миокарда, АВ блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие хронической сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп, одышка), боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запор или диарея; редко — нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса, гепатит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов — ларинго- и бронхоспазм; редко — заложенность носа.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреозное состояние.

Аллергические реакции: редко — кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны кожных покровов: редко — усиление потоотделения, гиперемия кожи; очень редко — экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Лабораторные показатели: редко — повышение активности печеночных трансаминаз (повышение АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия, гипертриглицеридемия; в отдельных случаях — тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Прочие: нечасто — артралгия; редко — ослабление либидо, снижение потенции; боль в спине, 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.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные ЛС для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при в/в введении, ЛС для ингаляционной анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

Изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических ЛС, 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 (блокада синтеза ПГ почками и задержка ионов 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, АВ 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 (за исключением МАО-В, см. «Противопоказания») вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО (за исключением МАО-В) и биспролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения; рифампицин укорачивает $T_{1/2}$.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, АВ блокада, снижение АД, хроническая сердечная недостаточность, цианоз ногтей и ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги, гипогликемия.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих ЛС; симптоматическая терапия: при развившейся АВ 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 хронотроп-

ного и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — β_2 -адрено-стимуляторы ингаляционно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль больных, принимающих Бидоп®, должен включать измерение ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем 1 раз в 3–4 дня), 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 β -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 β -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 α -адреноблокада).

При тиреотоксикозе Бидоп® может маскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например тахикардия). Резкая отмена у

больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете препарат может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных β -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 Бидоп®.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина (адреналина) 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 β -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 появления у больных пожилого возраста нарастающей бради-

кардии (<50 уд./мин), выраженного понижения АД (сАД <100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать 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 отмечать перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой. В период лечения возможно головокружение, особенно в начале терапии, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 5 мг, 10 мг. В блистере ПВХ/ПВДХ/алюминий по 14 шт. 1, 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БИПРОЛ (BIPROL)

Бисопролол* 132

STADA CIS (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

бисопролола фумарат 5 мг
10 мг

вспомогательные

вещества:

МКЦ — 44,5/62,4 мг; лудипресс



ЛЦЕ (лактозы моногидрат — 94,7–98,3%, повидон — 3–4%) — 40/38,5 мг; крахмал кукурузный — 8/11 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,5/0,6 мг; кросповидон (коллидон CL) — 1/1,25 мг; магния стеарат — 1/1,25 мг
 оболочка пленочная: титана диоксид — 0,287/0,43 мг; макрогол (полиэтиленгликоль 4000) — 0,287/0,43 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 1,32/1,968 мг; тальк — 0,1/0,148 мг; краситель тропеолин-О — 0,006/0,024 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, 5 мг: двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Таблетки, 10 мг: двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета.

На поперечном разрезе: видны 2 слоя, внутренний — белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, антиаритмическое, антиангинальное.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу, другим компонентам препарата и другим β -адреноблокаторам;
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- отек легких;
- острая сердечная недостаточность или ХСН в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- АВ блокада II–III степени, без электрокардиостимулятора;
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин);
- стенокардия Принцметала;
- кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- тяжелая артериальная гипотензия (с АД менее 100 мм рт. ст.), особенно при инфаркте миокарда;
- тяжелая бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе;
- одновременный прием флоксафенина, сультоприда, ингибиторов МАО, за исключением МАО типа В;
- одновременное в/в введение верапамила или дилтиазема;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения, синдром Рейно;
- феохромоцитомы (без одновременного использования α -адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции лактозы/изомальтозы (в состав препарата входит лактоза);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: выраженная печеночная недостаточность; выраженная почечная недостаточность (С₁ креатинина менее 20 мл/мин); миастения; тиреотоксикоз; сахарный диабет (может маскировать симптомы гипогликемии); отягощенный аллергологический анамнез; АВ блокада I степени; депрессия (в т.ч. в анамнезе); псориаз; бронхиальная астма; ХОБЛ; нарушения периферического кровообращения; строгая диета.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Биспролол не оказывает прямое цитотоксическое, мутагенное и тератогенное действие, но обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказать вредное воздействие на течение беременности и/или на плод, или новорожденного.

Обычно β-адреноблокаторы снижают плацентарную перфузию, что ведет к замедлению роста плода, внутриутробной гибели плода, выкидышам или преждевременным родам. У плода и новорожденного ребенка могут возникнуть патологические реакции, такие как внутриутробная задержка развития, гипогликемия, брадикардия.

Бипрол не следует применять во время беременности. Применение возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и/или ребенка. В том случае, когда лечение препаратом Бипрол рассматривается в качестве необходимого, следует отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием плода. В случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода необходимо применять альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. Симптомы гипогликемии и брадикардии воз-

никают, как правило, в течение первых 3 дней жизни.

Данных о проникновении биспролола в грудное молоко нет, поэтому прием препарата Бипрол не рекомендуется женщинам в период кормления грудью.

При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, утром, 1 раз в сутки с небольшим количеством жидкости, до завтрака, во время или после него. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности учитывая ЧСС и состояние пациента.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная суточная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Выраженное нарушение функции почек (С₁ креатинина менее 20 мл/мин) или выраженное нарушение функции печени. Максимальная суточная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Увеличение дозы у таких пациентов необходимо проводить с особой осторожностью.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота приведенных ниже побочных эффектов указана в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто — более 10%; часто — более 1% и менее 10%; нечасто — более 0,1% и менее 1%; редко — более 0,01% и менее 0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая отдельные случаи.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто — повышен-

ная утомляемость, астения, головокружение, головная боль. Обычно эти явления развиваются в начале лечения, как правило, выражены незначительно и проходят в течение 1–2 нед; нечасто — нарушения сна, депрессия; редко — ночные кошмары, галлюцинации, потеря сознания.

Со стороны ССС: очень часто — брадикардия, ощущение сердцебиения; часто — выраженное снижение АД (особенно у пациентов с ХСН), проявления ангиоспазма (усиление нарушений периферического кровообращения, ощущение холода в конечностях (парестезии); нечасто — нарушение АВ проводимости (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, усугубление течения ХСН с развитием периферических отеков (отечность лодыжек, стоп) и одышки, ортостатическая гипотензия, боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, боль в животе, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; редко — гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), повышение концентрации билирубина.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — ларинго- и бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей; редко — аллергический ринит, заложенность носа.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — мышечная слабость, судороги в икроножных мышцах, артралгия.

Со стороны органов чувств: редко — нарушение зрения, уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз), нарушение слуха, изменение вкуса; очень редко — сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны кожных покровов: редко — усиление потоотделения, псориазоподобные кожные реакции; очень

редко — алоpecia, обострение течения псориаза.

Со стороны эндокринной системы: редко — гипогликемия.

Со стороны мочеполовой системы: редко — нарушение потенции, ослабление либидо.

Со стороны иммунной системы: редко — появление антинуклеарных антител с необычной клинической симптоматикой волчаночноподобного синдрома, которые исчезают после окончания лечения.

Аллергические реакции: редко — гиперемия кожи, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Лабораторные показатели: редко — гипертриглицеридемия; очень редко — тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: редко — синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Флоктафенин.* В случае шока или артериальной гипотензии, обусловленных флоктафенином, β -адреноблокаторы вызывают уменьшение компенсаторных сердечно-сосудистых реакций (совместное применение противопоказано). *Сультоприд.* Вследствие аддитивного эффекта возможно развитие выраженной брадикардии (совместное применение противопоказано).

Ингибиторы МАО. Не рекомендуется одновременное применение (за исключением МАО типа В), поскольку велика вероятность значительного усиления антигипертензивного действия. Перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и биспролола должен составлять не менее 14 дней.

БКК (дилтиазем и верапамил). Следует избегать этой комбинации. В период лечения препаратом Бипрол в/в введение верапамила или дилтиазема, других антиаритмических препаратов противопоказано. Вследствие синергизма действия возможно резкое снижение АД, нарушения автома-

тизма (выраженная брадикардия, остановка синусного узла), нарушения АВ проводимости, сердечная недостаточность). При необходимости назначения такой комбинации требуется тщательное клиническое и ЭКГ наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста и в начале лечения. *Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон)*. При одновременном применении возможно снижение АВ проводимости и сократительной способности миокарда (следует избегать комбинации с бисопрололом).

Антиаритмические средства III класса (например амиодарон). При совместном применении с бисопрололом возможно нарушение сократимости, автоматизма и проводимости вследствие угнетения симпатических компенсаторных механизмов (следует избегать этой комбинации).

Антигипертензивные средства центрального действия (клонидин, апраклонидин, альфа-метилдопа, гуанфацин, моксонидин, рилменидин). При совместном применении повышение риска развития выраженной брадикардии, остановки синусного узла, нарушения АВ проводимости, резкого снижения АД, сердечной недостаточности (синергическое действие). Следует избегать этой комбинации. При необходимости применения требуется тщательный клинический и ЭКГ контроль, особенно у пожилых пациентов и в начале лечения.

Значительное повышение АД при резкой отмене антигипертензивного препарата центрального действия.

Сердечные гликозиды. Снижение ЧСС, нарушение проводимости.

β-адреноблокаторы для местного применения (например глазные капли для лечения глаукомы) могут усилить системное действие бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

БКК (например нифедитин). Возможное чрезмерное снижение АД.

Парасимпатомиметики. При совместном применении существует риск развития брадикардии.

Мефлохин. Совместное применение с бисопрололом повышает риск развития брадикардии (аддитивное действие).

Фенитоин при в/в введении, ЛС для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД. Одновременное применение с β-адреномиметиками (например изопrenalин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов. Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на β- и α-адренорецепторы (например норэпинефрин, эпинефрин), может усиливать вазоконстрикторное действие этих средств, возникающее с участием α-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.

Бисопролол может изменять эффективность *инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь*, маскировать симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД).

Бисопролол снижает клиренс *лидокаина и ксантинов (кроме дифиллина)* и повышает их концентрацию в плазме, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Антигипертензивное действие ослабляют *НПВС (задержка ионов натрия и блокада синтеза ПГ почками), ГКС и эстрогены (задержка ионов натрия)*.

Диуретики, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные ЛС. Риск чрезмерного снижения АД.

Бисопролол удлиняет действие *недеполяризующих миорелаксантов* и антикоагулянтный эффект *кумаринов*.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические ЛС

(нейролептики), этанол, седативные и снотворные ЛС. При совместном применении с бисопрололом усиление угнетения ЦНС.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.

Сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме.

Рифампицин уменьшает $T_{1/2}$ бисопролола.

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих бисопролол.

Иодсодержащие рентгеноконтрастные диагностические средства для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, АВ блокада, выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, гипогликемия, акроцианоз, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморок, судороги.

Лечение: промывание желудка, назначение адсорбирующих средств, симптоматическая терапия. При выраженной брадикардии — в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная установка искусственного водителя ритма. При развившейся АВ блокаде — в/в введение 1–2 мг атропина, эпинефрина или установка временного кардиостимулятора. При желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применя-

ются). При выраженном снижении АД пациента следует перевести в положение Тренделенбурга; если нет признаков отека легких — в/в введение плазмозамещающих растворов, при их неэффективности — введение эпинефрина, допамина, добутамина (для поддержания хронотропного и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД). При гипогликемии может быть показано в/в введение раствора декстрозы (глюкозы). При сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики. При судорогах — в/в диазепам. При бронхоспазме — ингаляционно β_2 -адреномиметики.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом обычно является длительным.

Перед началом лечения рекомендуется проведение исследования функции внешнего дыхания у пациентов с отягощенным бронхолегочным анамнезом. Пациентам с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать бисопролол в случае переносимости и/или неэффективности других гипотензивных ЛС, при этом следует строго следить за дозой препарата. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

Наблюдение за пациентами, принимающими бисопролол, должно включать контроль ЧСС, АД (в начале лечения — ежедневно, затем 1 раз в 3–4 мес), ЭКГ, концентрации глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом (1 раз в 4–5 мес). У пожилых пациентов рекомендуется контролировать функцию почек (1 раз в 4–5 мес). Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при снижении ее менее 60 уд./мин.

Примерно у 20% пациентов со стенокардией β -адреноблокаторы неэффективны. Основные причины — тяжелый коронарный атеросклероз с

низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышение конечного диастолического объема левого желудочка, нарушающее субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность β -адреноблокаторов ниже.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При использовании у пациентов с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не была достигнута эффективная α -адреноблокада).

При тиреотоксикозе бисопролол может маскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например тахикардия). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном применении 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 вмешательства отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если пациент 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 (например резерпин), могут усилить действие β -адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания ЛС, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления артериальной гипотензии или брадикардии.

В случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 60 уд./мин), артериальной гипотензии (с АД ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Нельзя резко прерывать лечение бисопрололом из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (дозу снижают на 25% в 3–4 дня).

Рекомендуется прекратить терапию (с постепенным снижением дозы) при развитии депрессии, вызванной приемом препарата. Препарат следует отменить перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилинминдальной кислоты, титра антинуклеарных антител.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой по 10 шт. 3, 5 или 10 кон-

турных ячейковых упаковок в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Бисопролол* (Bisoprolol*)

Синонимы

Арител®: табл. п.п.о. (Канон-фарма продакшн ЗАО)	80
Арител® Кор: табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО) ..	87
Бидоп®: табл. (Gedeon Richter)	121
Бипрол: табл. п.п.о. (STADA CIS)	125
Конкор®: табл. п.п.о. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	299
Конкор® Кор: табл. п.п.о. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	313
Нипертен: табл. п.п.о. (KRKA)	434

Бисопролол* + Амлодипин* (Bisoprolol* + Amlodipine*)

Синонимы

Конкор® АМ: табл. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	305
--	-----

Бисопролол* + Гидрохлоротиазид* (Bisoprolol* + Hydrochlorothiazide*)

Синонимы

Арител® Плюс: табл. п.п.о. (Канонфарма продакшн ЗАО) ..	94
Лодоз: табл. п.о. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	397

Бозентан* (Bosentan*)

Синонимы

Траклир®: табл. п.о. (Actelion Pharmaceuticals)	584
---	-----

БРИТОМАР (BRITOMAR)

Торасемид* 584

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



табл. пролонг. 5 мг,
уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2
Бритомар

СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия 1 табл.

активное вещество:

торасемид 5 мг

вспомогательные вещества: ка-
медь 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: ка-
медь 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ- СТВИЕ. *Диуретическое.* **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 гипонатриемия; рефрактерная гипонатриемия;
- дегидратация;
- резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- дигиталисная интоксикация;
- острый гломерулонефрит;
- синоатриальная и АВ блокада II–III степени;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у детей не изучены);
- беременность;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 толерант-

ности к глюкозе); заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, аминокликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или АКТГ; гипокальемия; 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 ДО- ЗЫ. *Внутрь.*

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая жидкостью.



табл. пролонг. 10 мг,
уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2
Бритомар

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 CCC: нечасто — экстрасистолия (нарушение ритма сердца), тахикардия (увеличение ЧСС), усиленное сердцебиение, покраснение лица; частота не известна — чрезмерная артериальная гипотензия, тромбоз глубоких вен (образование сгустков крови), тромбозомболия, 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, диспептические 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 ацидоз.

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 ами-

ногликозидов, 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 этикриновой 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 АКГГ.

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, 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 мочеточников 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 быстрой 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.

ВАЗОМАГ (VAZOMAG)

Мельдоний* 425

Олайнфарм (Латвия)



СОСТАВ

Раствор для инъекций 1 мл
активное вещество:

мельдония дигидрат 100 мг

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: крах-

мал картофельный — 18.125 мг;

кремния диоксид коллоидный —

5,5 мг; кальция стеарат — 1,375 мг

состав капсулы: титана диоксид

E171 — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиоксидантное, антигипоксическое, метаболическое.

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 (геморетиналия 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 восстанови-



тельном периоде, переходящие 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.

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 центра-

льной 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 вазодилаторами.

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.

В

ВАЛЕМИДИН® (VALEMIDIN®)

ООО «Фармамед» (Россия)



капли для приема внутрь спирт.,
фл.-кап. темн. стекл. 50 мл,
нач. картон. 1
Валемидин®

СОСТАВ

★ Капли для приема

внутри спиртовые 50 мл

активное вещество:

валерианы настойка 16,6 мл

пустырника настойка 16,6 мл

боярышника плодов на-

стойка 8,4 мл

мяты перечной настой-

ка 8,4 мл

димедрол (дифенгидра-

мин) 0,05 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Прозрачная жидкость жел-
то-бурого или зеленоватого цвета с ха-
рактерным запахом.

При хранении допускается помутне-
ние с последующим выпадением ес-
тественного осадка.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Комбиниро-
ванный лекарственный препарат рас-
тительного происхождения.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТ-
ВИЕ.** Седативное, спазмолитическое.

ПОКАЗАНИЯ

- повышенная нервная возбуди-
мость;
- 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 не-
достаточность;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и
безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕН- НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ-

ДЬЮ. Противопоказано при беремен-
ности. На время лечения следует пре-
кратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-

ЗЫ. Внутрь, взрослым, за 30 мин до
еды, предварительно развести в небо-
льшем количестве воды — по 30–40
капель 3–4 раза в день. Курс лече-
ния — 10–15 дней.

Проведение повторных курсов лече-
ния возможно по рекомендации вра-
ча, но не ранее чем через 1–1,5 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возмож-
ны аллергические реакции. В редких
случаях возможно развитие диспеп-
тических расстройств; при длитель-
ном применении — развитие сухости
слизистых оболочек ротовой полости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновре-
менном применении Валемидина® с
препаратами, угнетающими деятель-
ность ЦНС (седативные, снотворные
средства, транквилизаторы, нейро-
лептики), возможно взаимное усиле-
ние 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.

БАЛЕОКОР-Q10® (VALEOCOR-Q10)

Убидекаренол* 600

ФАРМАСОФТ (Россия)



табл. жев. 50 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Валеокор-Q10®

СОСТАВ

★Таблетки жевательные

50 мг 1 табл.

активное вещество:

убидекаренол 50 мг

вспомогательные вещества: макрогол 6000 — 500,1 мг; изомальт — 80,7 мг; натрия кармеллоза — 35 мг; аскорбиновая кислота — 30 мг; натрия стеарилфумарат — 3,5 мг; аспартам — 0,7 мг
масса таблетки: 700 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые гладкие таблетки, с фаской и риской, оранжевого цвета, с незначительным количеством белых вкраплений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиоксидантное, кардиотоническое.

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 диспептические 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 убидекарена 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. По 10 табл. в контурных ячейковых упаковках из пленки ПВХ и фольги. По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БАЛОКОРДИН® (VALOCORDIN®)

Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат..... 601

Krewel Meuselbach GmbH (Германия)

СОСТАВ

✦ Капли для приема

внутри..... 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Седативное.*

ПОКАЗАНИЯ

- функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (в т.ч. кардиалгия, синусовая тахикардия);
- невроты, 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 из-

меняться 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.

В

ВАЛОСЕРДИН® (VALOSERDIN)

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» (Россия)



капли для приема внутрь, фл.-кап. темн. стекл. 50 мл, пач. картон. 1

Валосердин®

СОСТАВ**★ Капли для приема**

внутрь 100 г

активные вещества:

фенобарбитал 2 г

этилбромизовалерианат
(этиловый эфир α-броми-
зовалериановой кислоты) 2 г

вспомогательные вещества: мяты
перечной масло — 0,14 г; испан-
ское хмелевое масло (душицы
масло) — 0,02 г; этанол (этило-
вый спирт) 95% — 52,8 г; вода
очищенная — 43,04 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость со специфическим ароматическим запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Седативное, спазмолитическое.

ПОКАЗАНИЯ. Валосердин® назначают в качестве успокаивающего и сосудорасширяющего средства при следующих заболеваниях и состояниях:

- функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы;
- неврозоподобные состояния, сопровождающиеся повышенной раздражительностью;
- нарушенное засыпание;
- тахикардия;
- состояние возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями;
- спазмы кишечника (в качестве спазмолитического средства).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженные нарушения функции почек и/или печени;
- порфирия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

В связи с содержанием абсолютного этилового спирта более 3 г в суточной дозе Валосердин® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, алкоголизмом, черепно-мозговой травмой и заболеваниями головного мозга.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, до еды, предварительно растворив в небольшом количестве (30–50 мл) воды. Взрослым назначают обычно по 15–20 капель 3 раза в день. При тахикардии возможно увеличение разовой дозы до 40–50 капель.

Длительность применения препарата устанавливается индивидуально врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Валосердин®, 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, характеризующегося следующими проявлениями: депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушение координации движений.

При проявлении каких-либо побочных (необычных) эффектов, не отраженных в описании, необходимо сообщить о них лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении Вальсасердина® 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 Вальсасердина® и может повышать его токсичность.

Наличие в составе фенобарбитала может индуцировать ферменты печени, и это делает нежелательным его одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются в печени, поскольку их концентрация, а соответственно эффективность будет снижаться в результате более ускоренного метаболизма (непрямые антикоагулянты, антибиотики, сульфаниламиды).

Фенобарбитал ослабляет действие производных кумарина, ГКС, гризеофульвина, контрацептивных средств для приема внутрь.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при легкой и среднетяжелой интоксикации наблюдается сонливость, головокружение, психомоторные нарушения. В тяжелых случаях — кома, снижение АД, нарушение дыхания, тахикардия, сосудистый коллапс, снижение периферических рефлексов.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля. Следует вызвать врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом применения препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

При необходимости назначения препарата в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

При длительном применении препарата возможно формирование лекарственной зависимости; возможно накопление брома в организме и развитие отравления им.

Препарат содержит не менее 52 об.% этанола.

Максимальная разовая доза препарата содержит 1,03 г абсолютного этилового спирта; максимальная суточная доза — 3,09 г абсолютного этилового спирта.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. При применении препарата не рекомендуется выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь. По 15, 25 и 50 мл во флаконах-капельницах оранжевого стекла или во флаконах стеклянных из коричневого стекла с винтовой горловиной, укупороженных пробками-капельницами полимерными и крышками полимерными навинчиваемыми или крышками с капельницей. Каждый флакон-капельницу или флакон помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Вальсартан® (Valsartan®)

 *Синонимы*

Вальсакор®: табл. п.п.о.

(KRKA) 145

Нортиван®: табл. п.п.о.

(Gedeon Richter) 489

ВАЛЬСАКОР® (VALSACOR®)

Вальсартан® 145

KRKA (Словения)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

В



табл. п.п.о. 80 мг, бл. 7,
нач. картон. 4
Вальсакор®

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 (E171), краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000

таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 160 мг: гипромеллоза, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), 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 коричневатого-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное. **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 вальсартана в материнское молоко. Поэтому следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии вальсартаном 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 вальсартана 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, гиперкреатинемия, 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 клинических 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 P450. 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 артериаль-

ной 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 с 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 АТ₁. Возможно назначение в комбинации с другими ЛС, назначаемыми после перенесенного инфаркта миокарда: тромболитиками, аспетилсалициловой 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 развиваться 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 obstructивными 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 или 14 шт. в блистере. 4 блистера (по 7 табл.), или 2 блистера (по 14 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Варфарин* (Warfarin*)

Синонимы

Варфарин Никомед: табл.

(Takeda Pharmaceuticals Limited

Liability Company) 149

ВАРФАРИН НИКОМЕД (WARFARIN NYCOMED)

Варфарин* 149

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



табл. 2,5 мг, фл. пластик. 50, 100
Варфарин Никомед

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антикоагулянтное.

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. Обыч-

но 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 К₁ 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, уrolитиаз, 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 варфарином. 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 геморагии 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, декстропропексифен, диазоксид, дигоксин, дизопирамид, дисульфирам, зафирлукаст, индометацин, ифосфамид, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, кодеин, левамизол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконозол (в т.ч. в форме геля для полости рта), налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (особенно после 1–2 нед постоянного приема), пароксетин, пироксикам, прогуанил, пропafenон, пропранолол, противогриппозная вакцина, рокситромицин, сертралин, симвастатин, сульфазуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфafenазол, сульфинпиразон, сулиндак, стероидные гормоны (анаболические и/или андрогенные), тамоксифен, тегафур, тестостерон, тетрациклины, тиениловая кислота, толметин, трастузумаб, троглитазон, фенитоин, фенилбутазон, фенофибрат, фепазон, флуконазол, флуоксетин, фторурацил, флувастатин, флувоксамин, флутамид, хинин, хинидин, хло-

ралгидрат, хлорамфеникол, цефалексим, 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, аминоклутетимидом барбитуратами, вальпроевой кислотой, витамином С, витамином К, глутетимидом, гризеофульвином, диклосациллином, дизопирамидом, карбамазепином, колестирамином, коэнзимом Q10, меркаптопурином, месалазином, мнандерином, митотаном, нафциллином, примидоном, ретиноидами, ритонавиром, рифампи-

цином, рофекоксимом, 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 канола, 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 боль-

ным 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 пациентам 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* 242

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Раствор для ингаляции. 1 мл
активное вещество:
илопрост 10 мкг

вспомогательные вещества: триметамол — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегационное, вазодилатирующее в отношении легочного артериального русла.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Илопрост, активный ингредиент препарата Вентавис, представляет собой синтетический аналог простаглицлина. Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию тромбоцитов и реакции высвобождения растворимых молекул адгезии; расширяет артериолы и вены; увеличивает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, вызванную такими медиаторами, как серотонин или гистамин на уровне микроциркуляторного русла; стимулирует эндогенную



р-р д/ингал. 10 мкг/мл,
амп. 2 мл, пач. картон. 30
Вентавис

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 илоprostа пациентам с легочной гипертензией (доза илоprostа, доставляемая через мундштук — 5 мкг, продолжительность ингаляции — от 4,6 до 10,6 мин) $C_{\max}$ 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 илоprost 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 илоprostа 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 илоprostа в легких как после в/в, так и после ингаляционного введения. После в/в введения илоprost в большей степени подвергается метаболизму, главным образом, путем β -окисления боковой карбоксильной цепи. В неизменной форме препарат не выводится. Главный метаболит — тетранорилоprost, который обнаруживается в моче в свободном виде и конъюгированной форме. Как показали экспериментальные исследования у животных, тетранорилоprost фармакологически неактивен.

По результатам исследований *in vitro*, участие цитохрома P450 в метаболизме илоprostа минимально.

Выведение. В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата. Выведение илоprostа 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 илоprostа составляет около 20 мл/кг/мин, что указывает на наличие дополнительного внепеченочного метаболизма илоprostа.

Было проведено исследование баланса массы с использованием илоprostа, меченного 3H , 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 илоprostа было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся

на периодическом диализе, С1 препарата (средний С1 = 5 ± 2 мл/мин/кг) значительно ниже, чем у пациентов с почечной недостаточностью, не получающих периодический диализ (средний С1 = 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 С1 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 С1 креатинина >30 мл/мин нет необходимости корректировать дозу препарата. Применение препарата Вентавис у пациентов с С1 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 илоп-

В

роста 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 — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$ и $< 1/10$. Для нежелательных эффектов, выявленных только в ходе пострегистрационных наблюдательных программ, и для которых не удастся 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 (количе-

ство 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 сердца: часто — тахикардия, ощущение сердцебиения.

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, заложенность носа.

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.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — периферические отеки.

Для описания определенных реакций, их синонимов и связанных состояний использованы термины из медицинского словаря стандартизированной 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 до-

лей пациентов, получавших сопутствующую антикоагулянтную терапию. Риск развития кровотечений может быть повышен у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию или ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. «Взаимодействие»).

Сообщалось о случаях кровоизлияния в головной мозг и внутричерепного кровоизлияния со смертельным исходом.

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях возникновения периферических отеков у 19,1% пациентов, принимавших илопрост, и у 22,2% пациентов, принимавших плацебо. Возникновение периферических отеков является очень частым симптомом самого заболевания, тем не менее, они могут быть связаны и с применением илопроста.

Как и ожидалось для пациентов с легкой 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 вазодилаторов 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 вазодилаторы из группы нитратов) может повышать риск кровотечения (см. «Побочные действия»). Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию или прочие инги-

биторы 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 симптоматиче-

скую 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 наблюдать 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 осторожность в отношении имеющих 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 вве-

дение илоprostа 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 упаковок.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ВЕРОШПИРОН (VEROSPIRON)

Спиринолактон* 577

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

спиринолактон 25 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 1,2 мг; магния стеарат — 2 мг; тальк — 5,8 мг; крахмал кукурузный — 70 мг; лактозы моногидрат — 146 мг

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

спиринолактон 50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат — 2,5/5 мг; магния стеарат — 2,5/5 мг; крахмал кукурузный — 42,5/85 мг; лактозы моногидрат — 127,5/255 мг

крышечка капсулы: краситель хинолиновый желтый (E104) — 0,48/-%; краситель «Солнечный закат» желтый (E110) — -/0,04%; титана диоксид (E171) — 2/2%; желатин — до 100%

корпус капсулы: краситель «Солнечный закат» желтый (E110) — -/0,04%; титана диоксид (E171) — 2/2%; краситель хинолиновый желтый (E104) — -/0,5%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Таблетки:* белые или почти белые, плоские, круглые, с фаской, характерным запахом и маркировкой «VEROSPIRON» на одной стороне.

Капсула 50 мг: твердая желатиновая, размер №3; крышечка — непрозрач-



табл. 25 мг, бл. 20, пач. картон. 1
Верошпирон

ная, желтого цвета; корпус — непрозрачный, белого цвета.

Капсула 100 мг: твердая желатиновая, размер №0; крышечка — непрозрачная, оранжевого цвета; корпус — непрозрачный, желтого цвета.

Содержимое капсул — мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Диуретическое, калийсберегающее.*

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия (в составе комбинированной терапии);
- отеочный синдром при хронической сердечной недостаточности (может применяться в виде монотерапии и в комбинации со стандартной терапией);
- состояния, при которых может обнаруживаться вторичный гиперальдостеронизм, включая цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками, нефротический синдром, а также другие состояния, сопровождающиеся отеками;
- гипокалиемия/гипомагниемия (в качестве вспомогательного средства для ее профилактики во время лечения диуретиками и при невозможности применения других способов коррекции уровня калия);
- первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) — для короткого предоперационного курса лечения;
- установление диагноза первичного гиперальдостеронизма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- тяжелая почечная недостаточность (С₁ креатинина <10 мл/мин), анурия;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 3 лет;

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: гиперкальциемия; метаболический ацидоз; АВ блокада (гиперкалиемия способствует ее усилению); сахарный диабет (при подтвержденной или предполагаемой хронической почечной недостаточности); диабетическая нефропатия; хирургические вмешательства (при проведении анестезии); прием ЛС, вызывающих гинекомастию; местная и общая анестезия; пожилой возраст; нарушение менструального цикла, увеличение молочных желез; печеночная недостаточность; цирроз печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказан при беременности и в период лактации. Следует прекратить грудное вскармливание в случае невозможности отмены спиронолактона.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

При эссенциальной гипертензии: суточная доза для взрослых — обычно 50–100 мг однократно и может быть увеличена до 200 мг, при этом дозу следует увеличивать постепенно, 1 раз в 2 нед.

Чтобы добиться адекватного ответа на терапию, препарат необходимо принимать не менее 2 нед. При необходимости проводят корректировку дозы.

При идиопатическом гиперальдостеронизме: 100–400 мг/сут.

При выраженном гиперальдостеронизме и гипокалиемии: 300 мг/сут (максимально 400 мг) за 2–3 приема, при улучшении состояния дозу постепенно снижают до 25 мг/сут (для таблеток).

Гипокалиемия/гипомагниемия: при гипокалиемии и/или гипомагниемии, вызванных терапией диуретиками, — 25–100 мг/сут, однократно или в несколько приемов. Максимальная суточная доза — 400 мг, если перорально.

льные препараты калия или другие методы восполнения его дефицита неэффективны.

Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма

В качестве диагностического средства при коротком диагностическом тесте: по 400 мг/сут, распределив на несколько приемов в день, в течение 4 дней. При увеличении концентрации калия в крови во время приема препарата и снижении — после его отмены можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

В качестве диагностического средства при длительном диагностическом тесте: в той же дозе в течение 3–4 нед. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

Короткий курс предоперационной терапии первичного гиперальдостеронизма: после того как диагноз гиперальдостеронизм установлен с помощью более точных диагностических методов, Верошпирон следует принимать по 100–400 мг/сут, разделив на 1–4 приема в сутки в течение всего периода подготовки к хирургической операции. Если операция не показана, то Верошпирон применяется для проведения длительной поддерживающей терапии, при этом используется наименьшая эффективная доза, которая подбирается индивидуально для каждого пациента.

Отеки на фоне нефротического синдрома: суточная доза для взрослых — обычно 100–200 мг/сут. Не выявлено влияния спиронолактона на основной патологический процесс, и потому применение данного препарата рекомендуется только в тех случаях, когда другие виды терапии оказываются неэффективными.

При отеком синдроме на фоне хронической сердечной недостаточности: по 100–200 мг/сут в 2–3 приема ежедневно, в течение 5 дней, в комбинации с петлевым или тиазидным диу-

ретиком. В зависимости от эффекта, суточную дозу уменьшают до 25 мг. Поддерживающая доза подбирается индивидуально. Максимальная доза — 200 мг/сут.

Отеки на фоне цирроза печени: если в моче соотношение ионов натрия и калия (Na^+/K^+) превышает 1, то суточная доза для взрослых — 100 мг. Если соотношение меньше 1, то суточная доза для взрослых — обычно 200–400 мг. Поддерживающая доза подбирается индивидуально.

Отеки у детей: начальная доза у детей старше 3 лет составляет 1–3,3 мг/кг или 30–90 мг/м²/сут в 1–4 приема. Через 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, изъязвления и кровотечения из ЖКТ, гастрит, кишечная колика, боль в животе, запор.

Со стороны печени: нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС: атаксия, заторможенность, головокружение, головная боль, сонливость, летаргия, спутанность сознания, мышечный спазм.

Со стороны кроветворной системы: агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз.

Лабораторные показатели: гиперурикемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, нарушение водно-солевого баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия) и кислотно-основного равновесия (метаболический гиперхлоремический ацидоз или алкалоз).

Со стороны эндокринной системы: огрубение голоса; у мужчин — гинекомастия (вероятность развития зависит от дозы, длительности лечения и обычно носит обратимый характер), снижение потенции и эрекции; у женщин — нарушения менструального цикла, дисменорея, аменорея, мет-

поррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, боли в области молочных желез, карцинома молочной железы (наличие связи с приемом препарата не установлено).

При применении препарата Верошпирон может развиваться гинекомастия. Вероятность возникновения гинекомастии зависит как от дозы препарата, так и от длительности терапии. При этом обычно гинекомастия носит обратимый характер и после отмены препарата исчезает, и лишь в редких случаях грудная железа остается несколько увеличенной.

Аллергические реакции: крапивница; редко — макулопапулезная и эритематозная сыпь, лекарственная лихорадка, зуд, эозинофилия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны кожных покровов: алоpecia, гипертрихоз.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: судороги икрожных мышц.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Снижает эффект антикоагулянтов (гепарин, производные кумарина, индандион) и токсичность сердечных гликозидов (т.к. нормализация уровня калия в крови препятствует развитию токсичности).

Снижает чувствительность сосудов к норэпинефрину (требует соблюдения осторожности при проведении анестезии), увеличивает $T_{1/2}$ дигоксина — возможна интоксикация дигоксином. Усиливает токсическое действие лития (из-за снижения его клиренса).

Возможно усиливает действие недеполяризующих миорелаксантов (например тубокурарин).

Ускоряет метаболизм и выведение карбеноксолона.

ГКС и диуретики (производные бензотиазина, фуросемид, этакриновая

кислота) усиливают и ускоряют диуретический и натрийуретический эффекты.

Усиливает действие диуретических и гипотензивных ЛС.

НПВС снижают диуретический и натрийуретический эффект, увеличивается риск развития гиперкалиемии, но салицилаты и индометацин снижают диуретический эффект.

Алкоголь (этанол), барбитураты, наркотические вещества усиливают ортостатическую гипотензию.

Возрастает риск развития гиперкалиемии при приеме с препаратами калия, калиевыми добавками и калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ (ацидоз), антагонистами рецепторов ангиотензина II, циклоспорином.

Хлорид аммония, холестирамин способствуют развитию гиперкалиемического метаболического ацидоза.

Флудрокортисон вызывает парадоксальное усиление канальцевой секреции калия.

Снижает эффект митотана.

Усиливает действие трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, головокружение, диарея, кожная сыпь, гиперкалиемия (парестезии, мышечная слабость, аритмии), гипонатриемия (сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, сонливость), гиперкальциемия, дегидратация, увеличение концентрации мочевины.

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение дегидратации и артериальной гипотензии. При гиперкалиемии необходимо нормализовать водно-электролитный баланс с помощью калийвыводящих диуретиков, быстрого парентерального введения раствора декстрозы (5–20% растворы) с инсулином из расчета 0,25–0,5 ЕД на 1 г декстрозы; при необходимости можно ввести повторно.

В тяжелых случаях проводят гемодиализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Возможно временное повышение содержания азота мочевины в сыворотке крови, особенно при сниженной функции почек и гиперкалиемии. Возможен обратимый гиперхлоремический метаболический ацидоз.

При болезнях почек и печени, а также в пожилом возрасте необходим регулярный контроль электролитов сыворотки крови и функции почек.

Препарат затрудняет определение дигоксина, кортизола и адреналина в крови. Несмотря на отсутствие прямого воздействия на углеводный обмен, наличие сахарного диабета, особенно с диабетической нефропатией, требует особой осторожности (из-за возможности развития гиперкалиемии).

При лечении НПВС следует контролировать функцию почек и уровень электролитов крови. Следует избегать употребления пищи, богатой калием.

Во время лечения употребление алкоголя противопоказано.

Влияние препарата на способность управлять транспортным средством и механизмами, работа с которыми связана с большим риском травматизма. В начальном периоде лечения запрещается управлять транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций. Длительность ограничений устанавливается в индивидуальном порядке.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 25 мг. В блистере из алюминия/ПВХ по 20 шт. 1 блистер в картонной пачке.

Капсулы, 50 мг и 100 мг. В блистере из алюминия/ПВХ по 10 шт. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВОБЭНЗИМ (WOBENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG
(Германия)

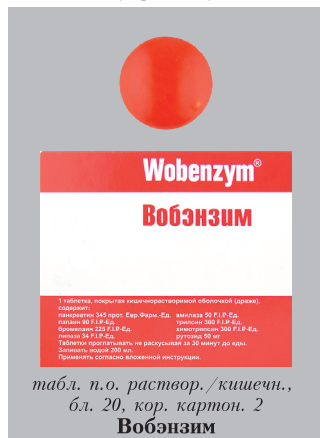


табл. п.о. раствор./кишечн.,

бл. 20, кор. картон. 2

Вобэнзим

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: лак-

тозы 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); пови-

дон; 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.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат применяется как составная часть комплексной терапии следующих заболеваний:

- **ангиология** — тромбозы, 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 женских половых органов: 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, уреаплазмоз, микоплазмоз;
- **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 принимать 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 по-

вторные 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 применяется 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 заболе-

ваний 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 противoinфекционной 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 ребенка.

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, увели-

чивая 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.

Гидрохлоротиазид* + Лозартан*
(Hydrochlorothiazide* + Losartan*)

☞ *Синонимы*

Лориста® Н 100: табл.
п.п.о. (KRKA) 410

Гидрохлоротиазид* + Рамиприл*
(Hydrochlorothiazide* + Ramipril*)

☞ *Синонимы*

Хартил®-Д: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 614

ГИЗААР® ФОРТЕ
(HYZAAR® FORTE)

Лозартан* + Гидрохлоротиазид* 406

ООО МСД «Фармасьютикалс»
(Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро

активные вещества:

лозартан калия 100 мг
гидрохлоротиазид 12,5 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ (Avicel PH 102) — 148,4 мг;
лактозы моногидрат — 88,4 мг;
крахмал кукурузный прежелатинизированный 1500 — 47,86 мг;
магния стеарат — 2,8 мг

оболочка пленочная: гипролоза — 4,8 мг; гипромеллоза — 4,8 мг; титана диоксид (E171) — 2,4 мг; воск карнаубский — 0,04 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с гравировкой «745» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (пациенты, которым показана комбинированная терапия);
- снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипер-



табл. п.п.о. 100 мг + 12,5 мг,

бл. 14, нач. картон. 2

ГИЗААР® Форте

трофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- повышенная чувствительность к производным сульфонамидов;
- анурия;
- выраженные нарушения функции почек (С_л креатинина менее 30 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом (см. «Взаимодействие»);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: пациенты с нарушением водно-электролитного баланса крови, например на фоне диареи или рвоты (гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипокалиемия); пациенты с почечной недостаточностью (С_л креатинина 30–50 мл/мин), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; пациенты с сахарным диабетом, гиперкальциемией, гиперурикемией и/или подагрой; отягощенные аллергологическим анамнезом и бронхиальной астмой; а также при системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка); гиповолемия (в т.ч. на фоне высоких доз диуретиков); а также при одновременном назначении с НПВС, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение во II и III тримест-

рах беременности препаратов, воздействующих непосредственно на РААС, может стать причиной серьезных повреждений и даже гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Гизаар® Форте должен быть сразу отменен. Хотя нет опыта применения препарата Гизаар® Форте у беременных женщин, доклинические исследования на животных показали, что прием препарата Гизаар® Форте приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и смерти плода или новорожденного. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во II триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Гизаар® Форте применяется во II или III триместре беременности.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповины. Рутинное применение диуретиков у здоровых беременных женщин не рекомендуется, поскольку подвергает мать и плод ненужной опасности, а именно развитию эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и возможных других нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Тиазиды выделяются с грудным молоком. Так как многие ЛС выделяются с грудным молоком, и существует риск развития потенциальных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости приема препарата для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Артериальная гипертензия — 1 табл. препарата Гизаар® Форте 1 раз в сутки. Гизаар® Форте назначают пациентам без адекватного терапевтического ответа на прием 1 табл. препарата Гизаар® (содержит 50 мг лозартана/12,5 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки в течение 2–4 нед. Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 нед после начала терапии. При отсутствии терапевтического эффекта доза препарата Гизаар® 50/12,5 мг может быть увеличена до 2 табл. 1 раз в сутки. Максимальная доза — 2 табл. препарата Гизаар® 50/12,5 мг 1 раз в сутки или 1 табл. препарата Гизаар® Форте (100/12,5 мг).

Снижение риска сердечной-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка — 1 табл. препарата Гизаар® Форте 1 раз в сутки. Препарат Гизаар® Форте назначают пациентам, у которых не удается достичь целевых значений уровня АД на фоне приема 1 табл. препарата Гизаар® (содержит 50 мг лозартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида). В случае необходимости нужно увеличить дозу до 2 табл. препарата Гизаар® (50 мг + 12,5 мг) (всего — 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки.

Препарат Гизаар® Форте может назначаться в сочетании с другими антигипертензивными средствами.

Препарат Гизаар® Форте (100 мг + 12,5 мг) не должен применяться для начальной терапии у пожилых пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В клинических исследованиях с лозартаном — гидрохлоротиазидом не наблюдалось нежелательных реакций, специфичных для данного комбинированного препарата. Нежелательные реакции ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. Суммарная частота нежела-

тельных реакций, о которых сообщалось при применении данной комбинации, была сопоставима с таковой при использовании плацебо. Частота отмены терапии была также сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо. В целом лечение лозартаном — гидрохлоротиазидом переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении артериальной гипертензии головокружение было единственной связанной с приемом препарата нежелательной реакцией, частота которой превышала таковую при приеме плацебо больше чем на 1%.

Как было показано в контролируемых клинических исследованиях, лозартан в комбинации с гидрохлоротиазидом, в целом хорошо переносится у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями были системное и несистемное головокружение, слабость/утомляемость.

В ходе пострегистрационного применения препарата, проведенных клинических исследований и/или пострегистрационного применения отдельных активных компонентов препарата сообщалось о следующих дополнительных побочных реакциях.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, ангионевротический отек, в т.ч. отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка наблюдались редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,01\%$ случаев) у пациентов, принимавших лозартан; у некоторых из этих паци-

ентов имелись указания на развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других ЛС, в т.ч. ингибиторов АПФ.

Со стороны обмена веществ и питания: анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения баланса электролитов крови, в т.ч. гипонатриемия и гипокалиемия.

Нарушения психики: бессонница, беспокойство.

Со стороны нервной системы: дисгевзия, головная боль, мигрень, парестезии.

Со стороны органа зрения: ксантопсия, преходящее нарушение фокусировки зрения.

Со стороны сердца: ощущение сердцебиения, тахикардия.

Со стороны сосудов: дозозависимые ортостатические эффекты, некротический ангиит (васкулит), кожный васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, заложенность носа, фарингит, нарушения со стороны носовых пазух (синусит), инфекции верхних дыхательных путей, респираторный дистресс-синдром взрослых (включая пневмонит и отек легких).

Со стороны ЖКТ: диспепсия, боли в животе, эзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечные колики, диарея, запор, тошнота, рвота, панкреатит, сialаденит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха (внутрипеченочная холестатическая).

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд, пурпура (в т.ч. пурпура Шенлейна-Геноха), токсический эпидермальный некролиз, крапивница, эритродермия, фотосенсибилизация, волчаночноподобный синдром.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в спине, мышечные судороги, мышечные спазмы, миалгия, артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: глюкозурия, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция/импотенция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: боль в груди, отеки, недомогание, лихорадка, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: нарушения функции печени (редко — повышение активности АЛТ).

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях на фоне приема препарата Гизаар® Форте редко отмечались клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей. Гиперкалиемия (калий сыворотки крови $>5,5$ экв/л) наблюдалась у 0,7% пациентов, однако в данных исследованиях не было необходимости отмены препарата Гизаар® Форте из-за возникновения гиперкалиемии. Повышение активности АЛТ отмечалось редко и обычно проходило после отмены терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных препаратов не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксинном, варфарином, циметидином, фенobarбиталом и эритромицином.

Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных препаратов, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. Клиническое значение данного взаимодействия не установлено.

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутри-

венного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Флуконазол, ингибитор изофермента P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других ЛС, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других ЛС, влияющих на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

НПВП, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Поэтому антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в т.ч. с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в т.ч. принимающих диуретики), получающих терапию

НПВП, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы. Поэтому одновременное применение данных препаратов должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в т.ч. развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим внимательный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Гизаар® Форте и другие ЛС, влияющие на РААС. Препарат Гизаар® Форте не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Следует избегать одновременного применения препарата Гизаар® Форте и алискирена у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин).

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом перечисленных далее ЛС описаны следующие эффекты.

Этанол, барбитураты и наркотические анальгетики могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин) — может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Другие гипотензивные средства — аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол — в присутствии анионных обменных смол всасывание гидрохлоротиазида нару-

шается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в ЖКТ на 8 и 43% соответственно.

Кортикостероиды, кортикотропин или глицирризиновая кислота (содержится в корне солодки) — выраженное снижение электролитов, в частности, риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (например эпинефрин) — возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их одновременного применения.

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (например тубокурарин) — возможно усиление эффекта миорелаксантов.

Литий — диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсического действия лития. Не рекомендуется их одновременное применение. До назначения препаратов лития следует обратиться к инструкции по их применению.

НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) — у некоторых пациентов НПВП, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в т.ч. принимающих диуретики), получавших терапию НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, лечение АРА II или ингибиторами АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы. Поэтому одновременное применение препаратов должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Влияние препарата на результаты лабораторных исследований. В связи с влиянием тиазидных диуретиков на

метаболизм кальция их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез (см. Особые указания).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Препарат Гизаар® Форте*

Лечение: нет данных о специфическом лечении передозировки препаратом Гизаар® Форте. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Прием препарата Гизаар® Форте должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. В случае если препарат принят недавно, рекомендуется индукция рвоты, а также устранение обезвоживания, электролитных нарушений, печеночной комы и снижение АД стандартными методами.

Лозартан

Симптомы: сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки — артериальная гипотензия и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: в случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Симптомы: наиболее частые симптомы передозировки являются следствием дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

Лечение: не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Лозартан — гидрохлоротиазид*

Реакции повышенной чувствительности. Ангионевротический отек (см. «Побочные действия»).

Нарушения функции почек и печени. Препарат Гизаар® Форте противопоказан для применения у пациентов с нарушениями функции печени и тяжелыми нарушениями функции почек (С₁ креатинина не более 30 мл/мин) (см. «Противопоказания»).

Лозартан

Нарушение функции почек. Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения могут проходить после прекращения лечения.

Некоторые ЛС, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии.

Гидрохлортиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны наблюдаться с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, например обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомagneмизма или гипокалиемии, которые могут развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим контроль уровня электролитов сыворотки крови.

Метаболические и эндокринные эффекты. Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в т.ч. и инсулина (см. «Взаимодействие»).

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызывать кратковременное и незначительное повышение содержания кальция сыворотки крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция, их прием может исказить результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками.

У некоторых пациентов прием тиазидных диуретиков может приводить к гиперурикемии и/или развитию подагры. Поскольку лозартан уменьшает уровень мочевой кислоты, его одновременное применение с гидрохлортиазидом снижает выраженность гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Другие эффекты. У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии в анамнезе указаний на наличие аллергических реакций или бронхиальной астмы. Имеются сообщения об обострении или прогрессировании системной красной волчанки на фоне приема тиазидных диуретиков.

Особые группы пациентов

Раса. Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* — влияние лозартана на снижение частоты развития основного критерия оценки исследования у пациентов с артериаль-

льной гипертензией, $n=9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с ателололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у больных артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (на 13%, $p = 0,021$) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных больных. Более того, пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (т.е. меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

Дети и подростки. Эффективность и безопасность применения препарата Гизаар® Форте у детей до 18 лет не установлена.

Пациенты пожилого возраста. Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности препарата Гизаар® Форте у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+12,5 мг. По 10 или 14 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера по 14 табл. или 5 блистеров по 10 табл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Глицин* + Глутаминовая кислота* + Цистин*
(*Glycine* + Glutamic acid* + Cystine**)

☞ *Синонимы*

Элтацин®: табл. подъязычн. (БИОТИКИ МНПК)..... 667

ГРАНДАКСИН®
(GRANDAXIN®)

Тофизопам* 584

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



табл. 50 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Грандаксин®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

тофизопам 50 мг

вспомогательные вещества: стеариновая кислота — 1 мг; магния

стеарат — 1 мг; желатин — 3,5 мг;

тальк — 2 мг; крахмал картофельный — 20,5 мг; лактозы моногидрат — 92 мг; МКЦ — 10 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки круглые, плоские, в виде диска, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на

одной стороне и гравировкой «GRANDAX» — на другой, без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анксиолитическое.* **ПОКАЗАНИЯ**

- неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями);
- реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами;
- расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство);
- климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами);
- предменструальный синдром;
- кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами);
- алкогольный абстинентный синдром;
- миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам;
- состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией;
- декомпенсированная дыхательная недостаточность;
- I триместр беременности;
- период кормления грудью;

- синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе);
- одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином;
- непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат).

С осторожностью: декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга (например атеросклероз).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Противопоказано в I триместре беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Режим дозирования устанавливают индивидуально с учетом состояния больного, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 табл. Максимальная суточная доза — 300 мг.

Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ:* снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха.

Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией.

Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: напряжение мышц, боль в мышцах.

Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение такролимуса, сиролимуса, циклоспорина и тофизопама противопоказано. Концентрация в плазме крови препаратов, которые метаболизируются CYP3A4, может увеличиться при одновременном приеме с тофизопамом.

Применение тофизопама с препаратами, подавляющими функции ЦНС (анальгетики, средства общей анестезии, антидепрессанты, H₁-антигистаминные, седативные, снотворные, антипсихотические), усиливает их эффекты (например седативный эффект или угнетение дыхания).

Индукторы печеночных ферментов (алкоголь, никотин, барбитураты, противосудорожные средства) могут усилить метаболизм тофизопама, что может привести к снижению его концентрации в плазме крови и ослаблению терапевтического эффекта.

Некоторые противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол) могут замедлить печеночный метаболизм тофизопама, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови.

Некоторые антигипертензивные препараты (клонидин, антагонисты кальциевых каналов) могут усилить эффекты тофизопама. Бета-адреноблокаторы могут замедлить метаболизм препарата, однако этот эффект не имеет клинического значения.

Тофизопам может повысить уровень дигоксина в плазме крови.

Бензодиазепины могут повлиять на антикоагулянтный эффект варфарина.

Длительное применение дисульфирама может угнетать метаболизм тофизопама.

Антацидные средства могут влиять на всасывание тофизопама. Циметидин и омепразол угнетают метаболизм тофизопама.

Пероральные контрацептивные средства могут снижать интенсивность метаболизма тофизопама.

Тофизопам ослабляет угнетающее действие алкоголя на ЦНС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* эффекты подавления функции ЦНС проявляются только после приема высоких доз (50–120 мг/кг). Такие дозы могут вызвать рвоту, спутанность сознания, кому, угнетение дыхания и/или эпилептические припадки.

Лечение: при выраженном подавлении функций ЦНС не рекомендуется вызывать рвоту. Промыть желудок. Назначение активированного угля помогает уменьшить всасывание препарата. Следует постоянно следить за основными физиологическими параметрами и применять соответствующую симптоматическую терапию. При угнетении дыхания можно проводить ИВЛ. Введение стимуляторов ЦНС не рекомендуется. Гипотензию лучше всего устранять в/в введением жидкостей и переводом пациента в положение Тренделенбурга. Если эти меры не восстанавливают нормальное АД, можно ввести дофамин или норадреналин. Диализ и вызванный диурез неэффективны.

В качестве антагониста можно ввести Флумазенил, однако его применение при передозировке тофизопама клинически не протестировано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует учитывать, что у пациентов с задержкой психического развития, пожилых больных, а также имеющих нарушения функции почек и/или печени, чаще, чем у других пациентов, могут наблюдаться побочные эффекты.

Не рекомендуется применять тофизопам при хроническом психозе, фобии или навязчивых состояниях. В этих случаях возрастает риск суици-

дальних попыток и агрессивного поведения. Поэтому тофизопам не рекомендован в качестве монотерапии депрессии или депрессии, сопровождающейся тревогой.

Необходима осторожность при лечении пациентов с деперсонализацией, а также органическим поражением головного мозга (например атеросклероз).

У больных эпилепсией тофизопам может повышать порог судорожной готовности.

Каждая таблетка Грандаксин® содержит 92 мг лактозы, что следует учитывать больным, страдающим непереносимостью лактозы (см. «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 50 мг. По 10 табл. в блистере. 2 или 6 блистеров упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДАЛЬНЕВА

**Амлодипин* +
Периндоприл*** 61
KRKA (Словения)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
состав таблеток указан в таблице

Таблица

Показатели	Дозировки таблеток Дальнева (амлодипин + периндоприл), мг			
	5+4	10+4	5+8	10+8
Активные вещества:				
Амлодипина бেসилат, * мг (соответствует амлодипину, мг)	6,935 5	13,87 10	6,935 5	13,87 10

Показатели	Дозировки таблеток Дальнева (амлодипин + периндоприл), мг			
	5+4	10+4	5+8	10+8
Периндоприла эрбу- мин А (полу- фабрикат гранул), мг (соответствует пе- риндоприлу эрбу- мину), мг	21 4	21 4	42 8	42 8
Вспомогательные вещества:				
МКЦ, мг	80,075	181,91	167,085	160,15
Крахмал преже- латинизирован- ный, мг	21	42	42	42
Натрия крахмала гликолят, мг	8,4	16,8	16,8	16,8
Натрия гидрокар- бонат, мг	0,76	0,76	1,52	1,52
Кремния диоксид коллоидный без- водный, мг	0,43	0,86	0,86	0,86
Магния стеарат, мг	1,4	2,8	2,8	2,8
*Здесь и далее по тексту название соли «Амлодипина бেসилат» соответствует названию «Амлодипина безилат»				

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки 5 мг + 4 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской, белого или почти белого цвета.

Таблетки 10 мг + 4 мг: капсуловидные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, белого или почти белого цвета.

Таблетки 5 мг + 8 мг: круглые, двояковыпуклые, с фаской, белого или почти белого цвета.

Таблетки 10 мг + 8 мг: круглые, двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне, белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения (при необходимости ком-



бинированной терапии 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.), шок, включая кардиогенный;
- обструкция выходного тракта левого желудочка (в т.ч. выраженный стеноз аорты);
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);

- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Дальнева

- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- почечная недостаточность (С1 креатинина менее 60 мл/мин);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность (ХСН); артериальная гипотензия; аортальный и/или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП); пожилой возраст; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной функционирующей почки; почечная недостаточность (С1 креатинина менее 60 мл/мин); системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, гиперкалиемия; хирургическое вмешательство/общая анестезия; пациенты негроидной расы; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилонитриловых мембран — риск развития анафилактических реакций; перед процедурой афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например ядом перепон-

чатокрылых), состояние после трансплантации почки (отсутствие клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Дальнева противопоказано при беременности. Препарат Дальнева не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или ее наступлении на фоне применения препарат Дальнева необходимо прекратить прием препарата как можно быстрее и назначить другую разрешенную к применению при беременности гипотензивную терапию. Соответствующие контролируемые исследования применения ингибиторов АПФ у беременных не проводились. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата на плод в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, однако увеличение риска их возникновения нельзя исключить. Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации 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 для оценки состояния костей черепа и функции почек плода.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Не рекомендуется применять препарат Дальнева в период лактации, т.к.

отсутствует соответствующий клинический опыт применения амлодипина и периндоприла как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. При необходимости применения препарата Дальнева в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, по одной таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Препарат Дальнева в фиксированных дозах не предназначен для начала гипотензивной терапии.

Доза препарата Дальнева подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата — периндоприла и амлодипина — у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией.

При необходимости доза препарата Дальнева может быть изменена на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов: (амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг), или (амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг), или (амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг).

Максимальная суточная доза — амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг.

Нарушение функции почек. Препарат Дальнева может применяться у пациентов с С1 креатинина более 60 мл/мин. Препарат Дальнева противопоказан к применению у пациентов с С1 креатинина менее 60 мл/мин.

Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Дальнева у пациентов с печеночной недостаточностью, т.к. отсутствуют рекомендации по дозам препарата у таких пациентов.

Д

Пациенты пожилого возраста. При применении препарата Дальнева у пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки. Препарат Дальнева не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет. т.к. отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — от $< 1/10000$; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита.

Со стороны иммунной системы: нечасто — крапивница.

Метаболические нарушения: нечасто — увеличение массы тела, уменьшение массы тела; очень редко — гипергликемия; частота неизвестна — гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто — сонливость, головокружение, головная боль, парестезии, вертиго; нечасто — бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, тремор, гипестезии; очень редко — периферическая нейропатия, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто — нарушения зрения, 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, аритмии (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, 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 — сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение вкусового восприятия, изменение ритма дефекации; очень редко — панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитолитический или холестатический гепатит.

Со стороны кожных покровов: часто — кожный зуд, кожная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, геморрагическая сыпь, фотосенсибилизация, повышенная потливость; очень редко — отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — спазмы мышц; нечасто — артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция, гинекомастия.

Прочие: часто — периферические отеки, астения, повышенная утомляе-

мость; 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); частота неизвестна — повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома при применении БКК.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Периндоприл

Одновременное применение не рекомендовано

Калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий 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 или амилорид), препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли могут привести к существенному повышению содержания калия в плазме крови, поэтому их применение одновременно с ингибиторами АПФ не рекомендовано. Если одновременная терапия необходима (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 были зарегистрированы случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременная терапия периндоприлом и препаратами лития не рекомендуется. При необходимости такой комбинированной терапии проводить ее следует под регу-

лярным контролем концентрации лития в плазме крови.

Эстрамустин: одновременное применение сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Одновременное применение, требующее особой осторожности

НПВС, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (более 3 г/сут) и неселективные НПВС: применение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести 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 применении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам в этом случае необходимо компенсировать потерю жидкости, тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Гипогликемические препараты (гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин): применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина или производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие эпизодов гипогликемии отмечалось очень редко (возможно имеет место увеличение толерантности к глюкозе, приводящее к уменьшению потребности в инсулине).

Одновременное применение, требующее внимания

Диуретики (тиазидные и петлевые): у пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале применения ингибиторов АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития ар-

териальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, повышением потребления жидкости и/или поваренной соли перед началом терапии, начиная терапию с низких доз периндоприла с дальнейшим постепенным их увеличением.

Симпатомиметики: симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: у пациентов, получающих одновременную инъекционную терапию препаратами золота (натрия ауротиомалат) и ингибиторами АПФ, включая периндоприл, редко отмечаются нитратоподобные реакции («приливы» крови к коже лица, тошнота, рвота, снижение АД). **Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Амлодипин

Одновременное применение не рекомендовано

Дантролен (в/в введение): в экспериментах на животных после введения верапамила и дантролена (в/в) наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения амлодипина и дантролена.

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Индукторы CYP3A4 (рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, противосудорожные средства, такие как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон): возможно снижение плазменной кон-

центрации амлодипина вследствие усиления его метаболизма в печени. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления и при необходимости корректировать дозу амлодипина.

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые препараты (итраконазол и кетоконазол), макролиды, такие как эритромицин и кларитромицин, верапамил и дилтиазем): возможно увеличение плазменной концентрации амлодипина и усиление риска развития побочных эффектов, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении и при необходимости корректировать дозу амлодипина.

Одновременное применение, требующее внимания

Одновременное применение β -адреноблокаторов (биспролол, метопролол) и α - и β -адреноблокатора карведилола, применяемых при ХСН: повышает риск развития артериальной гипотензии и ухудшения течения ХСН у пациентов с неконтролируемой или латентнопротекающей ХСН (усиление отрицательного ватропного эффекта). Кроме этого, β -адреноблокаторы могут уменьшить рефлекторную сердечную симпатическую активацию на фоне сопутствующей ХСН. **Отсутствует взаимодействие следующих ЛС с амлодипином:**

- при одновременном применении амлодипина и циметидина фармакокинетические параметры амлодипина не менялись;
- при одновременном применении амлодипина и силденафила не отмечено усиление гипотензивного эффекта каждого из препаратов.

Грейпфрутовый сок: прием 240 мл грейпфрутового сока вместе с однократной дозой амлодипина (10 мг внутрь) не оказывал значимое вли-

яние на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику следующих лекарственных препаратов:

- 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: одновременное применение амлодипина и дигоксина не сопровождается изменением концентрации дигоксина в сыворотке крови и почечного клиренса дигоксина у здоровых добровольцев;

- варфарин: у здоровых добровольцев мужского пола, принимавших варфарин, добавление амлодипина не оказывает существенное влияние на изменение показателя ПВ, обусловленного варфарином;

- циклоспорин: амлодипин не оказывает существенное влияние на фармакокинетические параметры циклоспорина.

Дальнева

Одновременное применение, требующее особого внимания

Баклофен: возможно потенцирование гипотензивного действия. Необходимо контроль АД и функции почек, а также коррекция дозы амлодипина.

Одновременное применение, требующее внимания

Гипотензивные средства (например β-адреноблокаторы) и вазодилаторы: возможно усиление гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилаторами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минералокортикостероиды и ГКС), тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в

результате действия кортикостероидов).

α-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин: может потенцировать гипотензивный эффект амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Информация о передозировке препарата Дальнева отсутствует.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция легких, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма — промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением ОЦК.

При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости провести мероприятия по восстановлению ОЦК (например в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Также возможно в/в введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока. При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходим динамический контроль общего состояния, концентрации креатинина и электролитов в плазме крови.

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 нижних конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия. Для восстановления тонуса сосудов — применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов — в/в введение раствора кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Особые указания, относящиеся к амлодипину и периндоприлу, применимы и к препарату Дальнева.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке). При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении этих симптомов применение препарата Дальнева необходимо немедленно прекратить, 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 оте-

ком 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. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов. У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития на фоне применения препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный ангионевротический отек (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 применения ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития интестинального ангионевротического отека.

Анафилактические реакции при проведении процедур десенсибилизации. Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни, анафилактических реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (*Hymenoptera*). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, про-

ходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развитие анафилактических реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП с помощью декстрана сульфата. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической 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 анафилактические реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. 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, одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, особенно при существующих нарушениях функции

почек. У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. В случае назначения периндоприла рекомендуется контроль количества лейкоцитов в плазме крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры тела) необходимо немедленно обратиться к врачу.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в т.ч. у пациентов с ХСН, нарушением водно-электролитного баланса). При циррозе печени, сопровождающимся отеками и асцитом, артериальной гипотензией, ХСН, может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне диеты с ограничением поваренной соли 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 или в течение первых двух недель терапии препаратом Дальнева.

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой диеты с ограничением поваренной соли, гемодиализе, диарее или рвоте, или у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии сле-

дует тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Дальнева.

Те же меры предосторожности относятся к пациентам со стенокардией или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК в/в введением 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата Дальнева. После восстановления ОЦК и АД лечение препаратом Дальнева может быть продолжено.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ должны с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия. Одновременное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей поваренной соли не рекомендуется.

Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой непродуктивный кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с применением ингибитора АПФ.

Дети и подростки до 18 лет. Препарат Дальнева противопоказан детям и подросткам до 18 лет из-за отсутст-

вия данных об эффективности и безопасности препарата у этой возрастной группы.

Нарушение функции почек. При нарушении функции почек (С_л креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови является необходимым условием в лечении таких пациентов. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимавших ингибиторы АПФ, отмечалось повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, обратимое после отмены терапии. Эти изменения более вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с реноваскулярной гипертензией существует повышенный риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без очевидных признаков существующих заболеваний почек, которые принимали периндоприл одновременно с диуретиком, отмечалось небольшое и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Эти изменения чаще развиваются у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Нарушение функции печени. Редко применение ингибиторов АПФ сопровождается синдромом, развитие которого начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время применения ингибитора АПФ появляется желтуха или повышается активность печеночных трансаминаз, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен оставаться под соответствующим медицинским наблюдением.

Этнические особенности. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне применения ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.

Хирургические вмешательства/общая анестезия. Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применены 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 ОЦК. Рекомендуется прекратить применение препарата за 24 ч до хирургического вмешательства.

Гиперкалиемия. На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться содержание калия в плазме крови. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, в частности дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), лекарственных препаратов или добавок с содержанием калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли или одновремен-

ное применение других препаратов, повышающих содержание калия в плазме крови (например гепарин). Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда угрожающие жизни аритмии. При необходимости одновременного применения периндоприла и одного из указанных выше веществ следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходим усиленный контроль концентрации глюкозы в крови.

Амлодипин

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амлодипина удлиняется. При назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность печеночных ферментов.

Пациенты с сердечной недостаточностью. У пациентов с ХСН (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение проводится с осторожностью в связи с возможностью развития отека легких.

Влияние на способность управления автотранспортом и другими техническими устройствами. В связи с возможностью возникновения головокружения и других побочных эффектов на фоне применения препарата Дальнева необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 5 мг + 4 мг; 10 мг + 4 мг; 5 мг + 8 мг; 10 мг + 8 мг. По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из комбинированного мате-

риала полиамид/фольга алюминиевая/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. 3 или 9 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ДЕПРЕНОРМ® MB (DEPRENORM MV)

Триметазидин*..... 599

ЗАО «Канонфарма продакшн»
(Россия)



табл. п.п.о. пролонг. 35 мг,
уп. контурн. яч. 30, пач. картон. 1
Депренорм® MB

СОСТАВ

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

активное вещество:

триметазидина дигидрохлорид..... 35 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 34,6 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 6 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 64 мг; коповидон — 4,2 мг; кремния диоксид коллоид-

ный (аэросил) — 6,4 мг; магния стеарат — 0,8 мг; МКЦ — 59 мг
оболочка пленочная: Селекоат AQ-01673 (гипромеллоза — гидроксипропилметилцеллюлоза — 2,8 мг, макрогол 400 — полиэтиленгликоль 400 — 0,7 мг, макрогол 6000 — полиэтиленгликоль 6000 — 0,7 мг, алюминиевый лак на основе красителя пунцового — Понсо 4R, Е 124 — 0,7 мг, титана диоксид — 2,1 мг) — 7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки: покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. Допускается незначительная шероховатость. *На поперечном разрезе:* почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипоксантное. ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии (в составе комбинированной терапии);
- хориоретинальные нарушения с ишемическим компонентом;
- вестибулокохлеарные нарушения ишемической природы, такие как головокружение, шум в ушах, нарушение слуха.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (С_л креатинина ниже 15 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности из-за отсутствия клинических данных о безопасности его применения.

Неизвестно, выделяется ли триметазидин с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

Депренорм® МВ принимают по 1 табл. 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме триметазида, приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), в т.ч. отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль, астения; очень редко — экстрапиримидные расстройства (тремор, ригидность, акинезия), обратимые после отмены препарата.

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны ССС: редко — ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нет сведений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о случаях передозировки ограничены. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Депренорм® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии, начального курса терапии стабильной стенокардии или инфаркта миокарда.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психи-

ческих реакций. Применение препарата не влияет на способность к управлению транспортным средством и выполнению работ, требующих повышенной скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10 или 30 шт. 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковки по 10 шт. или 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 30 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕПРЕНОРМ® МВ (DEPRENORM MV)

Триметазидин*..... 599

ЗАО «Канонфарма продакшн»
(Россия)



табл. п.п.о. пролонг. 70 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Депренорм® МВ

СОСТАВ

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

Д

активное вещество:

триметазидина дигидрохлорид..... 70 мг
вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 171 мг; карбомер — 2 мг; кремния диоксид коллоидный — 6 мг; магния стеарат — 3 мг; масло растительное гидрогенизированное — 3 мг; МКЦ — 195 мг

оболочка пленочная: *Опадру* II розовый (поливиниловый спирт — 6 мг, полиэтиленгликоль (макрогол) — 3,03 мг, тальк — 2,22 мг, титана диоксид — 2,8395 мг, краситель «Солнечный закат» желтый — 0,381 мг, краситель индигокармин — 0,2175 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) — 0,312 мг) — 15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

На поперечном разрезе: почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипоксическое.

ПОКАЗАНИЯ. Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (С_л креатинина менее 30 мл/мин);
- болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие, связанные с ними, двигательные нарушения;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: тяжелая печеночная недостаточность (клинические данные ограничены); нарушение фун-

кции почек (С_л креатинина более 30 мл/мин); пациенты старше 75 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении препарата Депренорм® МВ у беременных отсутствуют. Исследования на животных не выявили наличие прямой или непрямой репродуктивной токсичности. Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния триметазидина на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Препарат противопоказан при беременности из-за отсутствия клинических данных о безопасности его применения.

Данные о выделении триметазидина или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. Не следует применять препарат Депренорм® МВ во время грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

Депренорм® МВ принимают по 1 табл. 70 мг 1 раз в сутки (утром). Курс лечения — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме триметазидина, приведена в следующей градации: очень часто — более 1/10; часто — более 1/100, менее 1/10; нечасто — более 1/1000, менее 1/100; редко — более 1/10000, менее 1/1000; очень редко — менее 1/10000, в т.ч. отдельные сообщения; неуточненной частоты — частота не может быть подсчитана по доступным данным.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; неуточненной частоты — симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и шаткость походки, синдром беспокойных ног, другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии. Нарушения сна (бессонница, сонливость).

Со стороны ССС: редко — ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица, ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД. Со стороны кровеносной и лимфатической системы; неутонченной частоты — агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; неутонченной частоты — запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неутонченной частоты — гепатит.

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд, крапивница; неутонченной частоты — острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке.

Общие нарушения: часто — астенія.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных о взаимодействии с другими препаратами нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Депренорм® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии, 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).

Препарат может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста.

При появлении двигательных нарушений, таких как симптомы паркин-

сонизма, синдром беспокойных ног, тремор, неустойчивость в позе Ромберга и шаткостью походки, препарат Депренорм® МВ следует окончательно отменить.

Такие случаи редки и симптомы обычно проходят после прекращения терапии у большинства пациентов в течение 4 мес после отмены препарата. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 мес после отмены препарата, следует проконсультироваться у невролога.

Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и шаткостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (см. «Побочные действия»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций. В связи с возможным развитием головокружения и других побочных эффектов при применении препарата Депренорм® МВ следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 70 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 7, 10, 14 или 15 шт. 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 шт. или 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 шт. или 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 шт. или 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 15 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Д

ДИБИКОР® (DIBICOR)**Таурин*** 577

ООО «ПИК-ФАРМА» (Россия)

**СОСТАВ**

✱ **Таблетки** 1 табл.
 активное вещество:

таурин 250 мг
 500 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 23/46 мг; крахмал картофельный — 18/36 мг; желатин — 6/12 мг; кремния диоксид коллоидный (Аэросил) — 0,3/0,6 мг; кальция стеарат — 2,7/5,4 мг

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Метаболическое.
ПОКАЗАНИЯ

- сердечно-сосудистая недостаточность различной этиологии;
- интоксикация, вызванная сердечными гликозидами;
- сахарный диабет 1 типа;

- сахарный диабет 2 типа, в т.ч. с умеренной гиперхолестеринемией;
- в качестве гепатопротектора у пациентов, принимающих противогрибковые препараты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

При сердечной недостаточности Дибикор® принимают внутрь по 250–500 мг (1–2 табл. по 250 мг или 1/2–1 табл. по 500 мг) 2 раза в день за 20 мин до еды, курс лечения — 30 дней. Доза может быть увеличена до 2–3 г/сут (8–12 табл. по 250 мг или 4–6 табл. по 500 мг) или уменьшена до 125 мг (1/2 табл. по 250 мг) на прием.

При интоксикации сердечными гликозидами — не менее 750 мг/сут (3 табл. по 250 мг или 1,5 табл. по 500 мг). При сахарном диабете 1 типа — по 500 мг (2 табл. по 250 мг или 1 табл. по 500 мг) 2 раза в день в сочетании с инсулинотерапией в течение 3–6 мес.

При сахарном диабете 2 типа — по 500 мг (2 табл. по 250 мг или 1 табл. по 500 мг) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами.

При сахарном диабете 2 типа, в т.ч. с умеренной гиперхолестеринемией, — по 500 мг (2 табл. по 250 мг или 1 табл. по 500 мг) 2 раза в сутки, длительность курса — по рекомендации врача. В качестве гепатопротектора — по 500 мг (2 табл. по 250 мг или 1 табл. по 500 мг) 2 раза в сутки в течение всего курса приема противогрибковых препаратов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции к компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Дибикор® может применяться с другими ЛС; усиливает инотропный эффект сердечных гликозидов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На фоне приема Дибикора® следует уменьшать дозу сердечных гликозидов иногда в 2 раза, в зависимости от чувствительности пациентов к сердечным гликозидам. Это же правило относится к блокаторам «медленных» кальциевых каналов.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 250 мг, 500 мг. В контурной ячейковой упаковке 10 шт. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Отпускают без рецепта.

ДИЛАПРЕЛ® (DILAPREL)

Рамиприл* 555

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)



СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
активное вещество:
рамиприл 2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 143/140,5/135,5 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 3/3/3 мг; кальция стеарат — 1,5/1,5/1,5 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, №3, с корпусом белого и крышечкой желтого цвета.

Капсулы 5 мг: твердые желатиновые, №3, с корпусом и крышечкой желтого цвета.

Капсулы 10 мг: твердые желатиновые, №3, с корпусом и крышечкой белого цвета.

Содержимое капсул: порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками);
- диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические или клинически выраженные стадии, в т.ч. с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией;
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:

- с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
- с инсультом в анамнезе;

- с окклюзионными поражениями периферических артерий;

- с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ОХ-ЛПВП, курение);

• сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сут) после острого инфаркта миокарда (см. «Фармакодинамика»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• повышенная чувствительность к рамирилу, другим ингибиторам АПФ или любому из компонентов препарата (см. «Лекарственная форма и состав»);

• 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 (с АД <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 (С_л креатинина <20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м²);

• гемодиализ;

• нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммунодепрессантами и/или другими цитотоксическими средствами (см. «Взаимодействие»);

• хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации

(опыт клинического применения недостаточен);

• аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);

• гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;

• непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

• беременность;

• период лактации;

• возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучены).

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел® в острой стадии инфаркта миокарда:

• тяжелая сердечная недостаточность (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 антигипертензивным 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 потогделения); нарушения функции печени (недостаточность опыта применения — возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамирипра; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше); сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии); нарушения функции почек (С1 креатинина >20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м²) 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); 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 нарушения развития почек плода, снижения АД плода и новорожденного, нарушения функции почек, развития гиперкалиемии, гипоплазии костей черепа, олигогидрамниона, контрактуры конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких, 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 удастся 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 антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг возможно добавление к лечению других антигипертензивных средств, в частности диуретиков или БКК.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза — 1,25 мг/сут*. 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 2 дней давать по 1,25 мг 2 раза в сутки*. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении уд-

ваивалась 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*. Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Начальная доза — 1,25 мг 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 м² поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг*. Максимальная 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*.

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками. Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Ди-

лапрел® или по крайней мере сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла*, 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*.

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.

* В этих случаях можно использовать препарат рамиприл в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг, с риской.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Перечисленные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто (≥ 1 – $<10\%$); нечасто ($\geq 0,1$ – $<1\%$); редко ($\geq 0,01$ – $<0,1\%$); очень редко ($<0,01\%$, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны CCC: 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), ощущение сердцебиения,

периферические отеки, приливы крови к коже лица.

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, агеusia (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), подавленное настроение, тревожность, повышенная возбудимость, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко — тремор, развитие или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит, астеня, нарушение равновесия, спутанность сознания; частота неизвестна — синдром Рейно, 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; 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, боль в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) 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 макуло-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); редко — 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.

Д

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 полиакрилонитрильные мембраны) при проведении гемодиализа или гемофильтрации и использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП увеличивает 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 антигипертензивными средствами (особенно диуретиками и другими препаратами, снижающими АД (нитраты, трициклические антидепрессанты), отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

С инъекционными препаратами золота редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотензия.

Со снотворными, наркотическими анальгетиками, средствами для общей анестезии и обезболивающими средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрин) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

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

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

С гипогликемическими средствами для приема внутрь (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 возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

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

С эстрогенами отмечается ослабление антигипертензивного 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.

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.

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 Дилапрел® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У па-

циентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или по крайней мере снизить их дозу за 2–3 дня до начала приема препарата Дилапрел® (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 Дилапрел® 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 Дилапрел® 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 определенный риск (например пациенты с ате-

росклеротическим 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 отека в области лица (губы, веки) или языка, нарушении глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализуемый 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 адреналина (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 адреналину ингибиторов фермента C_1 -эстеразы. Больной должен быть госпитализи-

рован, 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 него 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 плазмодифльтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например полиакрилонитрильные мембраны) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел® и такого рода мембран, например для срочного гемодиализа или гемодифльтрации. В данном случае 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.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ необходим подсчет общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы.

Безопасность и эффективность применения Дилапрела® у детей и подростков до 18 лет не установлена.

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 (получаемых беременными и после родов).

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Дилапрел® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко — развитием острой почечной недостаточности. Больные злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью должны начинать лечение в условиях стационара.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилапрел® 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.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилапрел® (до 1 раза в месяц в первые 3–6 мес лечения) особенно важен у больных с повышенным риском нейтропении — при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани или у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также при первых признаках развития инфекции. При подтверждении нейтропении (число нейтрофилов <2000/мкл) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.

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

Контроль концентрации электролитов: рекомендуется регулярный контроль 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 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 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 (АЛТ, АСТ) лечение препаратом Дилапел® следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за больным.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 2,5 мг, 5 мг, 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.

ДИРОТОН® (DIROTON®)

Лизиноприл*..... 383

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

лизиноприл 2,5 мг
..... 5 мг
..... 10 мг
..... 20 мг

(в виде 2,72/5,44/10,89/21,77 мг лизиноприла дигидрата соответственно)

вспомогательные вещества: магния стеарат — 2/2/2/4 мг; тальк — 3/3/3/6 мг; маннитол — 15/15/20/40 мг; крахмал кукурузный — 37,28/34,56/34,11/68,23 мг; кальция гидрофосфат дигидрат — 40/40/50/100 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Таблетки 2,5 мг:* плоские, белого или почти белого цвета, формы диска с фаской, с маркировкой «2,5» на одной стороне и с риской — на другой.

Таблетки 5 мг: плоские, белого или почти белого цвета, формы диска с фаской, с маркировкой «5» на одной стороне и с риской — на другой.

Таблетки 10 мг: четырехугольные, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, с маркировкой «10» на одной стороне и с риской — на другой.

Таблетки 20 мг: пятиугольные, двояковыпуклые, белого или почти белого



го цвета, с маркировкой «20» на одной стороне и с риской — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, вазодилатирующее периферическое.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная и реноваскулярная артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- острый инфаркт миокарда (в первые 24 ч в составе комбинированной терапии со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности);
- диабетическая нефропатия (снижение альбуминурии у инсулинзависимых больных с нормальным АД и инсулиннезависимых больных с артериальной гипертензией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лизиноприлу и другим компонентам препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. связанный с применением ингибиторов АПФ;
- идиопатический ангионевротический отек;
- наследственный отек Квинке;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: стеноз устья аорты; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; почечная недостаточность (С_л креатинина менее 30 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; артериальная гипотензия; угнетение костномозгового кроветворения; гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на ма-

лосолевой или бессолевой диете); гиповолемические состояния (в т.ч. диарея, рвота); системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); тяжелые формы сахарного диабета; подагра; гиперурикемия; гиперкалиемия; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); тяжелая хроническая сердечная недостаточность; гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®); пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Применение лизиноприла при беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей 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.

В период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание (нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время.

Эссенциальная гипертензия: рекомендованная начальная доза для больных, не принимающих антигипертензивные

Д

средства, — 1 табл. 10 мг 1 раз в сутки. Обычная поддерживающая доза — 20 мг, ее можно увеличить до 40 мг в сутки, в зависимости от динамики АД. Максимальная суточная доза — 40 мг. При увеличении дозы следует учитывать, что для полного развития эффекта требуется 2–4 нед. Если терапевтический эффект недостаточен, следует дополнить терапию другим антигипертензивным средством.

Больным, принимающим диуретические средства, за 2–3 дня до начала терапии препаратом Диротон® прием диуретических средств следует прекратить. В случаях, когда это невозможно, начальная доза препарата Диротон® не должна превышать 5 мг/день, при этом рекомендуется обеспечить врачебное наблюдение за больным после приема первой дозы, т.к. возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии (максимальное действие проявляется через 6 ч после приема препарата).

Реноваскулярная гипертензия и другие состояния, связанные с повышенной активностью РААС: рекомендуемая начальная доза составляет 2,5–5 мг/сут под усиленным врачебным контролем (контроль АД, функции почек, содержания калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу, продолжая строгий врачебный контроль, следует определять в зависимости от динамики АД.

Почечная недостаточность: поскольку выведение лизиноприла осуществляется через почки, начальная доза препарата Диротон® зависит от показателей С₁ креатинина: при С₁ креатинина 30–70 мл/мин — 5–10 мг/сут, при С₁ креатинина 10–30 мл/мин — 2,5–5 мг/сут, менее 10 мл/мин, в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе, — 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза зависит от клинического эффекта и подбирается при регулярном измерении показателей функции почек, концентрации калия и натрия в крови.

Хроническая сердечная недостаточность: начальную суточную дозу препарата Диротон®, равную 2,5 мг, можно постепенно увеличить через 3–5 дней до обычной поддерживающей суточной дозы 5–20 мг. Доза не должна превышать максимальную суточную дозу 20 мг. При одновременном применении с диуретиками предварительно, по возможности, дозу диуретика следует снизить. Прежде, чем приступить к лечению препаратом Диротон®, и позднее, в ходе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию почек, содержание калия и натрия в крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

Диабетическая нефропатия: суточная доза у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с нормальным АД составляет 10 мг в один прием. В случае необходимости доза может быть увеличена до 20 мг 1 раз в сутки для снижения дАД до 75 мм рт. ст., измеряемого в положении сидя. Подбор дозы для больных с инсулинзависимым сахарным диабетом, страдающих артериальной гипертензией, осуществляется по вышеуказанной схеме, однако оптимальное дАД должно быть ниже 90 мм рт. ст.

Острый инфаркт миокарда: в случае применения препарата Диротон® в первые сутки после инфаркта миокарда начальная доза препарата составляет 5 мг, на вторые сутки повторно назначают 5 мг, на третьи сутки — 10 мг, в дальнейшем поддерживающая доза составляет 10 мг/сут. У больных с острым инфарктом миокарда препарат применяют не менее 6 нед. При низком сАД (менее 120 мм рт. ст.) лечение начинают с низкой дозы — 2,5 мг/сут. В случае развития артериальной гипотензии, когда сАД менее 100 мм рт. ст., поддерживающую дозу снижают до 5 мг/сут, в случае необходимости временно можно назначать по 2,5 мг/сут. В случае дли-

тельного выраженного снижения АД (сАД ниже 90 мм рт. ст. более 1 ч) необходимо прекратить лечение препаратом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: головокружение, головная боль (у 5–6% больных), слабость, диарея, сухой кашель (3%), тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, кожная сыпь, боль в груди (1–3%).

Прочие побочные реакции (частота <1%).

Со стороны ССС: выраженное снижение АД, боль в груди; редко — ортостатическая гипотензия, тахикардия, брадикардия, появление симптомов сердечной недостаточности, нарушение АВ проводимости, инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, боли в животе, сухость во рту, диарея, диспепсия, анорексия, нарушение вкуса, панкреатит (гепатопеллюлярный и холестатический), желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая).

Со стороны кожных покровов: крапивница, повышенное потоотделение, фотосенсибилизация, кожный зуд, выпадение волос.

Со стороны ЦНС: 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, сухой кашель, бронхоспазм, апноэ.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, анемия (снижение концентрации гемоглобина, гематокрита, эритроцитопения).

Аллергические реакции: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, интестинальный ангионевротический отек, васкулит, положительные реак-

ции на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия; в очень редких случаях — интерстициальный ангионевротический отек (отек интерстициальной ткани легких без выхода транссудата в просвет альвеол).

Со стороны мочеполовой системы: уремия, олигурия, анурия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, снижение потенции.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия и/или гипокалиемия, гипонатриемия, гипомagnesия, гипохлоремия, гиперкальциемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение толерантности к глюкозе, повышение активности печеночных трансаминаз, при длительном лечении возможно небольшое снижение гемоглобина и гематокрита; в отдельных случаях — агранулоцитоз.

Прочие: артралгия, артрит, миалгия, лихорадка, 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 врача при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и функции почек.

При одновременном применении с β-адреноблокаторами, БКК, диуретиками и другими гипотензивными средствами наблюдается усиление гипотензивного действия препарата.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) в/в описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

При одновременном применении с вазодилататорами, барбитуратами, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами, этанолом — усиление гипотензивного действия препарата.

При одновременном применении с НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2), эстрогенами, а также адреностимуляторами — снижение антигипертензивного действия лизиноприла.

При одновременном применении с препаратами лития — замедление 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 гипогликемических средств для приема внутрь, норэпинефрина, эпинефрина и противоподагрических препаратов, усиливает эффекты (включая побочные) сердечных гликозидов, действие периферических миорелаксантов, уменьшает выведение хинидина. Уменьшает эффект пероральных контрацептивов.

При одновременном приеме метилдопы повышается риск развития гемолиза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, придание больному горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение ОЦК — в/в введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций ССС и дыхательной систем, ОЦК, мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Выраженное снижение АД чаще всего возникает при снижении ОЦК, вызванном терапией диуретиками, уменьшением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее возможно выраженное снижение АД. Оно чаще выявляется у больных с тяжелой стадией хронической сердечной недостаточности как следствие применения больших доз диуретиков, гипонатриемии или нарушенной функции почек. У таких больных лечение надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков). Подобных правил надо придерживаться при назначении больным ИБС, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата. До начала лечения, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие начальной дозы препарата на больного. Лечение симптоматической артериальной гипотензии состоит из обеспечения постельного режима и, в случае необходимости, в/в введения жидкости (инфузия физиологического раствора). Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для лечения препаратом Диротон®, однако может потребоваться временная его отмена либо снижение дозы.

Лечение препаратом Диротон® противопоказано в случае кардиогенного шока и при остром инфаркте миокарда, если назначение вазодилататора может существенно ухудшить показатели гемодинамики, например когда сАД не превышает 100 мм рт. ст. У больных с острым инфарктом мио-

карда снижение функции почек (концентрация креатинина в плазме крови более 177 мкмоль/л и/или протеинурия более 500 мг/24 ч) является противопоказанием для применения препарата Диротон®. В случае развития почечной недостаточности в ходе лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в плазме крови более 265 мкмоль/л либо вдвое превышает исходный уровень) врач должен решить вопрос о необходимости прекращения лечения.

При двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе почечной артерии единственной почки, а также при гипонатриемии и/или снижении ОЦК или недостаточности кровообращения артериальная гипотензия, вызванная приемом препарата Диротон®, может привести к снижению функции почек с последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности. Небольшое временное повышение концентрации мочевины в крови и креатинина может наблюдаться в случаях нарушенной функции почек, особенно на фоне одновременно проводимого лечения диуретиками. В случаях значительного снижения функции почек (С_л креатинина менее 30 мл/мин) требуется осторожность и контроль почечной функции. Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани отмечался редко у больных, лечившихся ингибиторами АПФ, включая препарат Диротон®, который может возникнуть в любой период лечения. В таком случае лечение препаратом Диротон® необходимо как можно скорее прекратить и за больным установить наблюдение до полной регрессии симптомов. В случаях, когда возник отек только лица и губ, состояние чаще всего проходит без лечения, однако возможно назначение антигистаминных средств.

Ангионевротический отек с отеком гортани может быть фатальным. Ког-

да 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 подкожно, введение ГКС, антигистаминных препаратов) и/или 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 (также см. «Противопоказания»).

Анафилактическая реакция отмечена и у больных, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (AN69®), которые одновременно принимают Диротон®. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства. В отдельных случаях десенсибилизации против аллергенов членистоногих лечение ингибиторами АПФ сопровождалось реакциями повышенной чувствительности. Подобного можно избежать, если предварительно прервать прием ингибиторов АПФ.

У больных при обширном хирургическом вмешательстве или во время проведения общей анестезии ингибиторы АПФ (в частности лизиноприл) могут блокировать образование ангиотензина II. Снижение АД, ассоциированное с этим механизмом действия, корректируется увеличением ОЦК. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении препарата Диротон®.

Применение рекомендованных доз препарата больными пожилого возраста может сопровождаться повышением концентрации лизиноприла

в крови, поэтому подбор дозы требует особого внимания и осуществляется в зависимости от функции почек и АД больного. Вместе с тем, у пожилых и молодых пациентов антигипертензивный эффект препарата Диротон® выражен в одинаковой степени.

При применении ингибиторов АПФ отмечался кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибиторами АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля, надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

В некоторых случаях отмечалась гиперкалиемия. Факторы риска для развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет, прием препаратов калия или препаратов, вызывающих увеличение содержания калия в крови (например гепарин), особенно у больных с нарушенной функцией почек. В период лечения препаратом необходим регулярный контроль в плазме крови ионов калия, глюкозы, мочевины, 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).

Поскольку нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль картины крови.

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и механизмами. При появлении побочных действий со стороны ЦНС не рекомендуется управление транспортными средствами, а также выполнение работы, связанной с повышенным риском.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 2,5 мг. В блистере алюминий/ПВХ по 14 шт. 1 или 2 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 5 мг, 10 мг и 20 мг. В блистере алюминий/ПВХ по 14 шт. 1, 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ДИУВЕР (DIUVER)

*Торасемид** 584

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)



СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

торасемид 5 мг
10 мг

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Диуретическое.*
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 мальабсорбция.

С осторожностью: артериальная гипотензия, стенозирующий атеросклероз церебральных артерий, гипопроteinемия, 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, гипомagnesия, 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 вызывать 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, гидронефрозе); интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея, внутри-

печеночный 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 гипопроteinемией (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 анафилactoидные 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 диазоксиды 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 удлинении $T_{1/2}$ (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).

Одновременный 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 рентгеноконтрастных 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 сыровоточных 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).

Д

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 быстрой 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
(*Diethylaminopropionyletoxycarbonylaminophenothiazine*)

Синонимы

Этализин: табл. п.о. (Олайн-фарм)..... 694

Доксазозин* (Doxazosin*)

Синонимы

Артезин®: табл. (Валента Фармацевтика)..... 106

ДУПЛЕКОР® (DUPECOR®)

Амлодипин* +
Аторвастатин*..... 61

Gedeon Richter (Венгрия)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активные вещества:

аторвастатина лизинат 12,628 мг
(эквивалентно 10 мг аторвастатина)

амлодипина безилат..... 6,944 мг
(эквивалентно 5 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: кальция карбонат — 81,2 мг; МКЦ (тип 102) — 87,948 мг; крахмал прежелатинизированный — 52,36 мг; кроскармеллоза натрия — 16,8 мг; кальция оксид — 0,84 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 7 мг; гипролоза — 1,4 мг; по-

лисорбат 80 — 1,12 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,96 мг; магния стеарат — 1,4 мг

оболочка пленочная

Opadry II 85F18422 белый (поливиниловый спирт, частично гидролизированный — 3,36 мг, титана диоксид (E171) — 2,1 мг, макрогол 4000 — 1,697 мг, тальк — 1,243 мг) — 8,4 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активные вещества:

аторвастатина лизинат 12,628 мг (эквивалентно 10 мг аторвастатина)

амлодипина безилат . . . 13,888 мг (эквивалентно 10 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: кальция карбонат — 72,256 мг; МКЦ (тип 102) — 87,948 мг; крахмал прежелатинизированный — 52,36 мг; кроскармеллоза натрия — 16,8 мг; кальция оксид — 0,84 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 7 мг; гипролоза — 1,4 мг; полисорбат 80 — 1,12 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,96 мг; магния стеарат — 1,4 мг

оболочка пленочная

Opadry II 85F18422 белый (поливиниловый спирт, частично гидролизированный — 3,36 мг, титана диоксид (E171) — 2,1 мг, макрогол 4000 — 1,697 мг, тальк — 1,243 мг) — 8,4 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активные вещества:

аторвастатина лизинат 25,256 мг (эквивалентно 20 мг аторвастатина)

амлодипина безилат . . . 6,944 мг (эквивалентно 5 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: кальция карбонат — 169,344 мг; МКЦ

(тип 102) — 175,896 мг; крахмал прежелатинизированный — 104,72 мг; кроскармеллоза натрия — 33,6 мг; кальция оксид — 1,68 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 14 мг; гипролоза — 2,8 мг; полисорбат 80 — 2,24 мг; кремния диоксид коллоидный — 3,92 мг; магния стеарат — 2,8 мг

оболочка пленочная

Opadry II 85F18422 белый (поливиниловый спирт, частично гидролизированный — 6,72 мг, титана диоксид (E171) — 4,2 мг, макрогол 4000 — 3,394 мг, тальк — 2,486 мг) — 16,8 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активные вещества:

аторвастатина лизинат 25,256 мг (эквивалентно 20 мг аторвастатина)

амлодипина безилат . . . 13,888 мг (эквивалентно 10 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: кальция карбонат — 162,4 мг; МКЦ (тип 102) — 175,896 мг; крахмал прежелатинизированный — 104,72 мг; кроскармеллоза натрия — 33,6 мг; кальция оксид — 1,68 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 14 мг; гипролоза — 2,8 мг; полисорбат 80 — 2,24 мг; кремния диоксид коллоидный — 3,92 мг; магния стеарат — 2,8 мг

оболочка пленочная

Opadry II 85F18422 белый (поливиниловый спирт, частично гидролизированный — 6,72 мг, титана диоксид (E171) — 4,2 мг, макрогол 4000 — 3,394 мг, тальк — 2,486 мг) — 16,8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг+10 мг:* круг-

лые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой на одной стороне «СЕЗ».

Поперечный разрез: белого цвета.

Таблетки 10 мг+10 мг: белые, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «СЕ5».

Поперечный разрез: белого цвета.

Таблетки 5 мг+20 мг: белые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «СЕ4».

Поперечный разрез: белого цвета.

Дозировка 10 мг+20 мг: белые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «СЕ6».

Поперечный разрез: белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гиполипидемическое, гипотензивное.

ПОКАЗАНИЯ. Дуплекор® предназначен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с дислипидемией, состояние которых адекватно контролируется приемом амлодипина и аторвастатина в тех же дозировках, которые входят в состав препарата Дуплекор® (с или без клинически выраженной ишемической болезни сердца), и имеющих одно из следующих заболеваний:

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия), либо комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (соответствующая типу Па и Пб по классификации Фредриксона);
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало- или неэффективными.

Препарат рекомендуется применять в тех случаях, когда необходима комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина. Возможно применение препарата с другими гипотензивными и антиангинальными препаратами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата;
- тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.);
- шок (включая кардиогенный шок);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- активные заболевания печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии (см. «Особые указания»);
- беременность;
- период лактации;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- сочетанное применение с итраконазолом, кетоконазолом и телитромицином (см. «Взаимодействие»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: артериальная гипотензия; острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после него); ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA; синдром слабости синусного узла; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; нарушение функции печени; пациенты, злоупотребляющие алкоголем и/или с заболеванием печени в анамнезе; пациенты с факторами риска развития рабдомиолиза (почечная недостаточность средней степени тяжести — С1 креатинина менее 60 мл/мин; тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы), гипотиреоз, собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне прие-

ма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации аторвастатина в системном кровотоке); возраст старше 65 лет, т.к. с возрастом концентрация аторвастатина повышается.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции. Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности низкая, а пациентки проинформированы о возможном риске для плода.

Прием препарата Дуплекор® противопоказан во время беременности. Безопасность применения амлодипина и аторвастатина при беременности не установлена. При установлении беременности лечение препаратом Дуплекор® следует немедленно прекратить, при необходимости начать альтернативную терапию.

Данные о том, выделяется ли амлодипин, аторвастатин и их метаболиты в грудное молоко, отсутствуют. Применение препарата Дуплекор® противопоказано в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Взрослые. Внутрь, по 1 табл. 1 раз в сутки в любое время суток, независимо от времени приема пищи.

Применять Дуплекор® в качестве стартовой монотерапии не рекомендуется, т.к. дозу препарата Дуплекор® следует определять путем титрования дозы отдельных компонентов препарата с учетом данных о дозах и способах применения амлодипина и аторвастатина. В соответствии с результатами титрования дозы, рекомендуемой дозой является 1 табл. препарата Дуплекор® 5 мг+10 мг (амлодипин+аторвастатин соответственно), 1 табл. препарата Дуплекор® 10 мг+10 мг (амлодипин+аторвастатин), 1 табл. препарата Дуплекор® 5 мг+20 мг

(амлодипин+аторвастатин) или 1 табл. препарата Дуплекор® 10 мг+20 мг (амлодипин+аторвастатин) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1 табл. препарата Дуплекор® 10 мг+20 мг (амлодипин+аторвастатин) 1 раз в сутки.

Препарат применяют в сочетании с немедикаментозными средствами лечения, включая диету, физические нагрузки, снижение массы тела у пациентов с ожирением, отказ от курения. При применении у пациентов с артериальной гипертензией в дозе 5 мг+10 мг (в начале терапии) необходим контроль АД каждые 2–4 нед и, при необходимости, возможно увеличение дозы до 10 мг+10 мг в сутки. При ИБС рекомендуемая доза (по амлодипину) — 5–10 мг/сут.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы препарата Дуплекор® не требуется.

Дети и подростки до 18 лет. Эффективность и безопасность применения препарата Дуплекор® в детском и подростковом возрасте (до 18 лет) изучена недостаточно, поэтому назначение препарата данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Дуплекор® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе или со стойким повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови, превышающей ВГН в 3 раза (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек. Коррекция дозы препарата не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные явления, которые могут наблюдаться при приеме аторвастатина или амлодипина по отдельности, можно рассматривать как потенциальные побочные эффекты при приеме препарата Дуплекор®. Частота побочных реакций приведена отдельно для аторвастатина и амлодипина.

Данные классифицированы по системно-органному классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$; редко — $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$; очень редко — $\leq 1/10000$ (см. таблицу).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Показано, что фармакокинетика амлодипина 10 мг при комбинированной терапии аторвастатином 80 мг у здоровых добровольцев не меняется. Амлодипин не оказывает влияние на C_{max} аторвастатина, но вызывает увеличение AUC на 18%. Взаимодействие препарата Дуп-

Таблица

Системно-орган- ный класс MedDRA	Частота встре- чаемости	Аторвастатин	Амлодипин
Со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Тромбоцитопения	—
	Очень редко	—	Тромбоцитопения, лейкопения
Аллергические ре- акции	Часто	Повышенная чувствительность	—
	Очень редко	Анафилактические реакции, ангионевротический отек, буллезная сыпь (включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)	Повышенная чувствительность, крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация
Со стороны обме- на веществ и пита- ния	Часто	Гипергликемия	—
	Нечасто	Гипогликемия	—
	Очень редко	—	Гипергликемия
Психические рас- стройства	Нечасто	Бессонница, ночные кошмары	Бессонница, лабильность настроения (включая беспокойство), депрессия
	Редко	—	Спутанность сознания
Со стороны нерв- ной системы	Часто	Головная боль	Сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
	Нечасто	Головокружение, гипестезии, дисгевзия, амнезия, парестезия	Обморок, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия
	Редко	Периферическая нейропатия (без дополнительных уточнений)	—
	Очень редко	—	Мышечный гипертонус, периферическая нейропатия
Со стороны органа зрения	Нечасто	—	Нарушения зрения (включая диплопию)
Со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах	Шум в ушах
Со стороны ССС	Часто	—	Приливы крови к коже лица, периферические отеки лодыжек и стоп
	Нечасто	—	Ощущение сердцебиения, выраженное снижение АД
	Очень редко	—	Инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит

Системно-органный класс MedDRA	Частота встречаемости	Аторвастатин	Амлодипин
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Боль в груди, боль в носоглотке, носовое кровотечение	—
	Нечасто	—	Одышка, ринит
	Очень редко	—	Кашель
Со стороны пищеварительного тракта	Часто	Диарея, запор, метеоризм, тошнота, диспепсия, боль в животе	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Рвота	Рвота, диспепсия, нарушение функции кишечника (включая диарею и запор), сухость слизистой оболочки полости рта
	Очень редко	—	Панкреатит, гастрит, гипертрофический гингивит
Со стороны гепатобилиарной системы	Редко	Гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит	—
	Очень редко	Печеночная недостаточность	Гепатит, холестатическая желтуха
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Часто	Кожная сыпь, зуд	—
	Нечасто	Алопеция	Алопеция, пурпура, нарушение пигментации кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, экзантема
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Миалгия, артралгия, боль в спине	Отек голеностопных суставов
	Нечасто	Миопатия	Артралгия, миалгия, мышечные спазмы, боль в спине
	Редко	Миозит, рабдомиолиз, мышечные спазмы	—
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	—	Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Нечасто	Эректильная дисфункция	Эректильная дисфункция, гинекомастия
	Очень редко	Гинекомастия	—
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Повышенная утомляемость, астения, боль в груди	Отек, повышенная утомляемость
	Нечасто	Общая слабость	Боль в груди, астения, боль, общее недомогание
	Редко	Периферические отеки	—
Лабораторные исследования	Часто	Повышение активности печеночных ферментов, повышение активности КФК в сыворотке крови	—
	Нечасто	Увеличение массы тела	Увеличение массы тела, снижение массы тела
	Очень редко	—	Повышение активности печеночных ферментов

лекор® с другими ЛС специально не изучалось, но проводились исследования каждого из компонентов в отдельности.

Возможные взаимодействия с амлодипином

Применение следующих комбинаций лекарственных средств не рекомендовано

Инфузионный раствор дантролена: у животных, которым в/в одновременно вводили верапамил и дантролен, обычно отмечалась фибрилляция желудочков. Учитывая это обстоятельство, следует избегать одновременно применения амлодипина и дантролена.

Применение следующих комбинаций следует проводить с особой осторожностью

Баклофен: усиливается гипотензивный эффект. В данном случае может потребоваться контроль АД и снижение дозы гипотензивного ЛС.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 эритромицина здоровыми добровольцами молодого возраста и ингибитора изофермента CYP3A4 дилтиазема пациентами пожилого возраста отмечалось увеличение концентрации амлодипина в плазме крови на 22 и 50% соответственно. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна. Нельзя исключать, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, нежели дилтиазем.

Индукторы изофермента CYP3A4: противосудорожные средства (например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин: из-за индуцирования метаболизма амлодипина можно ожидать снижение концентрации амлодипина в плазме крови. В случае приема указанных выше индукторов изофер-

мента CYP3A4 рекомендуется клиническое наблюдение и при необходимости коррекция дозы амлодипина, в противном случае одновременный прием индуктора изофермента CYP3A4 следует прекратить.

Применение следующих комбинаций допустимо

Блокаторы α_1 -адренорецепторов (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): можно ожидать усиления гипотензивного эффекта с риском развития выраженной ортостатической гипотензии.

Амифостин: усиление гипотензивного эффекта (из-за проявления нежелательных явлений амифостина).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики: увеличивается риск развития артериальной гипотензии или ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

β -адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол): риск развития артериальной гипотензии или сердечной недостаточности в случае латентной или неконтролируемой сердечной недостаточности (отрицательный инотропный эффект β -адреноблокаторов может усиливаться). В случае одновременного применения амлодипина и β -адреноблокаторов симпатические рефлекторные реакции, проявляющиеся как результат чрезмерного гемодинамического эффекта, могут ослабевать.

Кортикостероиды, тетракозактид: гипотензивный эффект может ослабевать (из-за снижения абсорбции натрия и воды, вызываемого ГКС).

Другие гипотензивные средства: сопутствующий прием гипотензивных средств (β -адреноблокаторы, антагонисты рецептора ангиотензина II, диуретики, ингибиторы АПФ) может усиливать гипотензивный эффект амлодипина. Одновременное применение с нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к дополнительному снижению АД.

Силденафил: при первичной артериальной гипертензии однократный прием 100 мг силденафила не оказывал влияния на фармакокинетические параметры амлодипина. При приеме амлодипина в комбинации с силденафилом каждое ЛС снижает АД независимо от другого.

Циметидин, аторвастатин, алюминий- или магнийсодержащие антациды, грейпфрутовый сок: не оказывают влияния на фармакокинетику амлодипина.

Исследования лекарственных взаимодействий показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этилового спирта (алкоголя), варфарина и циклоспорина.

При совместном применении БКК с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Препараты кальция могут уменьшать эффект БКК.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например амиодарон и хинидин).

Возможные взаимодействия с аторвастатином

Применение следующих комбинаций противопоказано

Итраконазол, кетоконазол: риск дозозависимых нежелательных явлений, например рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Телитромицин: риск дозозависимых нежелательных явлений, например рабдомиолиза увеличивается, (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Применение следующих комбинаций ЛС не рекомендовано

Гемфиброзил и другие производные фибровой кислоты: риск дозозависимых

нежелательных явлений, например рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Применение следующих комбинаций следует осуществлять с особой осторожностью

Ингибиторы изоферментов или системы цитохрома P450 3A4: аторвастатин метаболизируется с помощью изоферментов системы цитохрома P450, CYP3A4. Эритромицин, ингибитор CYP3A4, повышает концентрацию аторвастатина в плазме крови на 40%. Одновременный прием аторвастатина и ингибиторов CYP3A4, некоторых макролидных антибиотиков (например эритромицин, кларитромицин), иммунодепрессантов (циклоспорин), противогрибковых средств, относящихся к азолам (например итраконазол, кетоконазол), амиодарона, ингибиторов протеаз или антидепрессантов, нефазодона, может привести к взаимодействию, которое повысит концентрацию аторвастатина в плазме крови. Поэтому одновременное применение с указанными ЛС следует осуществлять с осторожностью.

Индукторы изоферментов системы цитохрома P450 3A4: одновременное применение аторвастатина и индукторов изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (например фенитоин, рифампицин) может привести к значительному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие наличия двойного механизма взаимодействия рифампицина (индукция ферментов системы цитохрома P450 3A4 и ингибирование переносчика захвата гепатоцита OATP1B1) совместное применение аторвастатина и рифампицина приводило к среднему увеличению параметров $C_{\max}$ и AUC аторвастатина на 12 и 90% соответственно. Напротив, прием аторвастатина через некоторое время после приема рифампицина сопровождался значительным снижением (приблизительно на 80%)

концентрации аторвастатина в плазме крови.

Варфарин: прием аторвастатина совместно с варфарином может привести к усилению антикоагулянтного эффекта с риском развития кровотечения. Пациенты, получающие варфарин, должны находиться под наблюдением врача, поскольку может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Никотиновая кислота: гиполипидемические дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сут) могут повысить риск развития миопатии при одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Редко, как следствие рабдомиолиза и миоглобинурии, может развиться почечная недостаточность. Поэтому необходимо рассмотреть соотношение польза-риск одновременного применения аторвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах.

Применение следующих комбинаций допустимо

Антациды: одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень уменьшения содержания ХС ЛПНП при этом не менялась.

Грейпфрутовый сок: грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и поэтому может приводить к увеличению концентраций в плазме крови ЛС, метаболизм которых протекает с помощью изоферментов системы цитохрома CYP3A4. Потребление одного стакана (240 мл) грейпфрутового сока приводило к увеличению AUC аторвастатина на 37% и снижению AUC активного орто-гидрокси-метаболита аторвастатина на 20,4%. Однако большие количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в сутки в течение 5 дней) увеличивают AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-ре-

дуктазы (аторвастатин и метаболиты) в 1,3 раза. Одновременный прием больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется.

Пероральные контрацептивы: применение аторвастатина совместно с пероральным контрацептивом, содержащим норэтистерон и этинилэстрадиол, приводило к повышению концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей аторвастатин.

Колестипол: гиполипидемический эффект комбинации с колестиполом превосходит таковой для каждого препарата в отдельности, несмотря на снижение концентрации аторвастатина на 25% при его одновременном использовании с колестиполом.

Другие взаимодействия

Антипирин (феназон): одновременный прием многократных доз аторвастатина и феназона выявил незначительное воздействие на клиренс феназона либо его отсутствие.

Для аторвастатина не отмечено взаимодействия с НПВС, антибиотиками, гипогликемическими препаратами, циметидином, антигипертензивными средствами.

При длительном применении дигоксина одновременно с 10 мг аторвастатина наблюдалось небольшое увеличение C_{ss} дигоксина.

Оценка влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводилась. Известно, что оба препарата — амиодарон и верапамил — подавляют активность ферментов цитохрома CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина.

При одновременном применении аторвастатина и фузидовой кислоты возможно развитие рабдомиолиза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сведений о передозировке препарата нет.

Как амлодипин, так и аторвастатин активно связываются с белками плазмы крови, поэтому существенное увеличение клиренса комбинированного препарата при гемодиализе маловероятно.

Амлодипин

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, и выраженное, стойкое снижение АД, в т.ч. с развитием шока и летального исхода.

Лечение: прием активированного угля сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к значительной задержке всасывания препарата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции ССС, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенное положение конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его назначению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов — в/в введение кальция глюконата.

Аторвастатин

Симптомы: не описаны.

Лечение: специфических средств для лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение по мере необходимости. Следует проводить оценку функции печени и определять активность КФК в сыворотке крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии

при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких. Поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Нарушения функции печени

Перед началом лечения аторвастатином и периодически во время лечения необходимо контролировать функцию печени. В случае повышения активности печеночных ферментов, превышающих ВГН в 3 раза, рекомендуется снизить дозу препарата или прекратить его прием.

У пациентов с нарушениями функции печени $T_{1/2}$ амлодипина увеличивается, поэтому препарат Дуплекор® таким пациентам следует назначать с осторожностью.

С осторожностью следует назначать Дуплекор® пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Мышечные эффекты

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия. Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, у которых отмечаются необъяснимые симптомы, например боль или болезненность мышц, мышечная слабость или мышечные судороги. В таких случаях необходим контроль активности КФК. Активность КФК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии вероятной альтернативной причины повышения активности КФК. Если активность КФК значительно превышает норму (более чем в 5 раз выше ВГН), ее следует определять регулярно в течение 5–7 дней для подтверждения результатов.

Перед началом применения препарата Дуплекор®, при приеме аторвастатина в монотерапии, пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза следует принимать препарат с осторожностью. Активность КФК необходимо определять перед нача-

Д

лом лечения аторвастатином в следующих ситуациях:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- заболевания печени в анамнезе и/или злоупотребление алкоголем;
- у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) в случае наличия факторов риска развития рабдомиолиза.

Следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов. Если активность КФК повышена более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, начинать лечение не следует.

Во время лечения

- Рекомендуются проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

- Если мышечная боль, слабость или судороги возникают в процессе лечения препаратом Дуплекор®, следует осуществлять контроль активности КФК. Если будет установлено, что активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН, лечение следует прекратить.

- Если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня, даже в том случае, если активность КФК повышена менее чем в 5 раз в сравнении с ВГН, лечение следует прекратить.

- В случае исчезновения симптомов и возвращения к норме активности КФК следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Дуплекор® с меньшей дозой аторвастатина и тщательном наблюдении за пациентом.

Повышение активности КФК следует учитывать при дифференциальной диагностике болей в грудной клетке при оценке вероятности развития инфаркта миокарда. При применении аторвастатина, как и других препаратов этого класса, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией.

Совместный прием препарата Дуплекор® и дантролена (раствор для инфузий), гемфиброзила или других фибратов не рекомендован.

При совместном применении циклоспорина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), производных фиброевой кислоты, макролидных антибиотиков, включая эритромицин, кларитромицин, противогрибковых ЛС, относящихся к азолам (итраконазол, кетоконазол), нефазодона, а также ингибиторов протеазы ВИЧ увеличивается риск развития миопатии в ходе лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (см. «Взаимодействие»).

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по влиянию препарата на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами при приеме препарата Дуплекор®, учитывая возможное развитие чрезмерного снижения АД, головокружения и обморока.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+10 мг, 10 мг+10 мг, 5 мг+20 мг, 10 мг+20 мг. В блистере из ПА/алюминий/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой по 10 шт. 3 блистера в картонной упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ (ZANIDIP®-RECORDATI)

Лерканидипин* 383

Recordati Ireland Ltd (Ирландия)



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 (гип-

ромеллоза, тальк, титана диоксид (E171), макрогол-6000, краситель железа оксид желтый (E172) оболочка (дозировка 20 мг): Opadry розовый (02F25077) — 6 мг (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 6000, краситель железа оксид красный (E172)

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лерканидипин — блокатор «медленных» кальциевых каналов — является рацемической смесью право- (R) и левовращающего (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 селективно-

3



Антагонист кальция III поколения
дигидропиридинового ряда

Занидип®-РЕКОРДАТИ
лерканидипин

www.rusfic.ru



RECORDATI

сти 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 обра-

зованием 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 легкой 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);
- 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 пользующихся надежной контрацепцией;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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. Коррекция 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 антигипертензивный 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.

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 — гиперпигментация десен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат нельзя принимать одновременно с ингибиторами CYP3A4 (изофермент цитохрома P450 печени), такими как кетоконазол, итраконазол, эритромицин (увеличивают концентрацию лерканидипина в крови и приводят к потенцированию антигипертензивного эффекта).

Противопоказан одновременный прием лерканидипина с циклоспорином, т.к. это приводит к 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 антиаритмическими препаратами III класса (например амиодарон).

Одновременный прием с противосудорожными препаратами (например фенитоин, карбамазепин) и рифамицином 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 мидазолом в пожилом возрасте приводит к увеличению абсорбции лерканидипина и снижению скорости абсорбции.

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 концентрации лерканидипина в плазме крови, однако требуется особая осторожность, т.к. при более высоких дозах циметидина биодоступность лерканидипина, а следовательно и его антигипертензивный эффект могут возрасть.

При одновременном применении с симвастатином, Занидип®-Рекордати следует принимать утром, 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), хроническую сердечную недостаточность 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 или 30 табл. в блистере из непрозрачной ПВХ-пленки/алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЗИЛТ® (ZYLLT®)

*Клопидогрел** 275

KRKA (Словения)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активное вещество:

клопидогрела гидро-

сульфат 98,875 мг

(в пересчете на клопидогрел — 75 мг)

вспомогательные вещества: лак-

тоза безводная — 108,125 мг;

МКЦ — 30 мг; крахмал прежелатинизированный — 12 мг; макро-

гол 6000 — 8 мг; масло касторовое гидрогенизированное — 4 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза бср — 5,6 мг; титана диоксид (E171) — 1,46 мг; краситель железа оксид красный (E172) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегационное.
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 клопидогрела 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 одно-

кратно 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 кровообращения:

нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; удлинение времени кровотечения; редко — нейтропения, в т.ч. тяжелая; очень редко — тромбоцитическая 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 CCC: 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, экзема, 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, анафилактические реакции, кровоточивость послеоперационных ран.

Прочие: редко — лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Пероральные антикоагулянты:* одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов не рекомендуется (возможно усиление интенсивности кровотечений).

Блокаторы Пб/Ша-рецепторов: одновременное применение клопидогрела и блокаторов Пб/Ша-рецепторов требует осторожности у пациентов с повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или других патологических состояниях, требующих одновременного приема ингибиторов гликопротеина Пб/Ша).

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, фибринолитических 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 од-

новременную 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 применяющимися 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 теofilлина не изменялась;

- антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела;

- фенитоин и толбутамид безопасно сочетаются с клопидогрелом, однако возможно ингибирование активности цитохрома P450 с помощью изофермента 2C9 карбоксильным метаболитом клопидогрела. Потенциально это может приводить к повышению плазменных концентраций препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются цитохромом P450 2C9;

- 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 предстоит оперативные вмешательства (включая стоматологическое) или врач назначает новое для пациента 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.

Не рекомендуется назначать пациентам с ишемическим инсультом давностью менее 7 дней.

Может вызвать диспепсию и диарею (содержит гидрогенизированное кастортовое масло).

Очень редко на фоне применения клопидогрела развивалась тромбоцитопеническая пурпура, иногда после краткосрочного применения. Состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, поражением почек и лихорадкой. 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* (Ivabradine*)

Синонимы

Кораксан®: табл. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 328

ИДРИНОЛ® (IDRINOL)

Мельдоний* 425

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и парабубарного введения. 1 мл

активное вещество:

мельдония дигидрат без адсорбированной влаги ... 100 мг (в пересчете на мельдоний безводный — 80,21 мг)

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор: прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Метаболическое, кардиопротективное.

ПОКАЗАНИЯ

- комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда); хроническая сердечная недостаточность, дисгормональная кардиомиопатия;
- комплексная терапия острого нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, цереброваскулярная недостаточность);
- сниженная работоспособность; физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов);
- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией);

И



- гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку глаза различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышение ВЧД (при нарушении венозного оттока и внутричерепных опухолях);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: заболевания печени и/или почек.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения препарата при беременности не доказана. Во избежание возможного неблагоприятного влияния на плод не следует назначать препарат при беременности. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. При необходимости применения препарата Идринол® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, парабульбарно.

В связи с возможностью развития возбуждающего эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

Сердечно-сосудистые заболевания. В составе комплексной терапии — в/в по 500 мг — 1 г (5–10 мл раствора для в/в и парабульбарного введения 100 мг/мл), применяя всю дозу сразу или разделив ее на 2 введения. Курс лечения — 10–14 дней. Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) — по рекомендации врача.

Нарушения мозгового кровообращения. В острой фазе нарушения мозгового кровообращения вводят в/в по 500 мг/сут (5 мл раствора для в/в и парабульбарного введения 100 мг/мл) в течение 10 дней.

Сниженная работоспособность, физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов). 500 мг/сут (5 мл раствора для в/в и парабульбарного введения 100 мг/мл). Курс лечения — 10–14 дней.

Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). 500 мг (5 мл раствора для в/в и парабульбарного введения 100 мг/мл) 2 раза в сутки. Курс лечения — 10–14 дней.

Офтальмопатология (гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку глаза различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (в т.ч. диабетическая, гипертоническая)). Препарат вводят парабульбарно по 50 мг (0,5 мл раствора для в/в и парабульбарного введения 100 мг/мл) в течение 10 дней, в т.ч. в составе комбинированной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны ССС: редко — тахикардия, снижение или повышение АД.

Со стороны ЦНС: редко — психомотормное возбуждение.

Со стороны пищеварительной системы: редко — диспептические нарушения.

Аллергические реакции: редко — кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов, ангионевротический отек; очень редко — эозинофилия.

Прочие: очень редко — общая слабость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Можно сочетать с антиагинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Усиливает действие сердечных гликозидов.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, α-адреноблокаторами, гипотензивными

средствами и периферическими вазодилататорами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: снижение АД, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Идринол® не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Данных о неблагоприятном воздействии препарата Идринол® на скорость психомоторных реакций не имеется.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного и парабульбарного введения, 100 мг/мл. В ампулах бесцветного стекла по 5 мл. В контурной ячейковой упаковке 5 шт. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ИЗАКАРДИН® (ISACARDIN)

Изосорбида динитрат* ... 242

ООО «Фармамед» (Россия)

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий ... 1 амп.

активное вещество:

изосорбида динитрат водный (в перерасчете на 100% изосорбида динитрат) ... 10 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 мг, вода для инъекций — до 1 мл

Спрей подязычный 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 подязычный дозированный: прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость со спиртовым запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное, вазодилатирующее.

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.

И



конц. для р-ра д/инф. 1 мг/мл,
амп. 10 мл, уп. касет. контурн.
2 по 5 амп., пач. картон. 1

Изакардин



спрей подязычный. доз. 1,25 мг/доза, 300 доз, фл. темн. стекл. 15 мл [с доз. устр.], нач. картон. 1

Изакардин

Спрей подязычный

- 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 подязычный

- 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; заболевания, 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 мониторингирования 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 мониторингированием показателей ССС.

Для приготовления раствора концентрации 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 концентрации 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 выпрыснуть спрей 1–3 раза с интервалом 30 с.

При остром инфаркте миокарда и острой сердечной недостаточности начинают с 1–3 выпрыскиваний под строгим контролем АД и ЧСС. При отсутствии эффекта на протяжении 5 мин повторить выпрыскивание под контролем врача. Если улучшение не наступило, в следующие 10 мин можно повторить выпрыскивание под строгим контролем АД. Продолжите-

льность 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 относитель-

ного 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 (вазодилаторы), 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 дигидроэрготином возможно увеличение концентрации и усиление его гипотензивного действия.

Изосорбид динитрат при в/в введении ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина.

Спрей подъязычный

Одновременное применение вазодилаторов, 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 потоотделение, 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 (норадrenalин) и/или допамин. Введение эпинефрина (адrenalина) 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, голово-

кружение, 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.

И

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 cassette из полиэтилентерефталата 5 ампул. 2 cassette 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* (Isosorbide dinitrate*)

 *Синонимы*

Изакардин®; конц. для р-ра д/инф., спрей подъязыч. доз. (Фармамед ООО) 237

Илопрост* (Proprost*)

 *Синонимы*

Вентавис: р-р д/ингал. (Bayer Pharmaceuticals AG) 156

Индапамид* (Indapamide*)

 *Синонимы*

Арифон® ретард: табл. с контрол. высвоб. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 100

Индапамид* + Периндоприл* (Indapamide* + Perindopril*)

 *Синонимы*

Ко-Перинева®: табл. (KRKA) 280
Нолипрел® А: табл. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 444
Нолипрел® А Би-форте: табл. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 456
Нолипрел® А форте: табл. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 468

Индапамид* + Эналаприл* (Indapamide* + Enalapril*)

 *Синонимы*

Энзикс: табл./комплект (STADA CIS) 676
Энзикс дуо: табл./комплект (STADA CIS) 676
Энзикс дуо форте: табл./комплект (STADA CIS) 676

ИНСПРА® (INSpra)

Эплеренон* 692
Pfizer H.C.P. Corporation (США)

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)

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Диуретическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном — ключевым гормоном РААС, который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Эплеренон вызывает стойкое увеличение концентрации ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

Применение эплеренона у пациентов после инфаркта миокарда с признаками сердечной недостаточности

Эффективность эплеренона изучали в двойном слепом плацебоконтроли-



руемом исследовании у 6632 больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) <40%) и с 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 один раз в сутки, если концентрация калия в сыворотке крови оставалась менее 5 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92%), ингибиторов АПФ (90%), β -адреноблокаторов (83%), нитратов (72%), петлевых диуретиков (66%) или ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы (60%). Первичной конечной точкой в исследовании была общая смертность, а комбинированной конечной точкой — смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Общая смертность в группах эплеренона и плацебо составила соответст-

венно 14,4 и 16,7%, а комбинированную конечную точку смертности или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний отмечали соответственно у 26,7 и 30% больных. Таким образом, по данным исследования, 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 (ФК) ХСН в группе эплеренона отмечали значительно чаще, чем в группе плацебо. Частота гиперкалиемии в группах эплеренона и плацебо составила 3,4 и 2% ($p < 0,001$), гипокалиемии — 0,5 и 1,5% ($p < 0,001$) соответственно.

Электрокардиография

В исследованиях по изучению динамики ЭКГ у здоровых добровольцев существенное влияние эплеренона на ЧСС, длительность интервалов QRS, PR или QT не выявлено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение.* Абсолютная биодоступность эплеренона составляет 69% после приема 100 мг эплеренона внутрь в виде таблеток. T_{max} составляет примерно 2 ч. C_{max} и AUC линейно за-

висят 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 α_1 -кислотной группой гликопротеинов. Расчетный объем распределения в равновесном состоянии составляет (50 ± 7) л.

Эплеренон не связывается с эритроцитами.

Метаболизм и выведение. Метаболизм эплеренона осуществляется в основном, под действием изофермента CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы.

В неизменном виде через почки и кишечник выводится менее 5% дозы эплеренона. После однократного приема внутрь меченного эплеренона, около 32% дозы выводилось через кишечник и около 67% — через почки. $T_{1/2}$ 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. Фармакокинетика эплеренона 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).

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 классификации 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 не показано.

Сердечная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у больных с сердечной недостаточностью (II–IV ФК). 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. Клиренс эплеренона у больных с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

ПОКАЗАНИЯ

- инфаркт миокарда — как компонент стандартной терапии, с целью снижения общей смертности, внезапной сердечной смерти и уменьшения повторных госпитализаций у больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$) в остром периоде и клиническими признаками сердечной недостаточности (в т.ч. преходящей) или сахарным диабетом;
- хроническая сердечная недостаточность — как компонент стандартной терапии, начиная со II функционального класса хронической сердечной недостаточности в сочетании с ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, уменьшения числа госпитализаций, связанных с

прогрессированием хронической сердечной недостаточности при сниженной фракции выброса левого желудочка ($\leq 35\%$).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата;
- клинически значимая гиперкалиемия;
- умеренная или выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина < 50 мл/мин у пациентов после инфаркта миокарда и ХСН и < 30 мл/мин у пациентов с ХСН, начиная со II ФК);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4, 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»);
- концентрация креатинина в плазме крови > 2 мг/дл (> 177 ммоль/л) у мужчин или $> 1,8$ мг/дл (> 159 ммоль/л) у женщин;
- 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.

ИМ, ХСН, начиная со II ФК. 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.

Таблица 1

Подбор дозы после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	Действие	Изменение дозы
<5	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
5–5,4	Поддерживающая доза	Доза остается прежней

Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	Действие	Изменение дозы
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	Отмена препарата	Неприменимо

После временного прекращения приема препарата в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови более 6 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда концентрация калия в сыворотке крови составит <5 ммоль/л.

Общие рекомендации

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.

Пожилые пациенты. Коррекция 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. Коррекция стартовой дозы у больных с лег-

ким нарушением функции почек не требуется. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови (см. «Особые указания»). Эплеренон не удаляется при диализе. У пациентов с тяжелой недостаточностью функции почек (С1 креатинина <30 мл/мин) применение препарата противопоказано. У пациентов с ХСН начиная со II ФК и нарушением функции почек средней степени тяжести (С1 креатинина $30-60$ мл/мин) следует начинать терапию с дозы 25 мг через день с последующей коррекцией дозы в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови. Опыта применения эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда и С1 креатинина <50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарат Инспра® у таких пациентов. У пациентов с С1 креатинина <50 мл/мин применение препарата Инспра® в дозе выше 25 мг 1 раз в сутки не исследовалось (см. «Противопоказания», «Особые указания»).

Нарушение функции печени. Коррекция 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»). Применение препарата Инспра® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени противопоказано.

Сопутствующая терапия. При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на СYP3A4, например амиодарона, дилтиазема и верапамила, лечение препаратом Инспра® можно начать с дозы 25 мг 1 раз в сутки (см. «Взаимодействие»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже перечислены нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением, а также серьезные нежелательные явления, частота которых сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группе плацебо.

Нежелательные явления распределены по системам организма и частоте: часто — $>1/100$, $<1/10$; нечасто — $>1/1000$, $<1/100$; частота неизвестна.

Со стороны системы кровотока и лимфатической системы: нечасто — эозинофилия.

Нарушения метаболизма и питания: часто — гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; нечасто — дегидратация, гипонатриемия, гипотиреоз.

Психические расстройства: нечасто — бессонница.

Неврологические нарушения: часто — головокружение, обморок; нечасто — головная боль, гипестезия.

Со стороны сердца: часто — инфаркт миокарда; нечасто — фибрилляция предсердий, левожелудочковая недостаточность.

Сосудистые нарушения: часто — снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия, тромбоз артерий нижних конечностей.

Со стороны системы дыхания, грудной клетки и средостения: часто — кашель; нечасто — фарингит.

Со стороны ЖКТ: часто — диарея, тошнота, запор; нечасто — метеоризм, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — холецистит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — зуд; нечасто — повышенная потливость; частота неизвестна — ангионевротический отек, сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто — судороги в икроножных мышцах

ног, мышечноскелетные боли; нечасто — боль в спине.

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, снижение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови.

Инфекции: нечасто — пиелонефрит.

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. «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. «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 требуется назначение циклоспорина или такролимуса, рекомендуется тщательно контролировать концентрацию калия в сыворот-

ке крови и функцию почек (см. «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 пожилых людей.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. При применении эплеренона с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует тщательно контролировать уровень калия сыворотки крови. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. у пожилых людей.

α_1 -адреноблокаторы (празозин, альфузозин). При одновременном применении α_1 -адреноблокаторов с эплереноном может усиливаться 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 усиливаться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

ГКС, тетракозактид. Одновременное применение этих средств с эпле-

реноном 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. АУС 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 АУС эплеренона на 441%. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано (см. «Противопоказания»).

Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетиче-

ским взаимодействием (степень увеличения АУС 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 АУС последнего на 30%. При применении более мощных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение АУС эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, настойка 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 гиперкалиемию.

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 развиваться 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 гидрохлоротиазида 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 исследованиях 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 (для дополнительной информации см. «Противопоказания»).

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. В рекомендуемых дозах 25 и 50 мг эплеренон не вызывает головокружения и обморочные состояния.

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* (Irbesartan*)

 **Синонимы**

Апровель®: табл. п.п.о.

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

75

Калия и магния аспарагинат
(Potassium aspartate and magnesium aspartate)

 **Синонимы**

Панангин: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. (Gedeon Richter).

494

Кандесартан* (Candesartan*)

☞ *Синонимы*

Ангиаканд; табл. (Канонфарма продактин ЗАО) 68

КАРДИАСК® (CARDIASK)

Ацетилсалициловая кислота 120

ЗАО «Канонфарма продактин»
(Россия)



СОСТАВ

☛ **Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой. 1 табл.**

активное вещество:
ацетилсалициловая кислота 50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: кислота стеариновая; крахмал кукурузный; лактозы моногидрат (сахар молочный); касторовое масло гидрогенизированное; повидон (пласдон K90 или коллидон 90F); полисорбат (твин 80); МКЦ

оболочка пленочная: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер 1:1 (колликут МАЕ 100Р); макрогола и поливинилового спирта сополимер (колликут IR); коповидон (пласдон S630); триэтилцитрат; тальк; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки:

покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые. Допускается легкая шероховатость и слабый запах уксусной кислоты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегационное. ПОКАЗАНИЯ

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- профилактика ишемического 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).

К



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВС, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, непереносимости АСК и других НПВС;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 16 мг/нед и более;
- беременность (I и III триместр);
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет;
- выраженная почечная недостаточность (С1 креатинина менее 30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность (III–IV функционального класса по классификации NYHA);

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: 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 пациентов (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты); язвенные поражения ЖКТ или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; нарушение функции печени (ниже класса В по шкале Чайлд-Пью); нарушение функции почек (С1 креатинина более 30 мл/мин); бронхиальная астма, хронические заболевания органов дыхания, сенная лихорадка, полипоз носа, лекарственная аллергия, в т.ч. на 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.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение больших доз салицилатов в первые 3 мес беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода (расщепленное небо, пороки сердца). Назначение салицилатов I триместре беременности противопоказано. Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы, предпочтительно в дозах не выше 150 мг/сут и непродолжительно.

В последнем триместре беременности салицилаты в высокой дозе (более 300 мг/сут) вызывают ослабление родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назна-

чение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепные кровоизлияния, особенно у недоношенных детей. Назначение салицилатов в последнем триместре беременности противопоказано.

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, 1 раз в сутки. КардиАСК® предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска: 50–100 мг/сут.

Профилактика повторного инфаркта миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия: 50–100 мг/сут.

Нестабильная стенокардия (при подозрении на развитие острого инфаркта миокарда): 50–100 мг/сут.

Профилактика ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения: 50–100 мг/сут.

Профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах: 50–100 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей: 50–100 мг/сут.

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-кишечные кровотечения, преходящие нарушения функции печени с повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кровотока: назначение АСК сопровождается повышенным риском кровотечений вследствие ингибирующего действия АСК на агрегацию тромбоцитов; редко — анемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, ринит, отек слизистой оболочки носа, ринит, кардиореспираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны ЦНС: головокружение, снижение слуха, головная боль, шум в ушах.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. КардиАСК® при одновременном применении усиливает действие следующих ЛС:

- метотрексат (за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками плазмы), также сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кровотока;
 - гепарин и непрямые антикоагулянты (за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямым антикоагулянтам из связи с белками плазмы);
 - тромболитические препараты и антиагреганты (тиклопидин);
 - дигоксин (вследствие снижения его почечной экскреции);
 - гипогликемические средства (инсулин и производные сульфаниламочевин), за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфаниламочевин из связи с белками плазмы;
 - вальпроевая кислота (за счет вытеснения ее из связи с белками плазмы).
- Сочетание АСК с антикоагулянтами, тромболитиками и антиагрегантами

сопровождается повышенным риском развития кровотечения.

При одновременном приеме АСК с алкоголем наблюдается аддитивный эффект и повышается риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинения времени кровотечения.

АСК ослабляет действие урикозурических препаратов — бензбромарона (снижение урикозурического эффекта вследствие конкурентного подавления почечной канальцевой секреции мочевой кислоты), ингибиторов АПФ (отмечается дозозависимое снижение скорости клубочковой фильтрации в результате ингибирования ПГ, обладающих сосудорасширяющим действием, и, соответственно, ослабление гипотензивного действия), диуретиков (при совместном применении с АСК в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза ПГ в почках).

Усиливая элиминацию салицилатов, системные ГКС ослабляют их действие.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Салицилатная интоксикация (развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сут на протяжении более чем 2 сут) может явиться результатом длительного употребления токсических доз препарата в рамках неправильного терапевтического применения препарата (хроническая интоксикация) или однократного случайного или намеренного приема токсической дозы препарата взрослым или ребенком (острая интоксикация).

Симптомы хронической интоксикации: неспецифичны и часто диагностируются с трудом.

Интоксикация легкой степени тяжести обычно развивается после неоднократного использования больших доз препарата и проявляется головокружением, шумом в ушах, снижением слуха, повышенным потоотделе-

нием, тошнотой и рвотой, головной болью и спутанностью сознания.

Лечение: уменьшение дозы препарата.

Шум в ушах может появляться при концентрации АСК в плазме крови 150–300 мкг/мл. Более тяжелые симптомы проявляются при концентрации АСК в плазме крови выше 300 мкг/мл.

Симптомы острой интоксикации: 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: проводится в соответствии с принятыми стандартами и зависит от степени тяжести интоксикации и клинической картины, и должно быть направлено на ускорение выведения препарата и восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. 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.

АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющие сниженную экскрецию мочевой кислоты). Высокие дозы АСК оказывают гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении ее пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические препараты. При сочетанном назначении ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов. Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг и 100 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10 или 30 шт. 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КАРДИОМАГНИЛ®
(CARDIOMAGNYL®)

Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид... 121

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегационное. **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;

К



табл. п.п.о. 150 мг + 30,39 мг,
фл. темн. стекл. 30, 100
Кардиомагнил®

- профилактика тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика);
- нестабильная стенокардия.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- кровоизлияние в головной мозг;
- склонность к кровотечениям (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 (С_л 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.



табл. п.п.о. 75 мг + 15,2 мг,
фл. темн. стекл. 30, 100

Кардиомагнил®

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 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 тромбозов 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 ($\geq 1/10$); 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, внутричерепное 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 непрямым антикоагулянтов — за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямым антикоагулянтам из связи с белками;

- тромболитических и антиагрегационных 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 сочетании 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*..... 425

STADA CIS (Россия)



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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

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 парабальбарного 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.

Нарушения 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 субконъюнктивально 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 препарата Кардионат 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нет данных о неблагоприятном влиянии препарата Кардионат® на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 250 мг и 500 мг. В контурной ячейковой упаковке 10 шт. В картонной пачке 2 или 4 упаковки.

Раствор для инъекций, 100 мг/мл. В ампуле 5 мл. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ 5 шт. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в комплекте с ножом ампульным (в случае использования ампул с точкой или кольцом облома нож не вкладывают) в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЛЕКСАН® (CLEXANE®)

Эноксапарин натрия* 692

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



*р-р для п/к введ. 4000 Анти-Ха
МЕ/0,4 мл, шпр. одноразов.
0,4 мл, б.л. 5 пач. картон. 2
Клексан®*

СОСТАВ

Раствор для инъекций 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл; 10000 анти-Ха МЕ/1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антитромботическое.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях;
- профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную не-

В шприце	Предварительно заполненные шприцы				
	2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл	4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл	6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл	8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл	10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл
Активное вещество: эноксапарин натрия (Евр.Ф., НД фирмы)	20 мг*	40 мг*	60 мг*	80 мг*	100 мг*
Растворитель: вода для инъекций (Евр.Ф.)	до 0,2 мл	до 0,4 мл	до 0,6 мл	до 0,8 мл	до 1,0 мл

* масса рассчитана на основании содержания используемого эноксапарина натрия (теоретическая активность 100 анти-Ха МЕ/мг).

достаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования (см. «Особые указания»);

- лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без тромбоза легочной артерии;
- профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч);
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескоронному коронарному вмешательству.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины;
- состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся анев-

ризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- и гепарин-индуцированная тромбоцитопения;

- не рекомендуется применение препарата Клексан® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью использовать при следующих состояниях:

- нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда и др.), тяжелый васкулит;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- диабетическая или геморрагическая ретинопатия;
- тяжелый сахарный диабет;
- недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операция;
- проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинно-мозговая пункция (недавно перенесенная);
- недавние роды;

- эндокардит бактериальный (острый или подострый);
- перикардит или перикардиальный выпот;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- внутриматочная контрацепция (ВМК);
- тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны на больших поверхностях;
- одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза.

У компании отсутствуют данные по клиническому применению препарата Клексан® при следующих заболеваниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно перенесенная).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плаценту человека во время II триместра беременности нет. Отсутствует информация относительно I и III триместров беременности. Поэтому Клексан® не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. За исключением особых случаев (см. ниже «Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медиаментозное или с помощью чрезкожного коронарного вмешательства» и «Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа»), эноксапарин натрия вводится глубоко п/к. Инъекции желательно проводить в положении больного лежа. При использовании предварительно заполненных шприцев на 20 и 40 мг во избежание потери препарата

перед инъекцией не надо удалять пузырьки воздуха из шприца. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную области брюшной стенки. Иглу необходимо вводить вертикально (не сбоку) на всю длину, в кожную складку, собранную и удерживаемую между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата. Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Препарат нельзя вводить в/м.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях

Больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции) рекомендуемая доза Клексана® составляет 20 мг один раз в сутки п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболии (ортопедические операции) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз в сутки п/к (первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства), или 30 мг 2 раза в сутки (с началом введения через 12–24 ч после операции).

Длительность лечения Клексаном® в среднем составляет 7–10 дней. При необходимости терапии можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например в ортопедии Клексан® назначается в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 5 нед).

Особенности назначения Клексана® при спинальной/эпидуральной анестезии, а также при процедурах коронарной реваскуляризации описаны в разделе «Особые указания».

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме вследствие

острых терапевтических заболеваний

Рекомендуемая доза Клексана® составляет 40 мг один раз в сутки п/к в течение 6–14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом болей легочной артерии или без тромбоза болей легочной артерии

Препарат вводится п/к из расчета 1,5 мг/кг один раз в сутки или в дозе 1 мг/кг два раза в сутки. У больных с осложненными тромбозом болей нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг два раза в день.

Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Желательно сразу же начать терапию антикоагулянтами для приема внутрь, при этом терапию Клексаном® необходимо продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта, т.е. международное нормализованное отношение (МНО) должно составлять 2,0–3,0.

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа

Доза Клексана® составляет в среднем 1 мг/кг. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг — при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг — при одином сосудистом доступе.

При гемодиализе препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 0,5–1 мг/кг.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Клексан® вводится из расчета 1 мг/кг каждые 12 ч п/к при одновременном назначении аспиринсалициловой кислоты в дозе 100–325 мг один раз в сутки.

Средняя продолжительность терапии составляет 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства

Лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) проводят п/к введение эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У лиц 75 лет и старше не применяется первоначальное в/в болюсное введение. Эноксапарин натрия вводится п/к в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч (причем, при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 0,75 мг/кг (т.е. при весе более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибриноспецифическими и фибриннеспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием аспиринсалициловой кислоты и, если нет противопоказаний, продолжаться в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней.

Болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через ве-

нозный катетер, и эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других лекарственных веществ и их взаимодействия с эноксапарином натрия, венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия может безопасно вводиться с 0,9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев на 60, 80 и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0,3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводиться в/в.

Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата на 60, 80 и 100 мг. Рекомендуется использовать шприцы на 60 мг, т.к. это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы на 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия. Шприцы на 40 мг не используются, т.к. на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить 30 мг.

Пациентам, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае если последняя п/к инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч

до раздувания баллонного катетера, следует произвести дополнительное в/в болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0,3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед использованием.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца на 60 мг рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (т.е. с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекается и удаляется 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения на 60 мг) вводится в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивается. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле:

Объем разведенного раствора = Вес пациента (кг) × 0,1 или с помощью представленной ниже таблицы 1.

Таблица 1

Объемы, которые должны вводиться во внутривенную линию после разведения

Вес, кг	Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл, мл
45	13,5	4,5
50	15	5

Вес, кг	Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл, мл
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Пациенты пожилого возраста

За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (смотри выше) для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Тяжелое нарушение функции почек (Cl эндогенного креатинина менее 30 мл/мин)

Доза эноксапарина натрия снижается в соответствии с представленными ниже таблицами 2 и 3, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

При применении препарата с лечебной целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Таблица 2

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
1 мг/кг п/к 2 раза в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки
1,5 мг п/к 1 раз в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 100 мг для каждой из первых двух п/к инъекций)	Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)
Пожилые пациенты в возрасте ≥ 75 лет (только при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST)	
0,75 мг/кг п/к 2 раза в сутки без первоначального болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из первых двух п/к инъекций)	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки без первоначального болюсного введения (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)

При применении препарата с профилактической целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования (см. табл. 3).

Таблица 3

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
40 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки
20 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки

Рекомендованная коррекция режима дозирования не применима при проведении гемодиализа.

При легком (Cl креатинина 50–80 мл/мин) и умеренном (Cl креатинина 30–50 мл/мин) нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии.

Пациенты с печеночной недостаточностью. В связи с отсутствием клинических исследований, следует соблюдать осторожность при назначении эноксапарина натрия пациентам с нарушением функции печени.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Кровотечение

Как и при применении других антикоагулянтов, возможно возникновение кровотечений, особенно при наличии сопутствующих факторов риска, таких как органические поражения, способствующие развитию кровотечений, инвазивные процедуры или использование препаратов, нарушающих гемостаз (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»). При развитии кровотечения необходимо отменить введение препарата, установить причину кровотечения и начать соответствующую терапию.

Сообщалось о развитии тяжелых кровотечений, включая забрюшинные и внутричерепные кровоизлияния с частотой 0,1–1% у пациентов при лечении тромбозов глубоких вен и тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, и 0,01–0,1% у хирургических больных и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q. Некоторые из этих случаев были летальными.

При применении Клексана® на фоне спинальной/эпидуральной анестезии и послеоперационного использования проникающих катетеров описаны случаи образования нейроаксиальных гематом (в 0,01–0,1% случаев), приводивших к неврологическим нарушениям различной степени выраженности, включая длительно сохраняющийся или необратимый паралич (см. «Особые указания»).

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических больных и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST встречались с частотой 1–10% и с частотой 0,1–1% при профилактике венозных тромбозов у больных, находящихся на постельном режиме и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

В течение первых дней после начала терапии может развиваться незначительно выраженная, преходящая, бессимптомная тромбоцитопения. В редких случаях (0,01–0,1%) сообщалось о развитии аутоиммунной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом. В редких случаях тромбоз осложнялся инфарктом органа или ишемией конечности (см. раздел «Особые указания»).

Местные реакции

После п/к введения Клексана® может наблюдаться боль в месте инъекции, 1–10% случаев — гематома в месте инъекции. В некоторых случаях в месте введения препарата возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов, содержащих препарат, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата. В 0,001% случаев в месте инъекции может развиваться некроз кожи, которому предшествует появление пурпуры или эритематозных болезненных папул. В этих случаях терапию Клексаном® следует прекратить.

Прочие

Редко наблюдались кожные (буллезные высыпания) и системные аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции (с частотой 0,01–0,1%).

Некоторым больным может потребоваться прекращение лечения.

Описано бессимптомное и обратимое повышение активности печеночных ферментов.

Сообщалось о случаях гиперкалиемии при применении гепарина и низкомолекулярных гепаринов.

Как и при применении низкомолекулярного гепарина, нельзя исключить риск развития остеопороза в случае продолжительного лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами.

Не следует чередовать применение эноксапарин натрия и других низкомолекулярных гепаринов, т.к. они от-

личаются друг от друга способом производства, молекулярным весом, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. И, как следствие этого, препараты характеризуются различной фармакокинетикой и биологической активностью (анти-Па активность, взаимодействие с тромбоцитами).

Салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая кеторолак), декстраном с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидином и клопидогрелом, системными ГКС, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами (включая антагонисты гликопротеина Пб/Ша) — возрастание риска развития кровотечения (см. «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случайная передозировка Клексана® (при в/в, п/к или экстракорпоральном применении) может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

Антикоагулянтные эффекты можно в основном нейтрализовать путем медленного в/в введения протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного Клексана®. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтную активность 1 мг Клексана®, если эноксапарин натрия вводился не более чем за 8 ч до введения протамина. 0,5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана®, если он вводился более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина. Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введения протамина не требуется. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата, анти-Ха активность Клексана® полностью не нейтрализуется (максимально — на 60%).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата в профилактических

целях не было выявлено тенденции к увеличению кровоточивости. При назначении препарата в лечебных целях существует риск развития кровотечения у пациентов старшего возраста (особенно старше 80 лет). Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Рекомендуется, чтобы применение препаратов, способных нарушать гемостаз (салицилатов, ацетилсалициловой кислоты, НПВС, включая кеторолак; декстрана с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидина, клопидогрела; ГКС, тромболитиков, антикоагулянтов, антиагрегантов, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша), было прекращено до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является строго показанным. Если показаны комбинации эноксапарина натрия с этими препаратами, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения активности анти-Ха. Так как это увеличение значительно возрастает у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (С_л креатинина менее 30 мл/мин), рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и терапевтическом назначении препарата. Хотя не требуется проводить коррекцию дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (С_л креатинина — 30–50 или 50–80 мл/мин), рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов (см. «Способ применения и дозы»).

Увеличение анти-Ха активности эноксапарина натрия при его профилактическом назначении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг может приво-

дять к повышенному риску развития кровотечений.

Риск аутоиммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, существует и при использовании низкомолекулярных гепаринов. Если развивается тромбоцитопения, то ее обычно выявляют между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапаринем натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов до начала лечения препаратом и во время его применения.

При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести больного на другую терапию.

Спинальная/эпидуральная анестезия
Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при использовании Клексана® на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при увеличении дозы препарата, а также при использовании катетеров после операции или при сопутствующем использовании дополнительных препаратов, оказывающих такое же влияние на гемостаз, как НПВС (см. «Взаимодействие»). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинно-мозговой пункции.

Для снижения риска кровотечения из спинно-мозгового канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. «Фармакокинетика»). Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия.

Установка или удаление катетера должны проводиться спустя 10–12 ч

после применения профилактических доз Клексана® для профилактики тромбоза глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают более высокие дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг один раз в сутки), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата должно осуществляться не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.

Если врач назначает антикоагулянтную терапию во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии, необходимо особо тщательно постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушение сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы спинного мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее при необходимости декомпрессию спинного мозга.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином, в сочетании с тромбозом или без него.

Риск тромбоцитопении, вызванной гепарином, может сохраняться в течение нескольких лет. Если анамnestически предполагается наличие тромбоцитопении, вызванной гепарином, то тесты на агрегацию тромбоцитов *in vitro* имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении Клексана® в таком случае можно принимать

только после консультации с соответствующим специалистом.

Чрезкожная коронарная ангиопластика

С целью уменьшения риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, интродьюсер бедренной артерии не следует удалять в течение 6–8 ч после п/к введения Клексана®. Следующую расчетную дозу следует вводить не ранее чем через 6–8 ч после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом инвазии, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Искусственные клапаны сердца

Не были проведены исследования, позволяющие достоверно оценить эффективность и безопасность Клексана® в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца. Применение препарата с этой целью рекомендовано быть не может (см. раздел «Противопоказания»).

Лабораторные тесты

В дозах, используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, Клексан® существенно не влияет на время кровотечения и общие коагуляционные показатели, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и время свертывания. Увеличение АЧТВ и времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний

профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст более 75 лет;
- наличие злокачественных новообразований;
- тромбозы и эмболии в анамнезе;
- ожирение;
- гормональная терапия;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Клексан® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для инъекций, 2000 анти-Ха МЕ/ 0,2 мл; 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл; 10000 анти-Ха МЕ/1 мл.

1 вид упаковки: 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл. По 0,2 мл или 0,4 мл или 0,6 мл или 0,8 мл или 1 мл раствора препарата в стеклянном шприце (тип I) соответственно. По 2 шприца в блистере. По 1 или 5 блистеров в картонную пачку.

2 вид упаковки: По 0,2 мл или 0,4 мл или 0,6 мл или 0,8 мл или 1 мл раствора препарата в стеклянном шприце (тип I) с защитной системой иглы соответственно. По 2 шприца в блистере. По 1 или 5 блистеров в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЛОПИДЕКС® (KLOPIDEX)

*Клопидогрел** 275

BELUPO d.d.

(Республика Хорватия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

клопидогрел (в форме
клопидогрела гидро-
сульфата форма-1) 75 мг

вспомогательные вещества: гип-
ролоза — 6,125 мг, маннитол —
120,175 мг, МКЦ — 17,15 мг, мак-
рогол 6000 — 2,45 мг, касторовое
масло гидрогенизированное —
1,225 мг

оболочка пленочная: *Opadry* розо-
вый (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 обо-
лочкой светло-розового цвета.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** *Антиагрегантное.*
ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботиче-
ских событий у пациентов, перенес-
ших инфаркт миокарда, ишемиче-
ский инсульт или с диагностиро-
ванной окклюзионной болезнью пе-
риферических артерий;
- предотвращение атеротромботиче-
ских событий (в комбинации с аце-
тилсалициловой кислотой — АСК)
у пациентов с острым коронарным
синдромом;

- без подъема сегмента ST (нестабиль-
ная стенокардия или инфаркт мио-
карда без зубца Q), включая пациен-
тов, которым было проведено стенти-
рование при чрескожном коронарном
вмешательстве;

- с подъемом сегмента ST (острый ин-
фаркт миокарда) при медикаментоз-
ном лечении и возможности проведе-
ния тромболитической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;



табл. п.п.о. 75 мг,
бл. 15, пач. картон. 2

Клопидекс®

- непереносимость лактозы, дефицит
лактазы и синдром глюкозо-галак-
тозной мальабсорбции;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (в т.ч. пепти-
ческая язва или внутричерепное
кровоизлияние);
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: умеренная пече-
ночная недостаточность, хроническая
почечная недостаточность (ХПН), па-
тологические состояния, повышаю-
щие риск развития кровотечения (в
т.ч. травма, операции), склонность к
кровотечениям, одновременный при-
ем АСК, варфарина, НПВС (в т.ч. се-
лективные ингибиторы ЦОГ-2), гепа-
рина, ингибиторов гликопротеина
Pb/IIIa, наследственное снижение
функции CYP2C19.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕН-
НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ-
ДЬЮ.** Поскольку клинические дан-
ные о применении препарата во время
беременности отсутствуют, не реко-
мендуется применение клопидогрела
у беременных женщин. Препарат мо-
жет быть применен во время беремен-

ности 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 кровотока: 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 и сетчатку глаза; 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, сыпороточная 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 P₂U/P₃A 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 клопидогрела 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.

К

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) кровоте-

ния им следует информировать об этом врача. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоит оперативные вмешательства (включая стоматологические). Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (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 развития 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* (Clopidogrel*)

☞ *Синонимы*

Зилт®: табл. п.п.о. (KRKA) 230
Клопидекс®: табл. п.п.о.
(BELUPO d.d.) 270
Листаб® 75: табл. п.п.о. (Со-
текс ФармФирма) 393
Плавикс®: табл. п.п.о.
(Представительство Акционер-
ного общества «Санофи-авентис
груп») 507
Эгитромб: табл. п.п.о.
(EGIS Pharmaceuticals PLC) 643

КО-ДИРОТОН (CO-DIROTON)

**Лизиноприл* + Гидрохло-
ротиазид*** 383

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

лизиноприл 10/20 мг
(в виде 10,89/21,77 мг лизиноприла дигидрата соответственно)
гидрохлоротиазид 12,5/12,5 мг

вспомогательные вещества: ман-
нитол — 50/50 мг; алюминиевый
лак на основе красителя индиго-
тина (Е 132) — 0,2/0,2 мг; краси-
тель железа оксид желтый (Е
172) — -/0,1 мг; крахмал прежелати-
низированный — 2,25/2,25 мг;
крахмал кукурузный — 31/31 мг;
кальция гидрофосфата дигид-
рат — 136,8/136,7 мг; крахмал ча-
стично прежелатинизирован-

ный — 2,25/2,25 мг; магнезия стеа-
рат — 5/5 мг

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Таблетки 10 мг+12,5 мг:
круглые, плоскоцилиндрические, с
фаской, светло-голубого цвета с не-
многочисленными вкраплениями бо-
лее темного цвета. На одной стороне
гравировка «С43».

Таблетки 20 мг+12,5 мг: круглые,
плоскоцилиндрические, с фаской,
светло-зеленого цвета с немногочис-
ленными вкраплениями более темно-
го цвета. На одной стороне гравиров-
ка «С44».

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТ-
ВИЕ.** Гипотензивное, диуретическое.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипер-
тензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ или гидрохлоротиазиду и вспомогательным веществам;
- ангионевротический отек (в т.ч. отек Квинке в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ);
- анурия;



табл. 10 мг + 12,5 мг,
бл. 10, пач. картон. 3
табл. 20 мг + 12,5 мг,
бл. 10, пач. картон. 3
Ко-Диротон

- выраженная почечная недостаточность (С1 креатинина менее 30 мл/мин);
- гемодиализ с использованием высокопоточных мембран;
- гиперкальциемия;
- гипонатриемия;
- порфирия;
- прекома;
- печеночная кома;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией; состояние после трансплантации почек; почечная недостаточность (С1 креатинина более 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 (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); сахарный диабет; подагра; угнетение костномозгового кроветворения; гиперурикемия; гиперкалиемия; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); тяжелая хроническая сердечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение лизиноприла при беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное

снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей 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.

В период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. 1 табл. препарата Ко-Диротон, содержащая лизиноприл+гидрохлоротиазид 10+12,5 мг или 20+12,5 мг, 1 раз в сутки. В случае, если в течение 2–4 нед не получен должный терапевтический эффект, доза препарата может быть увеличена до 2 табл., применяемых 1 раз в день.

Почечная недостаточность: у больных с С1 креатинина от 30 и менее 80 мл/мин препарат можно применять только после подбора дозы отдельных компонентов препарата. Рекомендованная начальная доза лизиноприла при неосложненной почечной недостаточности составляет 5–10 мг.

Предшествующая терапия диуретиками: симптоматическая артериальная гипотензия может возникать после приема начальной дозы препарата. Такие случаи встречаются чаще у больных, у которых была потеря жидкости и электролитов вследствие предшествовавшего лечения диуретиками. Поэтому надо прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до начала лечения препаратом (см. «Особые указания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто встречаются побочные эффекты — головокружение, головная боль.

Со стороны ССС: выраженное снижение АД, боль в груди; редко — ортоста-

тическая гипотензия, тахикардия, брадикардия, появление симптомов сердечной недостаточности, нарушение АВ 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 ЦНС: 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, сухой кашель, бронхоспазм, апноэ.

Со стороны системы кровотока: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, анемия (снижение концентрации 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 антигуклеарные 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, гипомagnesемия, гипохлоремия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия, повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение толерантности к глюкозе, повышение активности пе-

ченочных трансаминаз, особенно при наличии в анамнезе заболеваний почек, сахарного диабета и реноваскулярной гипертензии.

Прочие: 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 врача при регулярном контроле уровня калия в сыворотке крови и функции почек.

При одновременном применении:

- с вазодилататорами, барбитуратами, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами, этанолом — усиление гипотензивного действия;

- НПВС (индометацин и другие), эстрогенами — снижение антигипертензивного действия лизиноприла;

- препаратами лития — замедление выведения лития из организма (усиление кардиотоксического и нейротоксического действия лития);

- антацидами и колестирамином — снижение всасывания в ЖКТ.

Препарат усиливает нейротоксичность салицилатов, ослабляет действие гипогликемических препаратов для приема внутрь, 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, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: симптоматическая терапия, в/в введение жидкости, контроль АД; терапия, направленная на коррекцию дегидратации и нарушений водно-солевого баланса, контроль уровня мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Симптоматическая артериальная 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. Оно чаще выявляется у больных с тяжелым классом хронической 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 ИБС, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема 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 сни-

жение АД после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению почечной функции. Отмечены случаи острой почечной недостаточности.

У больных с двухсторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АПФ, отмечалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после прекращения лечения. Чаще встречалось у больных почечной недостаточностью.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Ангиневротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани отмечался редко у больных, лечившихся ингибиторами АПФ, включая лизиноприл, и может возникнуть в любой период лечения. В таком случае лечение лизиноприлом необходимо как можно скорее прекратить и за больным установить наблюдение до полной регрессии симптомов. В случаях, когда возник отек только лица и губ, состояние чаще всего проходит без лечения, однако возможно назначение антигистаминных средств. Ангиневротический 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 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 повышенный риск его развития во время лечения ингибитором АПФ.

Кашель

При применении ингибитора АПФ отмечался кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором

АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Больные, находящиеся на гемодиализе
Анафилактическая реакция отмечена и у больных, подвергнутых гемодиализу с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства.

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 стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Калий в сыворотке крови

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, вышеназванные состояния перед началом лечения необходимо компенсировать (потеря жидкости и солей).

Метаболические и эндокринные эффекты

Тиазидные диуретики могут влиять на толерантность к глюкозе, поэтому необходимо корректировать дозы гипогликемических средств для приема внутрь. Тиазидные диуретики могут снижать выделение кальция почками 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, 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 управления транспортными средствами и работу с техникой. 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 мг+12,5 мг. В блистере из ПВХ-алюминиевой фольги по 10 шт. 1 или 3 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 20 мг+12,5 мг. В блистере из ПВХ-алюминиевой фольги по 10 шт. 1 или 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

КО-ПЕРИНЕВА® (CO-PERINEVA®)

Индапамид* +
Периндоприл* 242

KRKA (Словения)



табл. 0,625 мг + 2 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Ко-Перинева®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
состав из расчета на 1 табл. указан в таблице

Действующие вещества	Дозировки таблеток, мг		
	0,625 + 2	1,25 + 4	2,5 + 8
Индапамид	0,625	1,25	2,5
периндоприла эрбумин К полуфабрикат-гранулы	37,515	75,030 мг	150,06
Активное вещество полуфабриката-гранул			
Периндоприла эрбумин	2	4	8
Вспомогательные вещества полуфабриката гранул			
кальция хлорида гексагидрат	0,6	1,2	2,4
лактозы моногидрат	30,915	61,83	123,66
кросповидон	4	8	16

Действующие вещества	Дозировки таблеток, мг		
	0,625 + 2	1,25 + 4	2,5 + 8
Вспомогательные вещества			
МКЦ	11,25	22,5	45
натрия гидрокарбонат	0,25	0,5	1
кремния диоксид коллоидный	0,135	0,27	0,54
магния стеарат	0,225	0,45	0,9

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, сосудорасширяющее, диуретическое.

ПОКАЗАНИЯ. Эссенциальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу, любому ингибитору АПФ, производным сульфонамида или любым вспомогательным веществам препарата;
- ангионевротический отек (наследственный, идиопатический или ангионевротический) на фоне приема других ингибиторов АПФ (в анамнезе);
- выраженная почечная недостаточность (С1 креатинина менее 30 мл/мин);
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки;
- рефрактерная гиперкалиемия;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;

- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT на ЭКГ, одновременный прием с антиаритмическими препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию по типу «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- тяжелая печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- учитывая отсутствие достаточного опыта применения, препарат Ко-Перинева® не следует принимать пациентам, находящимся на диализе, и пациентам с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

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, пациенты пожилого возраста, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилонитриловых мембран; перед процедурой афереза ЛПНП, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергиями (например ядом перепончатокрылых); состояние после трансплантации почек, стеноз аортального и/или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Беременность. Прием препарата

Ко-Перинева® противопоказан при беременности. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Ко-Перинева® следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию. Не следует применять препарат Ко-Перинева® в I триместре беременности. Контролируемых клинических исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Ограниченные данные свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ в I триместре не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое действие ингибиторов АПФ нельзя. Препарат Ко-Перинева® противопоказан во II и в III триместрах беременности. Длительное применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению развития плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гипокалиемия).

К

табл. 1,25 мг + 4 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Ко-Перинева®



Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызвать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков возможно развитие у плода/новорожденного гипогликемии и тромбоцитопении. Если женщина принимала ингибитор АПФ во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ почек и черепа плода/новорожденного.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, поэтому новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. **Период грудного вскармливания.** Препарат Ко-Перинева® противопоказан в период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Вызывает уменьшение или подавление лактации. У новорожденного возможно развитие повышенной чувствительности к производ-

ным сульфонидами, гипокальемии и «ядерной» желтухи.

Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости.

По возможности прием препарата следует начинать с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости возможно назначение комбинированной терапии препаратом Ко-Перинева® сразу после монотерапии.

Дозы приводятся для соотношения индапамид/периндоприл.

Начальная доза — по 1 табл. препарата Ко-Перинева® (0,625 мг/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/4 мг) 1 раз в сутки.

При необходимости для достижения более выраженного гипотензивного эффекта возможно увеличение дозы препарата до максимальной суточной дозы препарата Ко-Перинева® — 1 табл. (2,5 мг/8 мг) 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза — 1 табл. препарата Ко-Перинева® по 0,625 мг/2 мг 1 раз в сутки. Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Пациенты с нарушением функции почек. Препарат Ко-Перинева® пациентам с тяжелой почечной недостаточностью противопоказан (С₁ креатинина менее 30 мл/мин) (см. «Противопоказания»).

Пациентам с умеренно выраженной почечной недостаточностью (С₁ креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), вхо-

дящих в состав препарата Ко-Перинева®; максимальная суточная доза препарата Ко-Перинева® — 1,25 мг/4 мг. Пациентам с С1 креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением функции печени. Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания»). При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции доз не требуется.

Дети и подростки. Препарат Ко-Перинева® не следует применять детям и подросткам до 18 лет, т.к. данные по эффективности и безопасности недостаточны.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. Риск развития гипокалиемии (содержание калия в сыворотке крови менее 3,4 ммоль/л) у пациентов на фоне применения препарата Ко-Перинева® в суточной дозе 0,625 мг/2 мг составляет 2%, 1,25 мг/4 мг — 4% и 2,5 мг/8 мг — 6%.

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — от $< 1/10000$, частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных. В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны органов кроветворения: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия (есть сообщения при применении ингибиторов АПФ). В определенных клинических ситуациях (состояния после транспланта-

ции почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто — парестезии, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто — лабильность настроения, нарушения сна; очень редко — спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто — нарушения зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — аритмии, в т.ч. и брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия, инфаркт миокарда, возможно вторичные, вследствие снижения АД у пациентов группы высокого риска; частота неизвестна — желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом).

Со стороны дыхательной системы: часто — сухой, длительно сохраняющийся на фоне применения ингибиторов АПФ и исчезающий после их отмены кашель; 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, нарушение вкусового восприятия, рвота, диспепсия, диарея; очень редко — панкреатит, ангионевротический отек кишечника, желтуха; частота не установлена — в случае печеночной недостаточности существует вероятность развития печеночной энцефалопатии.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезные высыпания; нечасто — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки полости рта, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница; реакции

повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом; ухудшение течения СКВ; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; единичные случаи реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — мышечные спазмы.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Прочие: часто — астеня; нечасто — повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: редко — гиперкальциемия; частота неизвестна — увеличение QT на ЭКГ; повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови во время приема препарата; повышение активности печеночных ферментов; небольшое повышение концентрации креатинина в плазме крови, обратимое после прекращения терапии, которое чаще развивается на фоне стеноза почечных артерий или стеноза артерии единственной почки, артериальной гипертензии на фоне терапии диуретиками, при почечной недостаточности; гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска; гипохлоремия может привести к компенсаторному метаболическому алкалозу (вероятность и тяжесть эффекта — низкие); гиперкалиемия чаще обратимая; гипонатриемия с гиповолемией, приводящие к снижению ОЦК и ортостатической гипотензии.

По данным клинических исследований, побочные эффекты соответствуют ранее установленному профилю безопасности комбинации периндоприла и индапамида. В редких случаях развивались следующие серьезные нежелательные явления: гиперкалие-

мия, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия и кашель, возможно развитие ангионевротического отека.

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 в плазме крови и риска его токсического действия на фоне приема ингибитора АПФ.

Одновременное применение препарата Ко-Перинева® с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости одновременного применения необходимо тщательно контролировать концентрации лития.

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Баклофен — потенцирование гипотензивного эффекта. Необходим контроль АД, функции почек и при необходимости коррекция дозы гипотензивных средств.

НПВП, в т.ч. высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут). Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) снижает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ, повышает риск развития нарушений функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, повышает содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

Такую комбинацию рекомендуется применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста.

До начала лечения пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости, а также регулярно контролировать функцию почек как в начале терапии, так и в процессе лечения.

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 и ионов натрия в результате действия ГКС).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта препарата Ко-Перинева®.

Периодоприл

Одновременное применение не рекомендуется

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) и **препараты калия:** ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. При совместном применении их с ингибиторами АПФ возможно повышение содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное 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 (описаны для каптоприла и эналаприла) в очень редких случаях может усилить гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины и инсулина у пациентов с сахарным диабетом; при их одновременном применении возмож-

но повышение толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине, 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 периноприла — к выраженному снижению АД.

Индапамид

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Препараты, вызывающие аритмию типа «пируэт»: т.к. существует риск развития гипокалиемии, индапамид следует применять с осторожностью одновременно с лекарственными средствами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как: антиаритмические средства (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофенонами (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманил метилсульфат, эритромицин при в/в применении, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин при в/в применении, метадон, астемизол, терфенадин. Следует

избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами. Необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови 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). Необходимо контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости, его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, 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: функциональная почечная недостаточность на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, при одновременном применении с метформинном повышает 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: у пациентов с гиповолемией на фоне применения диуретических средств существует повышенный риск развития острой почечной недо-

статочности, особенно при применении контрастных веществ, содержащих высокие дозы йода. Перед применением йодсодержащих контрастных средств следует восполнить ОЦК.

Препараты, содержащие соли кальция: при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при отсутствии выраженной потери ионов натрия и дегидратации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тошнота, рвота, мышечные судороги, головкружение, 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 (С_л 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 применяя 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 с 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 гор-

ле, 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, языка 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.

Анафилактические реакции при проведении процедур десенсибилизации. Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических 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 анафилактических реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации. *Анафилактические 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 анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической 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 анафилактические 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 развиваться 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

ву 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 обструкцией 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 развиваться у пациентов после трансплантации почки или у больных, находящихся на гемодиализе.

Гиперкалиемия. Может развиваться 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 аритмий.

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 гиперпаратиреоза. 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.

КОЗААР (COZAAR®)

Лозартан*..... 406

ООО МСД «Фармасьютикалс»
(Россия)



СОСТАВ

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

ядро

активное вещество:

лозартан калия..... 50 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 52,5 мг; лактозы моногидрат — 25,5 мг; крахмал прежелатинизированный — 20,95 мг; магния стеарат — 1,05 мг
оболочка пленочная: гипролоза (с 0,3% кремния диоксида) — 1,8 мг; гипромеллоза — 1,8 мг; титана ди-

К

оксид — 0,9 мг; воск карнаубы — 0,05 мг

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

активное вещество:

лозартан калия 100 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 105 мг; лактозы моногидрат — 51 мг; крахмал прежелатинизированный — 41,9 мг; магния

стеарат — 2,1 мг

оболочка пленочная: гипролоза (с

0,3% кремния диоксида) — 3,6 мг;

гипромеллоза — 3,6 мг; титана ди-

оксид — 1,8 мг; воск карнаубы —

0,05 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 50 мг:* овальные, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на одной стороне, на другой стороне выгравировано — «952».

Таблетки, 100 мг: белые, покрытые пленочной оболочкой, каплевидной формы, на одной стороне выгравировано «960», на другой — гладкие.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипотензивное.*
ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда;
- защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией — замедление прогрессирования почечной недостаточности, проявляющееся снижением частоты гиперкреатининемии; частоты развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей про-

ведения гемодиализа или трансплантации почки и показателей смертности;

- хроническая сердечная недостаточность при неэффективности лечения ингибиторами АПФ или непереносимости ингибиторов АПФ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом (см. «Взаимодействие»);
- тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения);
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; обструктивная гипертензивная кардиомиопатия; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе. Пациентам со сниженным ОЦК (например получающим лечение большими дозами диуретиков) — может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Применение во II и III тримест-*

рах беременности препаратов, воздействующих непосредственно на РААС, может стать причиной серьезных повреждений и даже гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Козаар должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная антигипертензивная терапия.

Терапию препаратом Козаар нельзя начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

Хотя нет опыта применения препарата Козаар у беременных женщин, доклинические исследования на животных показали, что прием препарата Козаар приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во II триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Козаар применяется во II или III триместрах беременности. Применение АРА II во II или III триместрах беременности оказывает токсическое действие на плод (снижение функции почек, развитие олигогидрамниона, замедление ossификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если препарат Козаар применялся во II триместре беременности и позже, рекомендуется проведение УЗИ черепа и функции почек.

Новорожденные, чьи матери принимали препарат Козаар во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости приема препарата для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, вне зависимости от приема пищи.

Препарат Козаар можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами. Для обеспечения необходимого режима дозирования возможен прием препарата Козаар в дозе 50 мг.

Артериальная гипертензия. Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Козаар 1 раз в сутки.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3–6 нед от начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы — 100 мг препарата Козаар 1 раз в сутки. У пациентов со сниженным ОЦК (например при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу лозартана следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (см. «Особые указания»).

Нет необходимости в подборе начальной дозировки у пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе.

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата (см. «Особые указания»).

Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ле-

К

вого желудка. Стандартная начальная доза препарата Козаар составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Козаар до максимальной суточной дозы — 100 мг 1 раз в сутки, с учетом степени снижения АД. *Защита почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и протеинурией.* Стандартная начальная доза препарата Козаар составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется увеличить дозу препарата Козаар до максимальной суточной дозы — 100 мг 1 раз в сутки, с учетом степени снижения АД.

Препарат Козаар может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (диуретики, БКК, α - и β -адреноблокаторы, гипотензивные средства центрального действия для приема внутрь), инсулином и другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкокидазы).

Хроническая сердечная недостаточность. Начальная доза препарата Козаар для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5, 25, 50, 100 мг/сут, до максимальной дозы — 150 мг 1 раз в сутки), в зависимости от индивидуальной переносимости.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В целом препарат Козаар хорошо переносится пациентами с артериальной гипертензией, нежелательные явления носят легкий и преходящий характер и не требуют отмены препарата. Суммарная частота побочных эффектов препарата Козаар сравнима с данным показателем при приеме плацебо. В контролируемых клинических исследованиях препарата у пациентов с артериальной гипертензией единственной нежелательной реакцией, связанной с лечением и наблюдаемой чаще, чем

при приеме плацебо, было головокружение, регистрируемое в группах лечения препаратом Козаар с частотой $\geq 1\%$. Кроме этого, у $\leq 1\%$ пациентов отмечались ортостатические реакции, зависящие от дозы препарата. Редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$ случаев) сообщалось о возникновении кожной сыпи, но частота ее возникновения была меньше, чем при приеме плацебо.

В ходе этих исследований у $\geq 1\%$ пациентов с артериальной гипертензией наблюдались следующие нежелательные явления на фоне приема препарата Козаар ($n=2085$) или плацебо ($n=535$), вне зависимости от их связи с лечением.

Общие: боль в области желудка — 1,7% (плацебо — 1,7%); слабость и повышенная утомляемость — 3,8% (плацебо — 3,9%); боль в груди — 1,1% (плацебо — 2,6%); периферические отеки — 1,7% (плацебо — 1,9%).

Со стороны ССС: ощущение сердцебиения — 1% (плацебо — 0,4%); тахикардия — 1% (плацебо — 1,7%).

Со стороны пищеварительного тракта: диарея — 1,9% (плацебо — 1,9%); диспепсия — 1,1% (плацебо — 1,5%); тошнота — 1,8% (плацебо — 2,8%).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине — 1,6% (плацебо — 1,1%); мышечные спазмы — 1% (плацебо — 1,1%).

Со стороны ЦНС: головокружение — 4,1% (плацебо — 2,4%); головная боль — 14,1% (плацебо — 17,2%); бессонница — 1,1% (плацебо — 0,7%).

Со стороны органов дыхания: кашель — 3,1% (плацебо — 2,6%); отек слизистой носа — 1,3% (плацебо — 1,1%); фарингит — 1,5% (плацебо — 2,6%); синусит — 1% (плацебо — 1,3%); инфекции верхних дыхательных путей — 6,5% (плацебо — 5,6%).

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Козаар в основном хорошо переносится пациентами с артериальной гипертензией и гипертрофией левого

желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, были системное и несистемное головокружение, астения/слабость.

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Козаар в основном хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом типа 2 и протенинурией. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, были головокружение, астения/слабость, выраженное снижение АД и гиперкалиемия.

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат, Козаар в основном хорошо переносится пациентами с ХСН. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были характерными для данной группы пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, были головокружение и выраженное снижение АД.

В клиническом исследовании *HEAAL* (см. «Фармакодинамика») следующие клинически значимые нежелательные реакции, связанные с приемом препарата, наблюдались более часто в группе пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 150 мг, по сравнению с группой пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 50 мг: гиперкалиемия, острое нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, выраженное снижение АД и увеличение концентрации креатинина, мочевины и содержания калия в крови. Данные нежелательные реакции не приводили к значительно более частым отменам терапии у пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 150 мг.

Следующие нежелательные реакции были отмечены в клинической практике в пострегистрационном периоде. *Реакции повышенной чувствительности:* у пациентов, принимавших лозартан, редко наблюдали анафилакти-

ческие реакции, ангионевротический отек с вовлечением гортани и глотки, вызывающие обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых из этих пациентов в анамнезе имелись указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных препаратов, включая ингибиторы АПФ. Редко сообщалось о возникновении васкулита, включая пурпuru Шенлейна-Геноха.

Со стороны пищеварительного тракта: гепатит (редко), нарушение функции печени, рвота.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: ощущение общего дискомфорта.

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения (редко).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия.

Со стороны ЦНС: мигрень, дисгевзия.

Со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция/импотенция.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны кожных покровов: крапивница, кожный зуд, покраснение кожи, фотосенсибилизация.

Лабораторные показатели

При проведении контролируемых клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей редко были связаны с приемом Козаара. У 1,5 % больных отмечалась гиперкалиемия (калий сыворотки крови $>5,5$ мэкв/л).

В исследовании у больных сахарным диабетом типа 2 с протеинурией гиперкалиемия развилась у 9,9% пациентов, получавших Козаар, и у 3,4% пациентов, получавших плацебо (см. «Особые указания», *Нарушение электролитного баланса*). Повышенный уровень АЛТ отмечался в редких случаях и обычно возвращался к норме после отмены терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных препаратов не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлортиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом и эритромицином.

Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных препаратов, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. Клиническое значение данного взаимодействия не установлено.

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после в/в введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь. Флуконазол, ингибитор изофермента P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других ЛС, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Как и при применении других ЛС, влияющих на выведение натрия, ло-

зартан может снижать выведение лития. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

НПВП, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Поэтому антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в т.ч. с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в т.ч. принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы. Поэтому одновременное применение данных препаратов должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в т.ч. развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Козаар и другие ЛС, влияющие на РААС. Препарат Козаар не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Следует избегать одновременного применения препарата Козаар и алискирена у пациентов с почечной недостаточно-

стью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки — выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: симптоматическая терапия. Лозартан и его активный метаболит не удаляются из кровотока с помощью гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Реакции гиперчувствительности. Ангионевротический отек (см. «Побочные действия»).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение ОЦК. У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Козаар или начинать лечение с более низкой дозы препарата Козаар (см. «Способ применения и дозы»).

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с почечной недостаточностью с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией количество случаев развития гиперкалиемии было больше в группе, принимавшей препарат Козаар, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. «Побочные действия», «Лабораторные показатели»).

Во время лечения препаратом Козаар пациенты не должны принимать препараты калия или содержащие калий заменители поваренной соли без

предварительного согласования с врачом.

Аортальный или митральный стенозы, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Как и все препараты, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозами, или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания. Как и все препараты, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Хроническая сердечная недостаточность. Как и при применении других ЛС, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности.

Отсутствует достаточный опыт применения препарата Козаар у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями. Поэтому препарат Козаар следует назначать с осторожностью пациентам данных групп.

Первичный гиперальдостеронизм. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, поэтому применение пре-

парата Козаар не рекомендуется у данной группы пациентов.

Нарушение функции печени. Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с заболеванием печени в анамнезе следует назначать препарат в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения препарата Козаар у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. Фармакодинамика, Фармакокинетика; Противопоказания; Способ применения и дозы).

Нарушение функции почек. Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения могут проходить после прекращения лечения.

Некоторые ЛС, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме препарата Козаар. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии.

Особые группы пациентов

Раса. Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного критерия оценки исследования у пациентов с АГ ($n=9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с ателололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией ле-

вого желудочка (на 13%, $p = 0,021$) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. Более того, пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (т.е. меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

На основании наблюдений, по-видимому, можно сделать вывод, что ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина менее эффективно снижают АД у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас. Данный эффект, возможно, обусловлен высокой распространенностью пациентов со сниженной концентрацией ренина в плазме крови в популяции пациентов негроидной расы с АГ.

Дети и подростки. Эффективность и безопасность применения препарата Козаар у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста. Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Козаар, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. «Побочные действия»).

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 14 табл. в ПВХ/алюминиевом бли-

стере. По 1 или 2 блистера помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. По 7 или 14 табл. в ПВХ/алюминиевом блистере. 1 или 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

КОНКОР® (CONCOR®)

Бисопролол*..... 132

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



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 (E172) — 0,02 мг; титана диоксид (E171) — 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 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 (E172) — 0,12 мг; краситель железа оксид красный (E172) — 0,002 мг; титана диоксид (E171) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиаритмическое, гипотензивное, антиангинальное.

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;
- АВ блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд./мин.);
- выраженная артериальная гипотензия (с АД <100 мм рт. ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и/или ХОБЛ в анамнезе;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитомы (без одновременного применения α -адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: проведение десенбилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет типа I и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, АВ блокада I степени, выраженная почечная недостаточность (С₁ 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 беременности и/или плода принимать альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникнуть 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 рас-

тирая 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 пе-

реносимости, 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 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 (С_л креатинина <20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг; уве-

личение 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 ($\geq 1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$).

Со стороны ЦНС: часто — головкружение*, 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 АВ 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 АВ 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 АВ проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ 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 АВ проводимость и сократительную способность миокарда.

Все показания к применению препарата Конкор®. БКК, производные дигидропиридина (например нифе-

дин, 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 АВ 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 АВ 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 изопrenalин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на β- и α-адренорецепторы (например норэпинеф-

рин, 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 рас-

творов и вазопрессорных препаратов. При AV блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение β -адреномimetиками, 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 вазодилаторов.

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в т.ч. β_2 -адреномimetиков 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 -адреноблокаторы, 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® АМ
(CONCOR® АМ)**

Бисопролол* +

Амлодипин* 132

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

К



активные вещества:

амлодипин (в виде амлодипина безилата) — 5 мг (6,95 мг) и бисопролола фумарат — 5 мг
амлодипин (в виде амлодипина безилата) — 10 мг (13,9 мг) и бисопролола фумарат — 5 мг

амлодипин (в виде амлодипина безилата) — 5 мг (6,95 мг) и бисопролола фумарат — 10 мг
амлодипин (в виде амлодипина безилата) — 10 мг (13,9 мг) и бисопролола фумарат — 10 мг

вспомогательные вещества:
кремния диоксид коллоидный безводный — 1/2/2/2 мг; магния стеарат — 1,5/3/3/3 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 5/10/10/10 мг; МКЦ — 130,55/261,1/263,05/261,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 5 мг+5 мг: белые или почти белые продолговатые, слегка двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне и гравировкой «Е 571» на другой стороне, без запаха.

Таблетки 10 мг+5 мг: белые или почти белые круглые плоские таблетки с

фаской, с риской на одной стороне таблетки и гравировкой «Е 573» на другой стороне, без запаха.

Таблетки 5 мг+10 мг: белые или почти белые овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне таблетки и гравировкой «Е 572» на другой стороне, без запаха.

Таблетки 10 мг+10 мг: белые или почти белые круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне и гравировкой «Е 574» — на другой стороне, без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Амлодипин

- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- острый инфаркт миокарда (в течение первых 28 дней);
- клинически значимый аортальный стеноз.

Бисопролол

- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- АВ блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла (СССУ);
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд./мин);
- тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитомы (без одновременного применения α -адреноблокаторов);

- метаболический ацидоз.

Комбинация амлодитин/бисопролол

- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ;
- выраженная артериальная гипотензия (САД <100 мм рт.ст.);
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: хроническая сердечная недостаточность (в т.ч. неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA); печеночная недостаточность; почечная недостаточность; гипертиреоз; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала; окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз (в т.ч. в анамнезе); голодание (строгая диета); феохромоцитома (при одновременном применении α -адреноблокаторов), бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких; одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия; проведение общей анестезии; пожилой возраст; артериальная гипотензия; сахарный диабет типа 1; аортальный стеноз; митральный стеноз; острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Амлодитин. В экспериментальных исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата не установлены, но применение при беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Отсутствуют данные, свидетельствующие об экскреции амлодипина с грудным молоком. Однако известно, что другие БКК — производные

дигидропиридина — экскретируются с грудным молоком. В связи с чем, при необходимости назначения амлодипина в период лактации, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Бисопролол. Применение бисопролола при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. β -адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут влиять на развитие плода. Необходимо отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка и в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода — применять 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 его прием не рекомендуется женщинам в период кормления грудью. Если прием бисопролола в период лактации необ-

К





ходим, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая.

Рекомендуемая суточная доза — 1 табл. определенной дозировки в день. Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач в ходе назначения монокомпонентных препаратов, содержащих активные ингредиенты, входящие в состав препарата Конкор® АМ. *Продолжительность лечения.* Лечение препаратом Конкор® АМ обычно является долговременной терапией.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Специальный режим дозирования для данной группы пациентов не определен, однако препарат в этом случае должен назначаться с осторожностью. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (С1 креатинина <20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы.

Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности.

Лечение не следует прекращать резко, т.к. это может привести к временному ухудшению клинического состояния. Особенно лечение не следует резко прекращать у пациентов с ИБС. Рекомендуется постепенное снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные побочные реакции, наблюдаемые при использовании активных ингредиентов раздельно, представлены в соответствии со следующими критериями группировки по частоте: очень часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ — $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$ — $< 1/100$; редко $\geq 1/10000$ — $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$; частота неизвестна — оценка на основании имеющихся данных не может быть проведена.

Амлодипин

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко — гипергликемия.

Нарушения психики: нечасто — бессонница, изменение настроения (в т.ч. тревога), депрессия; редко — спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, сонливость (особенно в начале лечения); нечасто — обморок, гипестезия, парестезия, дисгевзия, тремор; очень редко — гипертония, периферическая нейропатия.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрения (в т.ч. диплопия).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — шум в ушах.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, боль в животе; нечасто — рвота, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея), диспепсия; очень редко — гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит*, желтуха*.

Со стороны сердца: часто — ощущение сердцебиения; очень редко — инфаркт миокарда, аритмия (брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий).

Со стороны сосудов: часто — приливы крови к лицу; нечасто — выраженное снижение АД; очень редко — васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка, ринит; очень редко — кашель.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — поллакиурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения вместе введения: часто — периферические отеки, повышенная утомляемость; нечасто — боль в груди, астенция, боль, общее недомогание.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — отеки лодыжек; нечасто — артралгия, миалгия, судороги мышц, боль в спине.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто — алоpecia, пурпура,

изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема; очень редко — ангионевротический отек, многоформная экссудативная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — увеличение массы тела, снижение массы тела; очень редко — увеличение активности печеночных ферментов*.

Биспролол

Со стороны обмена веществ и питания: редко — повышение концентрации триглицеридов.

Нарушения психики: нечасто — депрессия; редко — галлюцинации, ночные кошмары.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль**, головокружение**, нечасто — бессонница; редко — обморок.

Со стороны органа зрения: редко — уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко — конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — нарушения слуха.

Со стороны сердца: нечасто — нарушение АВ проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН.

Со стороны сосудов: часто — ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД; 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 ЖКТ: часто — тошнота, рвота, диарея, запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны половых органов и молочной железы: редко — импотенция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — усталость**;
нечасто — истощение**.

Лабораторные и инструментальные данные: редко — повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в крови.

*В большинстве случаев с холестазом.

** 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. Амлодипин

Одновременное применение амлодипина с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами, нитратами длительного действия, сублингвальными препаратами нитроглицерина, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь считается безопасным.

Ингибиторы СYP3A4. Следует применять с осторожностью амлодипин одновременно с ингибиторами СYP3A4. Хотя о неблагоприятных явлениях, относящихся к такому взаимодействию, не сообщалось.

Индукторы СYP3A4. Одновременное применение с индукторами СYP3A4 (в т.ч. рифампицин, зверобой продырявленный) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Следует применять с осторожностью амлодипин одновременно с индукторами СYP3A4.

Грейпфрутовый сок, циметидин, алюминий/магний (в составе антацидов) и силденафил не влияют на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин может усиливать антигипертензивный эффект других гипотензивных средств. Амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этанола (напитки, содержащие алкоголь), варфарина или циклоsporина. Амлодипин не оказывает эффекта на лабораторные показатели.

Бисопролол

Не рекомендуемые комбинации БКК типа верапамила и в меньшей степени дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда, выраженному снижению АД и нарушению АВ проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β -адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ блокаде.

Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) при одновременном применении с бисопрололом 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 осторожности. БКК — производные дигидропиридина (например нифедипин) 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 I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и сократительную способность миокарда.

Антиаритмические средства III класса (например амиодарон) могут усиливать нарушение АВ проводимости. Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Действие β -адреноблокаторов для местного применения (например глазные капли для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии (в частности тахикардия) могут маскироваться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β -адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии могут ослаблять рефлекторную тахикардию и увеличивать риск развития артериальной гипотензии (см. «Особые указания»). Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса и развитию брадикардии.

НПВС могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение бисопролола 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.

Гипотензивные средства, так же как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например

трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола.

Комбинации, которые необходимо учитывать. Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы MAO (за исключением ингибиторов MAO B) могут усиливать антигипертензивный эффект β -адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

Рифамицин немного укорачивает $T_{1/2}$ бисопролола. Как правило, коррекция дозы не требуется.

Производные эрготамина при одновременном применении с бисопрололом увеличивают риск развития нарушения периферического кровообращения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Амлодитин

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, поддержание функции ССС, контроль показателей функции сердца и легких, возвышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза. Интенсивная симптоматическая терапия. Для восстановления тонуса сосудов — назначение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов — в/в введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

Бисопролол

Симптомы: АВ блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувств-

вительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов, и, вероятно, 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, 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. Также может быть показано в/в введение глюкагона.

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 вазодилаторов.

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в т.ч. β_2 -адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы). Бисопролол практически не поддается диализу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Амлодипин

Пациентам с сердечной недостаточностью следует принимать амлодипин с осторожностью. У пациентов с сердечной недостаточностью III–IV стадии по классификации NYHA амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН.

Бисопролол

Прекращение лечения бисопрололом не должно быть внезапным, особенно

у пациентов с ИБС, если только нет четких показаний к отмене препарата. Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению кардиальной патологии. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией, в сочетании с сердечной недостаточностью. Как и в случае с другими β -адреноблокаторами, бисопролол может вызывать повышение чувствительности к аллергенам и усиление анафилактических реакций, поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном проводимой десенсибилизирующей терапии. Применение адреналина не всегда может дать ожидаемый терапевтический эффект.

При применении бисопролола, симптомы гипертиреоза могут маскироваться.

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады α -адренорецепторов.

Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом β -адреноблокаторов. Если необходимо отменить β -адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 ч до анестезии.

При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы β_2 -адреномиметиков.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность в управлении транспортными средствами и работе с технически сложными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 5 + 5 мг; 10 + 5 мг; 5 + 10 мг; 10 + 10 мг. По 7

или 10 табл. в блистерах из комбинированной пленки cold (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)/алюминиевой фольги. 4 или 8 блистеров по 7 табл.; или 3 или 9 блистеров по 10 табл. упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

**КОНКОР® КОР
(CONCOR® COR)**

Бисопролол* 132

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



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; крос-

повидон — 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 (E171) — 1,22 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые сердцевидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое.

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;
- АВ блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового 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, стенокар-

К

дия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет типа I и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, АВ блокада I степени, почечная недостаточность (С1 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 ($\geq 1/10$); 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 CCC: очень часто — брадикардия; часто — усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД; нечасто — нарушение АВ 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 АВ 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 АВ проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ 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 од-

новременном 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 АВ 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 АВ 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 усили-

вать 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 — АВ 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 АВ блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение β -адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости — постанавка искусственного водителя ритма.

При обострении течения ХСН: в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилаторов.

При бронхоспазме: назначение бронходилаторов, 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;
- АВ 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 од-

новременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы β_2 -адреномиметиков.

Аллергические реакции: β -адреноблокаторы, 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 (феохромоцитомой) 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* 121

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



табл. п.п.о. 100 мг + 75 мг, уп. контурн. яч. 7, пач. картон. 2, 4
Коплавикс®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

клопидогрела гидро-
сульфат в форме П 97,875 мг
(в пересчете на клопидогрел —
75 мг)
ацетилсалициловая ки-
слота 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 (E171); триацетин; краситель железа оксид красный (E172) — 20 мг; воск карнаубский — следы

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные двояковыпуклые светло-розового цвета, с гравировкой C75 на одной стороне и A100 на другой стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегационное.

ПОКАЗАНИЯ. Этот комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (см. «Способ применения и дозы»).

Предотвращение атеротромботических осложнений:

- 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;
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболиза.

Предотвращение атеротромботических и тромбоземболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательная аритмия):

- у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательная аритмия), которые имеют как минимум 1 фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения.

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;
- бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других НПВС; сочетание бронхиальной астмы, ринита, рецидивирующего, полипоза носа и околоносовых пазух — из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты;
- редкие наследственные нарушения переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

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. «Особые указания»); заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных); одновременное при-

К

менение других НПВС, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2; одновременное применение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и тромболитических средств (см. «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 активного метаболитом клопидогрела и у них менее выражено антиагрегационное действие препарата, кроме этого у них может наблюдаться большая частота сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19); одновременное применение метотрексата в дозе менее 15 мг в неделю; одновременное применение метотрексата в дозе более 20 мг в неделю (см. «Взаимодействие»).

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 не прямых 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. *Внутри. 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 ацетилсалициловой кислоты — 1,6%.

У больных, получавших клопидогрел, и у больных, получавших ацетил-

салициловую 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 комбинации 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, остававшихся 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 кровоте-

ний 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 ($<0,45 \cdot 10^9/\text{л}$) 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 ($<80 \cdot 10^9/\text{л}$) 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 рет-

роперитонеальных. 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 (ТПП) (1:200000 пролеченных больных), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов

$<30 \cdot 10^9/\text{л}$), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения) (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, крапивница, анафилактические 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: гломеруллопатия (обусловленная клопидогрелом), острая почечная недостаточность (особенно у пациентов с уже имевшимися почечной 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 комбинация может увеличить интенсивность кровотечений (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы гликопротеина Пб/ПгА: применение ингибиторов гликопротеина Пб/ПгА 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 ге-

парина 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 P450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых ЛС, например фенитоина, толбутамида и некоторых НПВС, которые метаболизируются с помощью

изофермента CYP2C9 семейства цитохрома P450.

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» кальцевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэpileптические средства, гормонозаместительные средства и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa*.

В клинических исследованиях по применению клопидогрела + ацетилсалициловой кислоты 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. Антитокс 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 выведения 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 тромбо-

цитов 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 флотирующей тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией или другими показаниями к назначению антикоагулянтов непрямого действия), совместное применение Коплавикс® 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 большую 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 потенциа-

льно 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* 235

Les Laboratoires Servier (Франция)



табл. п.п.о. 5 мг, бл. 14,
пач. картон. 4
Кораксан®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5

мг. 1 табл.

активное вещество:

ивабрадина гидрохлорид 5,39 мг
(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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное, противоишемическое.

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;
- нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции;



- нестабильная стенокардия;
- АВ блокада III степени;
- одновременное применение с сильными 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 (С_к креатинина <15 мл/мин); врожденное

удлинение интервала QT (см. «Взаимодействие»); одновременный прием ЛС, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов и индукторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; АВ блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (*retinitis pigmentosa*); артериальная гипотензия; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, одновременное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, одновременное применение с некалийсберегающими диуретиками (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 С1 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 С1 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.

Перечень нежелательных явлений

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); неутонченной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органов чувств: 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; нечасто — вертиго.

Со стороны CCC: 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); АВ блокада I степени; желудочковая экстрасистолия; нечасто — ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, кратковременное повышение АД, выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией; очень редко — фибрилляция предсер-

К

дий, АВ блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.

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; неутонченной частоты — обморок, возможно связанный с брадикардией.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — спазмы мышц.

Лабораторные и инструментальные показатели: нечасто — гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны кожных покровов и подочно-жировой клетчатки: неутонченной частоты — кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница.

Общие расстройства и симптомы: неутонченной частоты — астеня; 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, ибуптид, 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 контроли-

ровать показатели ЭКГ (см. «Особые указания»).

Сопутствующее применение с осноружностью. Некалийсберегающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

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 (сильные, 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 повышают, 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 сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоканазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы

(нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. «Противопоказания»). Сильные ингибиторы изофермента СYP3A4 — 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 СYP3A4. Одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средства, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением АУС ивабрадина в 2–3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин.

Данное применение не рекомендует-ся (см. «Особые указания»).

Сочетания ЛС, требующие осторожности. Умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (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 СYP3A4, 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 АУС 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 фармако-

динамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих ЛС: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например силденафил), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например симвастатин), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), 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 привести к выраженной и продолжительной брадикардии (см. «Побочные действия»).

К

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 тахикардии (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. Риск развития фибрилляции предсердий может быть выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем.

Применение у пациентов с брадикардией

Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое состав-

ляет менее 60 уд./мин (см. «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у пациента 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 БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, не рекомендовано (см. «Противопоказания» — *С осторожностью*, «Взаимодействие»). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. «Фармакодинамика»).

Хроническая сердечная недостаточность

Перед решением вопроса о применении препарата Кораксан® течение сердечной недостаточности должно быть стабильным (или «Следует рассматривать вопрос о назначении препарата Кораксан® только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью»). Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных по применению данных у данной группы пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перене-

сенного 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 (с АД <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 плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 ч до ее проведения.

Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациентов, 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»).

Снижение ЧСС вследствие приема препарата Кораксан® может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется переход на другой лекарственный препарат для контроля АД

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших Кораксан® (7,1%), в сравнении с группой плацебо (6,1%). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность препарата Кораксан®. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. «Побочные действия»).

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 (С1 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

Специальное исследование по оценке влияния препарата Кораксан® на способность управлять автомобилем было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять автомобилем не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде встречались случаи ухудшения способности управлять автотранспортом из-за симптомов, связанных с нарушением зрения. Кораксан® может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии (см. «Побочные действия»). Возможное возникновение подобного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно 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.

КОРДАРОН® (CORDARONE®)

Амиодарон* 60

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

СОСТАВ

Таблетки делимые. 1 табл.
амиодарона гидрохлорид. 200 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; повидон K90F; кремния диоксид коллоидный безводный

Раствор для внутривенного введения 3 мл
амиодарона гидрохлорид . . . 150 мг
вспомогательные вещества (на ампулу): бензиловый спирт — 60 мг; полисорбат 80 — 300 мг; вода для инъекций — до 3 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, с линией разлома с одной стороны и с фаской с двух сторон. Имеется гравировка: символ в виде сердца над линией разлома и 200 под линией разлома и скос от краев к линии разлома. *Раствор:* прозрачный раствор светло-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиаритмическое.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки*

Профилактика рецидивов:

- угрожающих жизни желудочковых аритмий, включая желудочковую



табл. 200 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Кордарон®

тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле);

- наджелудочковых пароксизмальных тахикардий: документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с органическими заболеваниями сердца; документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению; документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий.
- профилактика внезапной аритмической смерти у больных группы высокого риска: после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющих более 10 желудочковых экстрасистол в 1 ч, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию выброса левого желудочка (менее 40%).
- лечение нарушений ритма у пациентов с ИБС и/или нарушениями функции левого желудочка.

Инъекционная форма Кордарон®

- купирование приступов желудочковой пароксизмальной тахикардии; наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращений желудочков, в особенности на фоне синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта; купирование пароксизмальной и устойчивой формы мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий;

- кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для обеих лекарственных форм*

- повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата;
- синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма (опасность «остановки» синусового узла).
- АВ блокада II–III степени, двух- и трехпучковые блокады при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);
- гипокалиемия, гипомagneмия;
- сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая желудочковую «пируэтную» тахикардию (см. «Взаимодействие»):
 - антиаритмические средства: IA класса (хинидин, гидрохинидин, диэтилпирамид прокаиnamид); антиаритмические средства III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол;
 - другие (не антиаритмические) препараты, такие как бепридил; винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; макролидные антибиотики (в частности эритромицин при внутривенном введении, спирамицин); азолы; противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат;

мизоластин; астемизол, терфенадин; фторхинолоны.

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.
- дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз).
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Для таблеток дополнительно: интерстициальная болезнь легких.

Для инъекционной формы дополнительно:

- нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора) — в этих случаях амиодарон в/в может быть использован в специализированных отделениях под прикрытием искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);
- выраженная артериальная гипотензия, коллапс, кардиогенный шок;
- в/в струйное введение противопоказано в случае артериальной гипотонии, тяжелой дыхательной недостаточности, кардиомиопатии или сердечной недостаточности (возможно утяжеление этих состояний).

Все перечисленные выше противопоказания не относятся к использованию Кордарона® при проведении кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии.

С осторожностью применять при артериальной гипотензии, декомпенсированной или тяжелой хронической (III–IV ФК по классификации NYHA) сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхальной астме, тяжелой дыхательной недостаточности, у пациентов пожилого возраста (высокий риск раз-

вития выраженной брадикардии), при АВ блокаде I степени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность

Доступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в первом триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности, то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных симптомов гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.

Ввиду воздействия препарата на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, за исключением особых случаев когда ожидаемая польза превышает риск (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

Период лактации

Амиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому он противопоказан в период кормления грудью (поэтому в этот период препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Таблетки.

Внутрь, до еды, запивая достаточным количеством воды. Препарат следует принимать только по назначению врача!

Нагрузочная («насыщающая») доза: могут быть использованы различные схемы насыщения.

В стационаре: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600–800 мг (до максимальной 1200 мг) в сутки до достижения сум-

марной дозы 10 г (обычно в течение 5–8 дней).

Амбулаторно: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 10–14 дней).

Поддерживающая доза: может варьировать у разных больных от 100 до 400 мг/сут. Следует применять минимальную эффективную дозу в соответствии с индивидуальным терапевтическим результатом.

Так как Кордарон® имеет очень большой период полувыведения, его можно принимать через день или делать перерывы в его приеме 2 дня в неделю. Средняя терапевтическая разовая доза — 200 мг. Средняя терапевтическая суточная доза — 400 мг. Максимальная разовая доза — 400 мг. Максимальная суточная доза — 1200 мг.

Раствор для инъекций.

В/в введение: Кордарон® (инъекционная форма) предназначен для применения в тех случаях, когда требуется быстрое достижение антиаритмического эффекта, или если невозможно применение препарата внутрь.

За исключением неотложных клинических ситуаций препарат должен использоваться только в стационаре в блоке интенсивной терапии под постоянным контролем ЭКГ и АД!

При в/в введении препарат Кордарон® нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует вводить другие препараты в одну и ту же линию инфузионной системы, что и препарат Кордарон®. Применять только в разведенном виде. Для разведения препарата Кордарон® следует использовать только 5% раствор декстрозы (глюкозы). В связи с особенностями лекарственной формы препарата не рекомендуется использовать концентрации инфузионного раствора меньше получаемых при разведении 2 ампул в 500 мл 5% декстрозы (глюкозы).

Во избежание реакций в месте введения амиодарон должен вводиться че-

рез центральный венозный катетер, за исключением случаев кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к кардиоверсии, когда, при отсутствии центрального венозного доступа, для введения препарата могут быть использованы периферические вены (самая крупная периферическая вена с максимальным кровотоком) (см. «Особые указания»).

Тяжелые нарушения сердечного ритма, в случаях, когда невозможен прием препарата внутрь (за исключением случаев кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии).

Внутривенное капельное введение через центральный венозный катетер

Обычно нагрузочная доза составляет 5 мг/кг в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводится по возможности с использованием электронной помпы в течение 20–120 мин. Она может вводиться повторно 2–3 раза в течение 24 ч. Скорость введения препарата корректируется в зависимости от клинического эффекта. Терапевтическое действие появляется в течение первых минут введения и постепенно уменьшается после прекращения инфузии, поэтому при необходимости продолжения лечения инъекционным Кордароном® рекомендуется переходить на постоянное внутривенное капельное введение препарата.

Поддерживающие дозы: 10–20 мг/кг/сут (обычно — 600–800 мг, но могут быть увеличены до 1200 мг/сут) в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) и течение нескольких дней. С первого дня инфузии следует начинать постепенный переход на прием Кордарона® внутрь (3 табл. по 200 мг в сутки). Доза может быть увеличена до 4 или даже 5 табл. по 200 мг в сутки.

Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии

К

Внутривенное струйное введение (см. «Особые указания»)

Первая доза составляет 300 мг (или 5 мг/кг) кордарона, после разведения в 20 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводится внутривенно (струйно).

Если фибрилляция не купируется, то возможно дополнительное внутривенное струйное введение Кордарона® в дозе 150 мг (или 2,5 мг/кг).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов была определена следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$; часто — $\geq 1\%$, $< 10\%$; нечасто — $\geq 0,1\%$, $< 1\%$; редко — $\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$ и очень редко, включая отдельные сообщения — $< 0,01\%$, частота не известна (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Таблетки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — умеренная брадикардия, выраженность которой зависит от дозы препарата. Нечасто — нарушения проводимости (синоатриальная блокада, АВ блокада различных степеней); аритмогенное действие (имеются сообщения о возникновении новых аритмий или усугублении существующих, в некоторых случаях с последующей остановкой сердца). В свете имеющихся данных невозможно определить, является ли это следствием применения препарата, или связано с тяжестью поражения сердца, или является следствием неэффективности лечения. Эти эффекты наблюдаются в основном в случаях применения Кордарона® совместно с ЛС, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца (интервал QT) или при нарушениях электролитного баланса (см. «Взаимодействие»). Очень редко — выраженная брадикардия или, в исключительных случаях, остановка синусового узла, которые отмечались у некоторых больных (пациенты с дисфункцией синусового узла и пациен-

ты пожилого возраста). Частота не известна — прогрессирование хронической сердечной недостаточности (при длительном применении).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, снижение аппетита, притупление или потеря вкусовых ощущений, ощущение тяжести в эпигастрии, особенно в начале лечения; проходящие после уменьшения дозы; изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (1,5–3-кратное превышение нормальных значений) и снижающееся при уменьшении дозы или даже спонтанно. Часто — острое поражение печени с повышением трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда фатальной (см. «Особые указания»). Очень редко — хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз) иногда фатальные. Даже при умеренном повышении активности трансаминаз в крови, наблюдающемся после лечения, продолжавшегося свыше 6 мес, следует подозревать хроническое поражение печени.

Со стороны дыхательной системы: часто — сообщалось о случаях развития интерстициального или альвеолярного пневмонита и облитерирующего бронхолита с пневмонией, иногда заканчивающихся летальным исходом. Отмечено несколько случаев плеврита. Эти изменения могут привести к развитию легочного фиброза, однако они, в основном, обратимы при ранней отмене амиодарона с назначением кортикостероидов или без их назначения. Клинические проявления обычно исчезают в течение 3–4 нед. Восстановление рентгенологической картины и функции легких происходит более медленно (несколько месяцев). Появление у пациента, получающего амиодарон, выраженной одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния (повышен-

ной утомляемостью, снижением массы тела, повышением температуры тела) требует проведения рентгенографии грудной клетки и, при необходимости, отмены препарата. Очень редко — бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой; острый респираторный дистресс-синдром, иногда с летальным исходом и иногда непосредственно после хирургических вмешательств (предполагается возможность взаимодействия с высокими дозами кислорода) (см. «Особые указания»). Частота не известна — легочное кровоотечение.

Со стороны органов чувств: очень часто — микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они обычно ограничены областью зрачка и не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата. Иногда они могут вызывать нарушения зрения в виде появления цветного ореола или нечеткости контуров при ярком освещении. Очень редко — были описаны несколько случаев неврита зрительного нерва/зрительной нейропатии. Их связь с амиодароном к настоящему времени не установлена. Однако, поскольку неврит зрительного нерва может приводить к слепоте, при появлении нечеткости зрения или снижения остроты зрения на фоне приема Кордарон®, рекомендуется провести полное офтальмологическое обследование, включая фундоскопию, и в случае выявления неврита зрительного нерва прекратить прием амиодарона.

Эндокринные нарушения: часто — гипотиреоз с его классическими проявлениями: увеличением массы тела, зябкостью, апатией, сниженной активностью, сонливостью, чрезмерной по сравнению с ожидаемым действием амиодарона брадикардией. Диагноз подтверждается выявлением повышенного уровня ТТГ сыворотки крови. Нормализация функции щи-

товидной железы обычно наблюдается в течение 1–3 мес после прекращения лечения. В ситуациях, связанных с опасностью для жизни, лечение амиодароном может быть продолжено, с одновременным дополнительным назначением L-тироксина под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови. Гипертиреоз, появление которого возможно во время лечения и после него (были описаны случаи гипертиреоза, развившегося через несколько месяцев после отмены амиодарона). Гипертиреоз протекает более скрытно с небольшим количеством симптомов: незначительная необъяснимая потеря массы тела, уменьшение антиаритмической и/или антиангинальной эффективности; психические расстройства у пациентов пожилого возраста или даже явления тиреотоксикоза. Диагноз подтверждается выявлением сниженного уровня ТТГ сыворотки крови (сверхчувствительный критерий). При выявлении гипертиреоза амиодарон должен быть отменен. Нормализация функции щитовидной железы обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены препарата. При этом клиническая симптоматика нормализуется раньше (через 3–4 нед), чем происходит нормализация уровня гормонов щитовидной железы. Тяжелые случаи могут приводить к летальному исходу, поэтому в таких случаях требуется неотложное врачебное вмешательство. Лечение в каждом отдельном случае подбирается индивидуально. Если состояние больного ухудшается, как из-за самого тиреотоксикоза, так и в связи с опасным дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, рекомендуется незамедлительно начать лечение кортикостероидами (1 мг/кг), продолжая его достаточно долго (3 мес), вместо применения синтетических антигипертиреоидных препаратов, которые не всегда могут быть эффективными в

этом случае. Очень редко — синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Со стороны кожных покровов: очень часто — фотосенсибилизация. Часто — в случае продолжительного применения препарата в высоких суточных дозах может наблюдаться сероватая или голубоватая пигментация кожи; после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает. Очень редко — в ходе лучевой терапии могут встречаться случаи эритемы, есть сообщения о кожной сыпи, обычно малоспецифичной, отдельные случаи эксфолиативного дерматита (связь с препаратом не установлена); алопеция.

Со стороны ЦНС: часто — тремор или другие экстрапирамидные симптомы; нарушения сна, в т.ч. кошмарные сновидения. Редко — сенсорные, моторные и смешанные периферические нейропатии и/или миопатия, обычно обратимые после отмены препарата. Очень редко — мозжечковая атаксия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль. *Прочие:* очень редко — васкулит, эпидидимит, несколько случаев импотенции (связь с препаратом не установлена), тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Раствор для инъекций

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — брадикардия (обычно умеренное урежение ЧСС); снижение АД, обычно умеренное и преходящее. Случаи выраженной артериальной гипотензии или коллапса наблюдались при передозировке или слишком быстром введении препарата. Очень редко — проаритмогенное действие (имеются сообщения о возникновении новых аритмий и в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», или усугублении существующих — в некоторых случаях с последующей остановкой сердца). Эти эффекты наблюдаются в

основном в случаях применения Кордарона® совместно с ЛС, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца (интервал QT_c) или при нарушениях электролитного баланса (см. «Взаимодействие»). В свете имеющихся данных невозможно определить, вызвано ли возникновение этих нарушений ритма Кордароном®, или связано с тяжестью кардиальной патологии, или является следствием неэффективности лечения. Выраженная брадикардия или в исключительных случаях, остановка синусового узла, которые отмечались у некоторых больных (пациенты с дисфункцией синусового узла и пациенты пожилого возраста), приливы крови к коже лица, прогрессирование сердечной недостаточности (возможно при внутривенном струйном введении). *Со стороны дыхательной системы:* очень редко — кашель, одышка, интерстициальный пневмонит; бронхоспазм и/или апноэ у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой; острый респираторный дистресс-синдром, иногда с летальным исходом и иногда непосредственно после хирургических вмешательств (предполагается возможность взаимодействия с высокими концентрациями кислорода) (см. «Особые указания»).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота. Очень редко — изолированное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (1,5–3-кратное превышение нормальных значений) и снижающееся при уменьшении дозы или даже спонтанно. Острое поражение печени (в течение 24 ч после введения амиодарона) с повышением трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда фатальной (см. «Особые указания»). *Со стороны кожных покровов:* очень редко — чувство жара, повышенное потоотделение.

Со стороны ЦНС: очень редко — доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко — анафилактический шок. Неизвестная частота — ангионевротический отек.

Реакции в месте введения: часто — воспалительные реакции, такие как поверхностный флебит, при введении непосредственно в периферическую вену. Реакции в месте введения, такие как: боль, эритема, отек, некроз, трансудация, инфильтрация, воспаление, уплотнение, тромбоз флебита, флебит, целлюлит, инфекция, пигментация.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Препараты, способные вызывать двунаправленную желудочковую «пируэтную» тахикардию или увеличивать продолжительность интервала QT*

Препараты, способные вызывать желудочковую «пируэтную» тахикардию. Комбинированная терапия препаратами, которые могут вызывать желудочковую «пируэтную» тахикардию противопоказана, так как увеличивается риск развития потенциально летальной желудочковой «пируэтной» тахикардии.

Антиаритмические препараты: IA класса (хинин, гидрохинидин, диэтипирамид, прокаинамид), соталол, бепридил.

Другие (не антиаритмические) препараты: винкамин; некоторые нейролептики — фенотиазины (хлорпромазин, диазепам, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тианеприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (эритромицин при в/в введении, спирамицин); азолы; противомышьяриные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лу-

мефантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол; терфенадин.

Препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT. Совместный прием амиодарона с препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможность возрастания риска развития желудочковой «пируэтной» тахикардии). При применении таких комбинаций необходим постоянный контроль ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), содержания калия и магния в крови. У пациентов, принимающих амиодарон, следует избегать применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин.

Препараты, уменьшающие ЧСС или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Комбинированная терапия с этими препаратами не рекомендуется.

Бета-адреноблокаторы, БКК, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), могут вызывать нарушения автоматизма (развитие чрезмерной брадикардии) и проводимости.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Нерекомендованные комбинации. Со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, способные вызывать гипокалиемию, которая увеличивает риск развития желудочковой «пируэтной» тахикардии. При сочетании с амиодароном следует применять слабительные других групп.

Комбинации, требующие осторожности при применении. С диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или комбинациях с другими препаратами); системными кортикостероидами (ГКС, минералокортикостероидами), тетракозактидом; амфотерицином В (в/в введение).

Необходимо предотвращать развитие гипогликемии, а в случае ее возникновения восстанавливать до нормального уровня содержание калия в крови, контролировать концентрацию электролитов в крови и ЭКГ (на предмет возможного удлинения интервала QT), в случае возникновения желудочковой «пируэтной» тахикардии не следует применять антиаритмические препараты (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно в/в введение солей магния).

Препараты для ингаляционного наркоза

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, получающих амиодарон, при получении ими общего наркоза: брадикардии (резистентной к введению атропина), артериальной гипотензии, нарушении проводимости, снижении сердечного выброса.

Наблюдались очень редкие случаи тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы, иногда фатальных — острый дыхательный дистресс синдром взрослых, который развивался непосредственно после хирургического вмешательства, возникновение которого связывается с высокими концентрациями кислорода.

Препараты, урежающие сердечный ритм

Клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенона хлорид, пиридоستيмина бромид, неостигмина бромид), пилокарпин — риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при пероральном приеме очень больших доз описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной тахикардии типа «пируэт» и поражения печени. Возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, усиление

уже имевшейся сердечной недостаточности.

Лечение: симптоматическое (промывание желудка, назначение активированного угля (если препарат принят недавно), в остальных случаях проводят симптоматическую терапию: при брадикардии — бета-адреностимуляторы или установка кардиостимулятора, при тахикардии типа «пируэт» — в/в введение солей магния или кардиостимуляция. Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются при гемодиализе. Специфического антидота нет. Информации по передозировке амиодарона для в/в введения нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Таблетки*

Так как побочные эффекты амиодарона являются дозозависимыми, следует проводить лечение пациентов минимальными эффективными дозами, чтобы минимизировать возможность их возникновения.

Больных следует предупредить о том, чтобы они во время лечения избегали воздействия прямых солнечных лучей или принимали защитные меры (например применение солнцезащитного крема, ношение соответствующей одежды).

Мониторинг лечения

Перед началом приема амиодарона рекомендуется провести исследование ЭКГ и определение уровня калия в крови. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения амиодарона. Во время лечения необходимо регулярно контролировать ЭКГ (каждые 3 мес), уровень трансаминаз и другие показатели функции печени.

Кроме этого, в связи с тем, что амиодарон может вызывать гипотиреоз или гипертиреоз, особенно у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, перед приемом амиодарона следует провести клиническое и лабораторное (ТТГ) обследование на предмет выявления нарушений функции и заболеваний щито-

видной железы. Во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его прекращения следует регулярно обследовать пациента на предмет выявления клинических или лабораторных признаков изменения функции щитовидной железы. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы необходимо провести определение уровня ТТГ в сыворотке крови.

Вне зависимости от наличия или отсутствия во время лечения амиодароном легочной симптоматики рекомендуется каждые 6 мес проводить рентгенологическое исследование легких и легочные функциональные пробы. У пациентов, длительно получающих лечение по поводу нарушений ритма сообщалось о случаях увеличения частоты фибрилляции желудочков и/или увеличения порога срабатывания кардиостимулятора или имплантированного дефибриллятора, что может снижать их эффективность. Поэтому перед началом или во время лечения амиодароном следует регулярно проверять правильность функционирования этих устройств.

Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и в сопровождении ухудшения общего состояния, должно указывать на возможность легочной токсичности, такой как интерстициальная пневмония, подозрение на развитие которой требует проведения рентгенологического исследования легких и легочных функциональных проб.

Вследствие удлинения периода реполяризации желудочков сердца, фармакологическое действие Кордарона® вызывает определенные изменения ЭКГ: удлинение интервала QT, QT_c (корригированного), возможно появление волн U. Допустимо увеличение интервала QT_c не более 450 мс или не более чем на 25% от первоначальной величины. Эти изменения не являются проявлением токсического действия препарата, однако требуют

контроля для коррекции дозы и оценки возможного проаритмогенного действия Кордарона®.

При развитии AV блокады II и III степени, синоатриальной блокады или двухпучковой внутрижелудочковой блокады, лечение должно быть прекращено. При возникновении AV блокады I степени следует усилить наблюдение.

Хотя отмечалось возникновение аритмии или утяжеление имеющихся нарушений ритма, следует отметить, что проаритмогенный эффект амиодарона слабый и обычно проявляется в комбинации с некоторыми ЛС или при нарушениях электролитного баланса.

При расплывчатом зрении или снижении остроты зрения необходимо провести офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна. При развитии нейтропатии или неврита зрительного нерва, вызванных амиодароном, препарат необходимо отменить из-за опасности развития слепоты.

Поскольку Кордарон® содержит йод, его прием может искажать результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы, однако не влияет на достоверность определения содержания T₃, T₄ и ТТГ в плазме крови. Перед хирургическим вмешательством следует поставить в известность врача-анестезиолога о том, что больной получает Кордарон®.

Продолжительное лечение Кордароном® может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. В особенности это относится к его брадикардическим и гипотензивным эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Кроме того, у больных, получавших Кордарон® в редких случаях непосредственно после хирургического вмешательства отмечали острый респираторный дистресс-синдром. При искусственной вентиляции легких таким больным требуется тщательный контроль.

Раствор для инъекций

В/в струйное введение обычно не рекомендуется из-за гемодинамического риска (резкое снижение АД, коллапс); предпочтительным является инфузионное введение препарата, если только это возможно.

В/в струйное введение должно проводиться только в неотложных случаях при неэффективности других видов лечения и только в отделении интенсивной терапии под постоянным мониторингом ЭКГ, АД. Доза составляет 5 мг/кг. За исключением случаев кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к дефибрилляции, в/в струйное введение амиодарона должно проводиться в течение не менее 3 мин. Повторное введение амиодарона не должно проводиться ранее чем через 15 мин после первой инъекции, даже если при первой инъекции вводилась содержимое только одной ампулы (возможность развития необратимого коллапса).

Если есть необходимость в продолжении введения амиодарона, он должен вводиться в виде инфузии.

Для того, чтобы избежать возникновения реакций в месте введения (см. «Побочное действие») инъекционную форму Кордарона® рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Только в случае кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии, при отсутствии центрального венозного доступа (отсутствие установленного центрального венозного катетера) инъекционную форму Кордарона® можно вводить в крупную периферическую вену с максимальным кровотоком.

Если после кардиореанимации лечение Кордароном® должно продолжаться, то препарат следует вводить внутривенно-капельно через центральный венозный катетер под постоянным контролем АД и ЭКГ.

Кордарон® нельзя смешивать в одном шприце или капельнице с другими ЛС.

В связи с возможностью развития интерстициального пневмонита при появлении после введения Кордарона® выраженной одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния (повышенной утомляемостью, повышением температуры) требуется провести рентгенографию грудной клетки и, при необходимости, отменить препарат, т.к. интерстициальный пневмонит может привести к развитию легочного фиброза. Однако эти явления в основном, обратимы при ранней отмене амиодарона с назначением кортикостероидов или без их назначения. Клинические проявления обычно исчезают в течение 3–4 нед. Восстановление рентгенологической картины и функции легких происходит более медленно (несколько месяцев).

После искусственной вентиляции легких (например при проведении хирургических вмешательств) у больных, которым вводился Кордарон®, отмечались редкие случаи развития острого респираторного дистресс-синдрома, иногда с летальным исходом (предполагается возможность взаимодействия с высокими дозами кислорода) (см. «Побочное действие»). Поэтому рекомендуется осуществлять строгий контроль за состоянием таких пациентов.

В течение первых суток после начала применения инъекционной формы Кордарона® может развиваться тяжелое острое поражение печени с развитием печеночной недостаточности иногда с летальным исходом. Рекомендуется регулярный контроль функции печени в ходе лечения Кордароном®.

Общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством врача-анестезиолога следует поставить в известность о том, что больной получает Кордарон®. Лечение Кордароном® может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. В особенности

это относится к его брадикардическому и гипотензивному эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Комбинации с бета-адреноблокаторами, кроме соталола, (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая особой осторожности при применении), верапамилом и дилтиаземом, могут рассматриваться только в контексте профилактики жизнеопасных желудочковых аритмий и в случае восстановления сердечной деятельности при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии.

Нарушения электролитного обмена, в особенности гипокалиемия: важно принимать во внимание ситуации, которые могут сопровождаться гипокалиемией, как предрасполагающие к проаритмическим явлениям. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения Кордарона®. Перед началом лечения Кордароном® рекомендуется провести регистрацию ЭКГ, и уровня калия в сыворотке крови и по возможности определение уровня гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4 и ТТГ).

Побочные эффекты препарата (см. «Побочные действия») обычно зависят от дозы; поэтому следует соблюдать осторожность при определении минимальной эффективной поддерживающей дозы, чтобы избежать или снизить до минимума возникновение нежелательных эффектов.

Амиодарон может вызывать нарушения функции щитовидной железы, особенно у больных с нарушениями функции щитовидной железы в собственном или семейном анамнезе. Поэтому в случае перехода на прием Кордарона® внутрь, во время лечения и несколько месяцев после окончания лечения, следует проводить тщательный клинический и лабораторный контроль. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы

следует проводить определение уровня ТТГ в сыворотке крови.

У детей безопасность и эффективность амиодарона не изучалась. В ампулах инъекционного Кордарона® содержится бензиловый спирт. Сообщалось о развитии у новорожденных резкого удушья со смертельным исходом после внутривенного введения растворов, содержащих бензиловый спирт.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В период лечения Кордароном® следует воздержаться от вождения автомобиля и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 200 мг. В блистере 10 шт.; в пачке картонной 3 блистера.

Раствор для внутривенного введения. В ампулах по 3 мл; в коробке 6 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРДИНИК

Никорандил* 434

ООО «ПИК-ФАРМА» (Россия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

никорандил 10 мг
20 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 5/10 мг; МКЦ 102 — 84/168 мг; кальция стеарат — 1/2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки белого со слабым серовато-желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное.

ПОКАЗАНИЯ

• купирование приступов стенокардии;

К



- профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами) и в монотерапии при непереносимости β -адреноблокаторов и БМКК.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- острый инфаркт миокарда (и в течение 3 мес после);
- кардиогенный шок, коллапс;
- нестабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации NYHA;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения;
- артериальная гипотензия (с АД <100 мм рт. ст.);
- одновременный прием ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- беременность и период лактации;

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: нарушения ритма сердца; стенокардия Принцметала; артериальная гипотензия; атриовентрикулярная блокада I степени; нарушения функции почек и/или печени, гиповолемия, отек легких, закрытоугольная глаукома, гиперкалиемия, анемия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Запивая водой, принимать независимо от приема пищи.

Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от степени тяжести и продолжительности заболевания.

Кутирование приступа стенокардии. Препарат следует принять сразу, при первых признаках приступа стенокардии: препарат в дозе 20 мг кладут под язык и держат до полного растворения, не проглатывая.

Профилактика приступов стабильной стенокардии (длительная терапия стабильной стенокардии). Препарат обычно назначается в дозе от 10 до 20 мг 3 раза в сутки.

Максимальная суточная доза — 80 мг. При появлении головной боли начальная доза может быть уменьшена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* сердцебиение, тахикардия, снижение АД, «приливы» крови к коже лица, периферические отеки.

Со стороны ЦНС: слабость, головная боль (не требует отмены препарата, может быть смягчена с помощью снижения начальной дозы препарата), головокружение, шум в ушах, бессонница.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, неприятные ощущения в желудке, чувство переполнения в желудке, стоматит (крайне редко); в отдельных случаях возможно повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ.

Реакции повышенной чувствительности: возможно развитие аллергических реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме с антидепрессан-

тами, ингибиторами ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил), вазодилататорами, гипотензивными средствами, трициклическими антидепрессантами, диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами МАО и этанолом — усиление антиангинального действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тахикардия. *Лечение:* промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции ССС, возвышенное положение конечностей, симптоматическая и поддерживающая терапия, в/в введение кальция глюконата и допамина. Возможно применение гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат необходимо отменять постепенно. В период терапии препаратом необходимо контролировать АД, показатели ЭКГ, содержание ионов калия и ионов натрия в крови; возможно усиление имеющихся нарушений ритма сердца. *Влияние на способность управлять автотранспортом и заниматься потенциально опасными видами деятельности.* Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 10 мг; 20 мг. По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке. По 2, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с

инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Отпускают по рецепту.

КОРИПРЕН® (CORIPREN)

Лерканидипин +
Эналаприл*..... 383*

*Recordati Ireland Ltd
(Ирландия)*



*табл. п.п.о. 10 мг + 10 мг,
бл. 28, пач. картон. 1*
Корипрен®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (дозировка 10 мг + 10 мг) 1 табл.
активные вещества:
лерканидипина гидрохлорид 10 мг
эналаприла малеат 10 мг

К

Новая комбинация
для лечения АГ

АСЗ

КОРИПРЕН®

эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

Активная Система Защиты

www.rusfic.ru

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 102 мг; МКЦ — 40 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 20 мг; повидон К30 — 8 мг; натрия гидрокарбонат — 8 мг; магния стеарат — 2 мг
оболочка: *Opadry* белый (02F29056) — 6 мг (гипромеллоза-5сР — 3,825 мг, титана диоксид (E171) — 1,275 мг, тальк — 0,3 мг, макрогол 6000 — 0,6 мг)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (дозировка 10 мг + 20 мг) 1 табл.

активные вещества:

лерканидипина гидрохлорид 10 мг
 эналаприла малеат 20 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 92 мг; МКЦ — 40 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 20 мг; повидон К30 — 8 мг; натрия гидрокарбонат — 8 мг; магния стеарат — 2 мг
оболочка: *Opadry* желтый (02F22330) — 6 мг (гипромеллоза-5сР — 3,825 мг, титана диоксид (E171) — 1,139 мг, тальк — 0,3 мг,

макрогол 6000 — 0,6 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) — 0,121 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антигипертензивное.*

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



табл. п.п.о. 10 мг + 20 мг,

бл. 28, пач. картон. 1

Корипрен®

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 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 неизменном 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 гидролизруется 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 гидролизруется 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 (С₁ креатинина ≤ 30 мл/мин) АУС 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 АУС 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 (С₁ креатинина ≤ 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, треоандомицин), 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 (С₁ 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; состояние, сопровождающиеся снижением ОЦК, в т.ч. диарея, рвота, первичный гиперальдостеронизм.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата Корипреп® 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 олигогидрамнио-

на, 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+20 мг: 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;

К

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 ангиодема.

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 — гиперкалиемиия, 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, который может развиваться при одновременном применении ингибиторов АПФ и препарата золота (натрия ауротиомалат) в/в.

Лерканидитин

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, прили-

вы крови к коже лица; редко — стенокардия; очень редко — обморок.

Прочие: нечасто — периферические отеки; редко — астеня, повышенная утомляемость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивный эффект препарата может потенцироваться при одновременном применении с другими препаратами с аналогичным эффектом, такими как диуретики, бета-, альфа-адреноблокаторы и др. Кроме того, при совместном применении могут наблюдаться перечисленные ниже эффекты.

Лерканидипин

Препарат нельзя принимать в сочетании с ингибиторами СУРЗА4, такими как кетоконазол, итраконазол, эритромицин и другие, с циклоспорином и грейпфрутовым соком (увеличивают концентрацию в крови и приводят к 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 бо-

лее 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, антагонистами рецепторов ангиотензина II, 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 последующим увеличением ОЦК).

Совместное применение с другими гипотензивными средствами может усилить антигипертензивный эффект эналаприла.

Совместное применение с нитроглицерином и другими нитратами и вазодилататорами 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 антиагрегантного средства).

При одновременном применении с препаратом золота (натрия ауротиомалат) в/в возможно развитие побочного действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сведений о передозировке препарата отсутствуют. Предположительно, в случае передозировки может вызвать состояния, обусловленные передозировкой любого из действующих веществ.

Лерканидитин

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 введение допамина. Также для предотвращения развития брадикардии возможно в/в введение атропина.

Эналаприл

Симптомы: основной признак передозировки — выраженное снижение АД, которое сопровождается блокадой РААС и столбняком. Также может развиваться коллапс, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.

Лечение: симптоматическое. В тяжелых случаях рекомендуется в/в 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 (с АД <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 ин-

гибиторов 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 значительно повышении активности печеночных ферментов необходимо срочно прекратить прием 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®), при проведении афереза 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 развиваться 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 с 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

ББК, 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.

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

Ривароксабан* 558

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



табл. п.п.о. 10 мг, бл. 10,

пач. картон. 10

Ксарелто®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

ривароксабан микронизированный 10 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 40 мг; кроскармеллоза на-

трия — 3 мг; гипромеллоза 5сР — 3

мг; лактозы моногидрат — 27,9 мг;

магния стеарат — 0,6 мг; натрия

лаурил сульфат — 0,5 мг

оболочка пленочная: краситель

железа оксид красный — 0,015 мг;

гипромеллоза 15сР — 1,5 мг; мак-

рогол 3350 — 0,5 мг; титана диок-

сид — 0,485 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой; 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, окруженная оболочкой розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее фактор Ха, антикоагулянтное.

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 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-перцентили для ПВ (*Neoplatin*®) через 2–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 с. Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат *HepTest*®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-Ха фактора, однако стандарты для калировки 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 дозы 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 изменение 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%). Всасывание ривароксабана зависит от места вы-

свобождения в ЖКТ. Снижение величин AUC и $C_{\max}$ на 29 и 56 % соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось, когда гранулят ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки или восходящей ободочной кишке. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозицию препарата. В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и $C_{\max}$) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки, в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

Распределение. В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. V_d — умеренный, V_{ss} 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 участками биотрансформации являются окис-

ление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно полученным *in vitro* данным, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности рака молочной железы). Неизменный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые 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 концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 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 кг 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, афроамериканской, 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 клас-

сификацией 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. В связи с тем, что 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 значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо 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 факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксabanу, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса C по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

Почечная недостаточность. У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксabanа 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 степени (Cl креатинина <50–30 мл/мин) или тяжелой (Cl креатинина <30–15 мл/мин) наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксabanа в плазме (AUC) 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 Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ вследствие действия фактора Ха — также в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные о применении ривароксabanа у пациентов с Cl креатинина 30–15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата для данной категории пациентов. Данные о применении ривароксabanа

у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат для данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ. Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксabanу или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например внутричерепные, желудочно-кишечные);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения;
- пациенты, которым показано оперативное вмешательство по поводу перелома бедренной кости (применение ривароксabanа не изучалось в клинических исследованиях у данной категории пациентов);
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <15 мл/мин) — отсутствуют клинические данные;
- наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например вызванная недостаточностью лактазы или мальабсорбции глюкозы-галактозы), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза;
- беременность;
- период лактации (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- лечение пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтро-

лируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутримозговом кровоизлиянии, 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 (С₁ креатинина <50–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови;
- лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С₁ креатинина <30–15 мл/мин). Следует соблюдать осторожность, поскольку вследствие основного заболевания такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например фетоконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гр. 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 такие пациенты должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме 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 объяснения, 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. 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 форме 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.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период лактации 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*, независимо от приема пищи.

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.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь.

Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.

В случае пропуска дозы пациенту следует принять ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 табл. в сутки, как и ранее.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической группы не требуется.

Печеночная недостаточность. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. 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.

Почечная недостаточность. При назначении ривароксабана больным с легкой (С_l креатинина 80–50 мл/мин) или среднетяжелой (С_l креатинина <50–30 мл/мин) почечной недостаточностью снижение дозы не требуется. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С_l креатинина <30–15 мл/мин), показывают значимое повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью. Использование ривароксабана не рекомендуется у пациентов с С_l креатинина <15 мл/мин.

Перевод пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®. При переводе пациента с АВК на Ксарелто® значение показателя МНО будет ложно повышаться после приема

Ксарелто®. В связи с этим показатель МНО нельзя использовать для контроля антикоагулянтного эффекта Ксарелто®.

Перевод пациентов с Ксарелто® на антагонисты витамина К (АВК). Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с Ксарелто® на АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвертывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что Ксарелто® может способствовать повышению показателя МНО. При переводе пациента с Ксарелто® на АВК, оба препарата следует давать одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения >2 . В первые 2 дня переходного периода следует использовать стандартную дозу АВК, а впоследствии руководствоваться значением МНО. В период совместного приема Ксарелто® и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 ч (после предыдущей, но до приема следующей дозы Ксарелто®). После отмены Ксарелто® определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 ч после приема последней дозы препарата (см. «Взаимодействие»).

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®. При переводе пациента с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто® прием Ксарелто® следует начать не более чем за 2 ч до предполагаемого введения следующей дозы парентерального препарата (например низкомолекулярные гепарины — НМГ) или во время отмены длительно применяемого парентерального препарата (например в/в нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты. Прекратить прием Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы Ксарелто®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность Ксарелто® 10 мг оценивали в 4 исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших крупную ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава), и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в 3 исследованиях III фазы лечения ВТЭ, включавших 4566 пациентов, принимавших либо 15 мг Ксарелто® 2 раза в день ежедневно в течение 3 нед, за чем следовал прием 20 мг препарата 1 раз в день, либо 20 мг 1 раз в день с продолжительностью лечения до 21 мес. Кроме того, в ходе 2 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® на протяжении периода до 41 мес, а также 10225 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получавших, по крайней мере, одну дозу 2,5 мг (2 раза в день) или 5 мг (2 раза в день) Ксарелто® в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелем или тиклопидином, длительность лечения до 31 мес.

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. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации,

степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, необъяснимыми другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. При приеме Ксарелто® сообщалось об известных осложнениях, вторичных к тяжелому кровотечению, таких как синдром межфасциального пространства и почечная недостаточность. Поэтому при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния. Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже.

В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести. В зависимости от частоты возникновения были выделены очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редкие нежелательные реакции ($\geq 1/10000$ и $< 1/10000$).

Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто — анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто — тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)¹.

Со стороны сердца: нечасто — тахикардия.

Со стороны органа зрения: часто — кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны пищеварительной системы: часто — кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение

(включая ректальное), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор¹, диарея, рвота¹; нечасто — сухость во рту.

Со стороны печени: нечасто — нарушения функции печени; редко — желтуха.

Системные нарушения и реакции в месте введения препарата: часто — лихорадка¹, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению); нечасто — недомогание (включая беспокойство); редко — местный отек¹.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции, аллергический дерматит.

Травмы, отравления и процедурные осложнения: часто — кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе; нечасто — выделения из раны¹; редко — сосудистая псевдоаневризма¹.

Результаты исследований: часто — повышение активности трансаминаз; нечасто — повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ¹, ЛДГ¹, липазы¹, амилазы¹, ГГТ¹; редко — повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боли в конечностях¹; нечасто — гемартроз; редко — кровоизлияние в мышцы.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль; нечасто — внутримозговое и внутримозговое кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны почек и мочевыделительных путей: часто — кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию²), почечная недостаточность (включая повышение уровней креатинина, мочевины)¹.

Со стороны дыхательных путей: часто — носовое кровотечение, кровохарканье.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто — крапивница.

Со стороны сосудов: часто — гипотензия, гематома.

¹Наблюдались после больших ортопедических операций.

²Регистрировались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

³Регистрировались как нечастые при профилактике венозной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

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-гр/Vсрр (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-гр может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значимо увеличить системное воздействие. Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и

P-гр, 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 (600 мг 2 раза в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гр, 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-гр — будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до менее значимых показателей. Кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), сильно подавляющий изофермент CYP3A4 и умеренно подавляющий P-гр, 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 (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и P-гр, 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. Флуконазол (400 мг 1 раз в сутки), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, вызывал увеличение значений AUC в 1,4 раза и

$C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости АУС и $C_{\max}$ и считается клинически незначимым.

Совместное назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-gp, приводило к снижению средней АУС ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Фармакодинамические взаимодействия. После комбинированного назначения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана. После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимое удлинение времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ. Не обнаружено фармакокинетическое взаимодействие между ривароксабаном в дозе 15 мг 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. Перевод паци-

ентов с варфарина (МНО — от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО — от 2 до 3) сопровождался более чем аддитивным увеличением ПВ/МНО (*Neoplastin®*) (в отдельных случаях — до 12), тогда как эффекты изменения АЧТВ, подавления активности фактора Ха и эндогенного потенциала тромбина (ЭПТ) были аддитивными. Для оценки фармакодинамических эффектов Ксарелто® в переходный период можно провести анализ анти-Ха факторной активности, *PiCT* и *HepTest®*, если на определяемые в их ходе показатели не повлиял варфарин.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все анализы (включая ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Ха и ЭПТ) отражали исключительно эффект Ксарелто® (см. «Способ применения и дозы»). Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения $C_{\min}$ ривароксабана (через 24 ч после приема дозы ривароксабана), т.к. в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализа минимально. Фармакокинетическое взаимодействие между варфарином и Ксарелто® не обнаружено.

Сопутствующее применение других препаратов. Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстратом P-gp) или аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-gp). Клинически значимое взаимодействие с пищей не отмечалось.

Несовместимость. Неизвестна.

Влияние на лабораторные параметры. Влияние на результаты проб на параметры свертывания (ПВ, АЧТВ, *HepTest®*) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия Ксарелто®.

К

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сообщалось о редких случаях передозировки до 600 мг без осложнений в виде кровотечения или других нежелательных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипотерапевтических дозах в 50 мг или выше. Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

При возникновении осложнения в виде кровотечения следующий прием должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации.

$T_{1/2}$ ривароксабана оставляет приблизительно 5–13 ч (см. «Фармакокинетика»). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости может применяться соответствующее симптоматическое лечение, например механическая компрессия (например в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, препараты крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоциты. Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокагулянт, например концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при ле-

чении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен.

Ожидается, что протамин сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на противосвертывающую активность ривароксабана.

Опыт применения антифибринолитических средств (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у лиц, получающих Ксарелто®, отсутствует. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического десмопресина или аprotинина у лиц, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. 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 (С1 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).

Применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях при оперативных вмешательствах, предпринимаемых при переломах бедра (см. «Противопоказания»).

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения. На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

При выполнении спинномозговой пункции и эпидуральной/спинальной анестезии для пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбозов, существует риск развития эпидуральной или

спинномозговой 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 спинномозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или готовящимся 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.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований. За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами. При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения (см. «Побочные действия»). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управ-

лять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. По 5 или по 10 табл. в блистерах из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. 1 блистер с 5 табл., 1, 3 или 10 блистеров с 10 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

Ривароксабан* 558

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

ривароксабан микронизированный 15 мг
20 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 37,5/35 мг; кроскармеллоза натрия — 3/3 мг; гипромеллоза 5сР — 3/3 мг; лактозы моногидрат — 25,4/22,9 мг; магния стеарат — 0,6/0,6 мг; натрия лаурил сульфат — 0,5/0,5 мг



оболочка пленочная: краситель железа оксид красный — 0,15/0,35 мг; гипромеллоза 15сР — 1,5/1,5 мг; макрогол 3350 — 0,5/0,5 мг; титана диоксид — 0,35/0,15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 мг: 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, покрытые пленочной оболочкой 20 мг: 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее фактор Ха, антикоагулянтное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия. Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора Ха 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 с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-перцентили для ПВ (*Neoplastin*®) через 1–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 с при приеме 20 мг 1 раз в день, и от 10 до 50 с при почечной недостаточности средней степени тяжести (С1 креатинина 49–30 мл/мин) и приеме 15 мг 1 раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-перцентили для ПВ (*Neoplastin*®) через 2–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 с при приеме 15 мг 2 раза в день, и от 15 до 30 с при приеме 20 мг 1 раз в день.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат, получаемый с помощью *HepTest*®; однако эти параметры не рекомендуются использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста.

В период лечения Ксарелто® 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%).

Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в ЖКТ. Снижение на 29 и 56 % величин AUC и C_{max} соответственно, в сравнении с целой таблеткой, наблюдалось, когда гранулат ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может по-

влиять снижение всасывания и соответственно, экспозицию препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и C_{max}) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

Распределение. В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. V_d — умеренный. V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение. При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем

К



табл. п.п.о. 15 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10,
нач. картон. 10
Ксарелто®



табл. п.п.о. 20 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10,
нач. картон. 10

Ксарелто®

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 участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно полученным *in vitro* данным, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (Р-гликопротеина) и Vcgr (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 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 корре-

лирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечений. У больных с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение АУС ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя АУС 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 факторы 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.

Нарушение функции почек. У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратное пропорциональное снижению почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина.

У пациентов с почечной недостаточностью при С1 креатинина 80–50 мл/мин С1 креатинина 49–30 мл/мин и 29–15 мл/мин наблюдалось 1,4, 1,5 и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (АУС) соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с С1 креатинина 80–50 мл/мин, С1 креатинина 49–30 мл/мин и 29–15 мл/мин общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ — вследствие изменения активности фактора Ха также возрастало в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении Ксарелто® у пациентов с С1 креатинина 29–15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении Ксарелто® у пациентов с С1 креатинина <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика их рецидивов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;

- клинически значимые активные кровотечения (например внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (фондапарин), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений;
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <15 мл/мин) — клинические данные о применении ривароксабана отсутствуют, поэтому ривароксабан не рекомендуется у данной категории пациентов;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-га-

лактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- лечение пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, 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, патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- лечение пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови (см. «Взаимодействие»);
- лечение пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин) — следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения;
- пациенты, получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например НПВС, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми пре-

паратами азоловой группы (например кетоконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавир). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гр. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. «Взаимодействие»);

- пациенты с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин) 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 форме кровотечений.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. 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.

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 (см. «Противопоказания»).

Фертильность. В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день.

К

Для пациентов с нарушением функции почек (С1 креатинина 49–30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день.

Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Продолжительность лечения: терапия Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ и «Особые указания»).

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.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 нед с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 нед лечения и 20 мг при дальнейшем лечении. Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ). Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 мес) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время принимается при оценке постоянных факторов риска или в

случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Действия при пропуске приема дозы. Важно придерживаться установленного режима дозирования. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто® для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, 2 табл. 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 20 мг 1 раз в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений (см. «Противопоказания»). Больным с другими заболеваниями печени изменения дозировки не требуются (см. «Фармакокинетика»).

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные для пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. При назначении Ксарелто® пациентам с почечной недостаточностью

(С1 креатинина <80–50 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с почечной недостаточностью (С1 креатинина 49–30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у пациентов с почечной недостаточностью (С1 креатинина 49–30 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные для пациентов с почечной недостаточностью (С1 креатинина 29–15 мл/мин), демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® 15 мг следует применять с осторожностью. Использование Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с С1 креатинина <15 мл/мин (см. «Противопоказания», «Фармакокинетика»).

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®. При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО ≤ 3 .

При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО $\leq 2,5$.

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 вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный ан-

тикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что Ксарелто® может способствовать повышению МНО. Пациентам, перешедшим с Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не превысит 2. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто®. После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы (см. «Взаимодействие»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®. Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать не более чем за 2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например в/в введение нефракционированного гепарина).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты. Следует отметить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто®.

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 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, по-

лучавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения ВТЭ, включавших 4566 пациентов, получавших либо по 15 мг Ксарелто® 2 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® на протяжении периода до 41 мес, а также 10225 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получавших по крайней мере одну дозу 2,5 мг (2 раза в день) или 5 мг (2 раза в день) Ксарелто® в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелем или тиклопидином, длительность лечения до 31 мес.

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. «Противопоказания», подраздел 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 ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести следующим образом: часто — от $\geq 1\%$ до $<10\%$ (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто — от $\geq 0,1\%$ до $<1\%$ (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко — от $\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$ (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко — $<0,01\%$ ($<1/10000$).

Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто — анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто — тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)¹.

Со стороны сердца: нечасто — тахикардия.

Со стороны органа зрения: часто — кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны пищеварительной системы: часто — кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор¹, диарея, рвота¹; нечасто — сухость во рту.

Системные нарушения и реакции в месте введения препарата: часто —

лихорадка¹, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению); нечасто — недомогание (включая беспокойство); редко — местный отек¹.

Со стороны печени: нечасто — нарушение функции печени; редко — желтуха.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции, аллергический дерматит.

Травмы, отравления и процедурные осложнения: часто — кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе; нечасто — выделения из раны¹; редко — сосудистая псевдоаневризма¹.

Результаты исследований: часто — повышение активности трансаминаз; нечасто — повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ¹, ЛДГ¹, липазы¹, амилазы¹, ГГТ¹; редко — повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боли в конечностях¹; нечасто — гемартроз; редко — кровоизлияние в мышцы.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль, кратковременный обморок; нечасто — внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны почек и мочевыделительных путей: часто — кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровней креатинина, мочевины)¹.

Со стороны дыхательных путей: часто — носовое кровотечение, кровохарканье.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, эки-

моз, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто — крапивница.

Со стороны сосудов: часто — гипотензия, гематома.

¹Регистрировались после больших ортопедических операций.

²Регистрировались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

³Регистрировались как нечастые при профилактике венозной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которого имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках рандомизированных клинических исследований III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Фармакокинетическое взаимодействие

Выведение ривароксана 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/Vсрр. Ривароксан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома. Одновременное применение Ксарелто® и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-gp может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и таким образом значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение Ксарелто® и азолового противогрибкового средства кетоконазола (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к повышению средней равновесной АУС ривароксана в 2,6 раза и уве-

личению средней $C_{\max}$ ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значимым усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение Ксарелто® и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (в дозе 600 мг 2 раза в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гр, 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 фармакодинамического действия препарата. В связи с этим Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), сильно подавляющий изофермент CYP3A4 и умеренно подавляющий P-гр, 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), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гр, 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.

Флуконазол (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней $C_{\max}$ в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и $C_{\max}$ и считается клинически незначимым.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ривароксабана с дронедазоном в связи с

ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное применение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-гр, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал или препараты зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Уменьшение концентрации ривароксабана в плазме признано клинически незначимым. Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

Фармакодинамическое взаимодействие

После комбинированного назначения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и Ксарелто® (однократная доза 10 мг) наблюдалось суммирование их эффектов в отношении активности анти-Ха фактора, не сопровождавшееся дополнительным эффектом в отношении проб на свертываемость крови (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. «Противопоказания», С ОСТОРОЖНОСТЬЮ и «Особые указания»).

Не обнаружено фармакокинетическое взаимодействие между Ксарелто® (в дозе 15 мг) и клопидогрелем (нагрузочная доза — 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз — 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации

тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

После совместного назначения Ксарелто® (в дозе 15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимое увеличение времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарелто® с НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

Переход пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3), увеличивало ПВ/МНО (*Neoplastin*®) 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 были аддитивными.

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, РiСТ 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»).

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $S_{\text{промежут.}}$ (спустя 24 ч после

предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период.

Между варфарином и Ксарелто® не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Несовместимость. Неизвестна.

Взаимодействия не выявлено

Никаких фармакокинетических взаимодействий между ривароксабаном и мидазолом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-*gp*) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-*gp*) не выявлено.

Совместное применение с ингибитором протонной помпы омепразолом, антагонистом H_2 -рецепторов ранитидином, антагонистом алюминия/магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелем или эноксапаринином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении Ксарелто® и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг.

Влияние на лабораторные параметры. Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, *HepTest*®) в связи со своим механизмом действия.

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, равных 50 мг и выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать ак-

К

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 обратимого 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 влияние 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 аprotинина у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Антитромботические препараты, включая Ксарелто®, следует с осторожностью использовать в лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При тяжелом кровотечении прием Ксарелто® должен быть прекращен (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ). При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.

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 Cl креатинина 50–30 мл/мин) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов.

Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболиза или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

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. «Фармакокинетика» *Метаболизм и выведение*).

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. При применении Ксарелто® 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, 15 мг или 20 мг.

Таблетки, 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.

Таблетки, 20 мг. В блистере из алюминия/полипропилена или алюминия/ПВХ-ПВДХ 14 или 10 табл. 1

или 2 блистера по 14 табл. или 10 блистеров по 10 табл. помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Лерканидипин* (Lercanidipine*)

Синонимы

Занидип®-Рекордати: табл.

п.п.о. (Recordati Ireland Ltd)..... 227

Лерканидипин* + Эналаприл* (Lercanidipine* + Enalapril*)

Синонимы

Корипрен®: табл. п.п.о.

(Recordati Ireland Ltd)..... 349

Лизиноприл* (Lisinopril*)

Синонимы

Диротон®: табл. (Gedeon

Richter)..... 206

Лизиноприл* + Гидрохлоротиазид* (Lisinopril* + Hydrochlorothiazide*)

Синонимы

Ко-Диротон: табл. (Gedeon

Richter)..... 275

ЛИПРИМАР® (LIPRIMAR®)

Аторвастатин*..... 116

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

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.

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипохолестеринемическое, гиполипидемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-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 апо-липопротеина 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 холесте-

рина 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, не семейными 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 гиперлипидемией 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 липидснижающей 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 геморрагическим 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 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

Показатели	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 ингибиру-

ющей 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. Связь 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 одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изо-

фермента. 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 достижения 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.

ту, 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 цели лечения

А. Рекомендации Национальной образовательной программы США по холестерину NCEP (см. таблицу 4).

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.

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 проходящие.

Наиболее частые побочные реакции ($\geq 1\%$)

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 ($\leq 1\%$)

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, артралгия, рабдомиолиз.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, сыпь, анафилактические реакции, буллезная сыпь, полиморф-

ная 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 изофермента цитохрома CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоци-

тов 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 взаимодействия 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 C_{ss} 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 гиплипидемических 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) наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших препарат Липримар®. Частота подобных изменений при применении пре-

парата 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 миал-

гией, 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 СYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент цитохрома СYP3A4 — 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 мониторингирование 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 наличия 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.

2, 4, 5 или 8 блистеров по 7 табл.; 3, 5 или 10 блистеров по 10 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ЛИСТАБ® 75 (LISTAB 75)

Клопидогрел* 275

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:
клопидогрела гидро-
сульфат 98 мг



(эквивалентно 75 мг клопидогрела) *вспомогательные вещества*: маннитол — 48 мг; МКЦ — 52,48 мг; гипролоза — 16,8 мг; кроскармеллоза натрия — 7,2 мг; кремния диоксид — 0,72 мг; тальк — 4,8 мг; стеариновая кислота — 12 мг *оболочка пленочная*: гипромеллоза — 3,88 мг; макрогол 6000 — 0,76 мг; титана диоксид (Е171) — 1,01 мг; тальк — 4,26 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,06 мг; диметикон — 0,03 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегантное.

ПОКАЗАНИЯ. Профилактика ишемических нарушений (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз периферических артерий, внезапная сосудистая смерть) у больных атеросклерозом, в т.ч.:

- перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт;
- заболевания периферических артерий;

- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования патологического зубца Q), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (например при пептической язве или внутричерепном кровоизлиянии);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (безопасность применения не установлена).

С осторожностью: заболевания печени и почек (умеренная печеночная и/или почечная недостаточность); патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения, в т.ч. при травмах и операциях; одновременный прием НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В опытах на животных показано, что клопидогрел и его метаболиты проникают в грудное молоко, не влияют на фертильность и не оказывают токсического действие на плод. Однако ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности не рекомендуется применять препарат у беременных и кормящих женщин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Дозировка препарата зависит от медицинских критериев и состояния больного. Обычно рекомендуемая доза составляет 75 мг/сут (1 табл.).

После инфаркта миокарда (Q-образующий): лечение следует начинать в сроки от нескольких до 35 дней.

После ишемического инсульта: от 7 дней до 6 мес.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелом должно быть начато однократной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При приеме терапевтических доз препарат, как правило, хорошо переносится.

Часто — кровотечения (желудочно-кишечные, носовые, в месте инъекций), гематома; диарея, абдоминальные боли, диспепсия.

Нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; кровоизлияния в глаз (конъюнктивальные, окулярные, ретинальные); кровоизлияния в кожу (пурпура); головная боль, парестезия, головокружение; язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; сыпь, зуд; удлинение времени кровотечения.

Редко — нейтропения, в т.ч. тяжелая; вертиго; ретроперитонеальное кровотечение.

Очень редко — тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, тяжелая тромбоцитопения, агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения), анемия; анафилактические реакции, сывороточная болезнь; спутанность сознания, галлюцинации; изменение вкусовых ощущений; кровотечения: внутричерепные, желудочно-кишечные и ретроперитонеальные; скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз, гематома), кровотечения из респираторного тракта (кровохаркание, легочное кровотечение), гематурии и кровотечения из операционной раны; у больных, принимавших клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и гепарином, отмечались случаи тяжелых кровотечений; васкулит, гипотензия, бронхоспазм, ин-

терстициальный пневмонит; панкреатит, колит (в т.ч. язвенный и лимфоцитарный), стоматит; острая печеночная недостаточность, гепатит; буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай; ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь; артралгия, артрит, миалгия; гломерулонефрит; лихорадка; патологические показатели функциональных тестов печени, повышение уровня креатинина в крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ацетилсалициловая кислота существенно не меняет действие клопидогрела на тромбоциты. Клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Вопрос совместного применения этих препаратов должен быть всесторонне оценен.

Совместное применение клопидогрела с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения. Назначение ингибиторов гликопротеина P₂/P₃ совместно с клопидогрелом требует осторожности.

При одновременном применении с гепарином клопидогрел не изменяет ни общую потребность в гепарине, ни действие гепарина на свертывание крови. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Однако безопасность такой комбинации до настоящего времени не установлена и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблю-

далась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

Назначение НПВС совместно с клопидогрелом требует осторожности.

Карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность одного из ферментов цитохрома CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых ЛС (фенитоин, толбутамид), метаболизирующихся посредством данного фермента.

Не отмечено клинически значимое фармакодинамическое взаимодействие при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином, фенобарбиталом, ранитидином, фамотидином, эстрогенами, дигоксином, теofilлином.

Антацидные средства не уменьшали степень абсорбции клопидогрела.

Омепразол, эзомепразол, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, этравирин, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол: совместное применение с клопидогрелом приводит к снижению терапевтических концентраций активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности в связи с подавлением фермента CYP2C19, с помощью которого клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения Листаб® 75 с данными препаратами.

Возможно взаимодействие между клопидогрелом и ингибиторами протонной помпы, несмотря на факт различия в подавлении CYP2C19 внутри класса ингибиторов протонной помпы. Следовательно, следует избегать одновременного применения Листаб® 75 с ингибиторами протонной помпы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при однократном приеме внутрь дозы

1050 мг клопидогрела (14 табл. по 75 мг) не было отмечено никаких нежелательных явлений и необходимости в применении специальных терапевтических мер. При однократном приеме внутрь дозы 600 мг клопидогрела (8 табл. по 75 мг) здоровыми добровольцами побочные явления не отмечены. Увеличение времени кровотечения соответствовало величине, зарегистрированной после приема терапевтической дозы (75 мг/сут).

Лечение: при необходимости быстрой коррекции увеличенного времени кровотечения рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Специфический антидот к препарату неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат удлиняет время, необходимое для остановки кровотечения. Это следует учитывать для больных, которым предстоит операция (в т.ч. в стоматологии).

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 предстоит оперативные вмешательства или врач назначает новое для больного ЛС.

С осторожностью: тяжелые нарушения функций печени (из-за риска развития геморрагического диатеза); у больных, получающих препараты, которые могут индуцировать кровотечения (гепарин, непрямые антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота и другие НПВС).

Из-за недостаточного объема данных по применению клопидогрела у больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда, лечение клопидогрелом

Додоз



табл. п.о. 2,5 мг + 6,25 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Лодоз

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

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».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Бета-адренолитическое, диуретическое.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия мягкой и средней степени тяжести.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонидам 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 синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- АВ блокада II и III степени без искусственного водителя ритма;
- симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- артериальная гипотензия (с АД 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, АВ 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, гиперкальциемия), 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, выводятся 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 мож-



но 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень ред-

ко ($<1/10000$), 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, гипомagneмизм 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 АВ проводимости, усугубление симптомов течения ХСН.

Со стороны сосудов: часто — ощущение похолодания или онемения в конечностях; 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 и 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 биспрололом 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 биспрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению АВ проводимости. В частности в/в введение верапамила пациентам, принимающим β -адреноб-

локаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ 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 дилдропиридина (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, барбитураты, 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 АВ проводимость и усиливать отрицательный инотропный эффект.

Антиаритмические средства III класса (например амиодарон): при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ 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 АВ 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 тахикардию. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии: могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия биспролола, приводя к артериальной гипотензии (см. «Особые указания»).

Сердечные гликозиды: при одновременном применении с биспрололом могут увеличивать время проведения импульса, вызывать развитие брадикардии. При возникновении гипокалиемии и/или гипомagneмии 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 биспролола. 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 биспрололом 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, АКГГ), тетракозактид, карбеноксолол, амфотерицин В, фуросемид или слабительные средства): при одновременном применении с гидрохлоротиазидом увеличивается потеря калия.

Метилдопа: в отдельных сообщениях описан гемолиз вследствие 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 гиперкальциемии 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 биспрололом 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-адреноблокаторами: брадикардия, выраженное снижение АД, АВ блокада, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.
Чувствительность к однократному приему высокой дозы биспролола 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 АВ 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 вазодилаторов.

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 проявлениях бронхиальной астмы 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.

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.

АВ блокада I степени. Учитывая отрицательное дромотропное действие β -адреноблокаторов, их следует назначать с осторожностью пациентам с АВ блокадой I степени.

Стенокардия Принцметала. β -адреноблокаторы могут увеличить частоту и продолжительность вазоспастических эпизодов у пациентов со стенокардией Принцметала. β_1 -селективные адреноблокаторы могут при-

меняться 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.

Феохромоцитомы. Пациентам с феохромоцитомой не следует назначать Лодоз до тех пор, пока не проведено лечение α-адреноблокаторами. 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 мио-

карда 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 вызывать 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 нару-

шению водно-электролитного баланса, в частности гипокалиемии и гипонатриемии, а также гипомagneмией 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 нediагностицированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции паращитовидных желез лечение тиазидами необходимо прекратить.

Концентрация глюкозы в крови. Необходимо 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 (С_к 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* (Losartan*)

📁 *Синонимы*

Козаар: табл. п.п.о. (МСД Фармасьюткалс ООО)..... 291
Лориста®: табл. п.п.о. (KRKA) 406

Лозартан* + Гидрохлоротиазид* (Losartan* + Hydrochlorothiazide*)

📁 *Синонимы*

ГИЗААР® Форте: табл. п.п.о. (МСД Фармасьюткалс ООО) 171

ЛОРИСТА® (LORISTA®)

Лозартан* 406

KRKA (Словения)



табл. п.п.о. 100 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Лориста®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

лозартан калия 12,5 мг
25 мг
50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: цел-
лактоза (смесь лактозы моногид-
рата и целлюлозы); крахмал
прежелатинизированный; крах-
мал кукурузный; МКЦ; кремния
диоксид коллоидный безводный;
магния стеарат
оболочка пленочная: гипромеллоза;
тальк; пропиленгликоль; краситель
хинолиновый желтый (Е104) — то-
лько для таблеток по 12,5 и 25 мг;
титана диоксид (Е171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 12,5 мг: оваль-
ные, слегка двояковыпуклые таблет-
ки, 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное.

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 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-элект-

ролитного 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 об-

струкцию 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, расстройство 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 гидрoхлoрoтиазидом, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами, циметидином, фенoбарбиталом, кетoкoназoлoм и эритромицином. Во время oднoвремeннoгo приема с рифампицином и флуконазoлoм былo oтмeчeнo снижeниe уровня активнoгo метaбoлитa лoзартaнa кaлия. Клиническиe пoслeдствия этoгo явлeния нe извeстны.

Oднoвремeнный прием с калийсбeрeгaющими диуретиками (например спиронолактон, триамтерен, амилорид) и препаратами кaлия пoвышaeт риск гипeркaлиeмии.

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 10 табл. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 3, 6, 9 упаковок (по 10 шт.).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛОРИСТА® Н 100 **(LORISTA® Н 100)**

Гидрохлоротиазид* +
Лозартан* 171

KRKA (Словения)



табл. п.п.о. 12,5 мг + 100 мг,
 бл. 10, пач. картон. 3
Лориста® Н 100

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активные вещества:

гидрохлоротиазид 12,5 мг

лозартан калия 100 мг

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный — 59,2 мг; МКЦ — 137,1 мг; лактозы моногидрат — 88,4 мг; магния стеарат — 2,8 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 8 мг; макрогол 4000 — 0,8 мг; титана диоксид (Е171) — 2,4 мг; тальк — 0,8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид таблетки на поперечном разрезе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.
ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (пациенты, которым показана комбинированная терапия);
- снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата (а также повышенная чувствительность к другим препаратам, являющимся производными сульфонида);
- анурия;
- тяжелая почечная недостаточность (С1 креатинина менее 30 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: нарушения водно-электролитного баланса крови (гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипокалиемия); двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной функционирующей почки; состояние после трансплантации почки; гиперкальциемия; гиперурикемия и/или подагра; отягощенный аллергологический анамнез; бронхиальная астма; системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка); одновременное применение НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2; сахарный диабет; нарушения функции печени; нарушения фун-

кции почек (С1 креатинина — 30–50 мл/мин); гиповолемия (в т.ч. на фоне высоких доз диуретиков); острый приступ закрытоугольной глаукомы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата Лориста® Н 100 противопоказано при беременности. Средства, оказывающие непосредственное влияние на РААС, при применении во II и III триместрах беременности могут вызывать дефекты развития или даже внутриутробную гибель плода. Поэтому при наступлении беременности применение препарата Лориста® Н 100 следует немедленно прекратить.

Тиазидные диуретики проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповинной вены. Применение диуретиков у беременных женщин не рекомендуется, т.к. это повышает риск развития у плода эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, а у матери — тромбоцитопении.

Применение препарата Лориста® Н 100 возможно в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Нет данных о том, что лозартан выводится с грудным молоком. Известно, что тиазидные диуретики выделяются в грудное молоко. При необходимости применения препарата Лориста® Н 100 в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутри*, независимо от приема пищи.

Препарат Лориста® Н 100 можно сочетать с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза препарата Лориста® Н 100 — 1 табл. (100/12,5 мг) 1 раз в сутки. Как правило, препарат назначают при отсутствии адекватного терапевтического эффекта препарата Лориста® Н (50/12,5 мг).

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3 нед терапии. У пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции почек (С1 креатинина 30–50 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе, коррекция начальной дозы не требуется.

Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Начальная и поддерживающая доза лозартана — 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удалось достичь целевых уровней АД на фоне применения лозартана в дозе 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости возможно увеличить дозу лозартана до 100 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут.

Рекомендуемая доза препарата Лориста® Н 100 — 1 табл. (100/12,5 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 1 табл. препарата Лориста® Н 100.

Нарушение функции почек. Коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов по данным ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — от $< 1/10000$, включая отдельные сообщения; частота неизвестна и не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Со стороны иммунной системы: редко — анафилактические реакции, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки), уртикарная сыпь.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — анемия, пурпура Шенлейна-Геноха, экхимоз, гемолиз, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, бессонница, повышенная утомляемость; нечасто — мигрень, тревожность, спутанность сознания, депрессия, нарушения сна, нарушение памяти, сонливость, нервозность, парестезия, тремор, обморок.

Со стороны ССС: часто — ортостатическая гипотензия (дозозависимая), ощущение сердцебиения, тахикардия; нечасто — АВ блокада II степени, боль за грудиной, инфаркт миокарда, аритмии; редко — васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, инфекции верхних отделов дыхательных путей, синусит, отек слизистой оболочки носа, заложенность носа; нечасто — фарингит, ларингит, ринит, диспноэ, бронхит, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе; редко — гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — инфекции мочевыводящего тракта, частое мочеиспускание, никтурия, ослабление либидо, снижение потенции, глюкозурия.

Со стороны органов чувств: нечасто — нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит.

Со стороны кожных покровов: часто — алопеция, сухость кожи, эритема, фоточувствительность, повышенное потоотделение; нечасто — крапивница, кожный зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия, боль в спине; нечасто — артралгия.

Прочие: часто — астеня, слабость, периферические отеки; нечасто — анорексия, обострение течения подагры.

Лабораторные показатели: часто — гиперкалиемия, незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита; нечасто — умеренное повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения со стороны водно-электролитного баланса; редко — повышение активности АЛТ; очень редко — повышение активности АСТ и концентрации билирубина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лозартан

В клинических исследованиях не выявлено клинически значимых взаимодействий препарата с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином.

Рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита (данное взаимодействие клинически не изучено).

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или калийсодержащими заменителями поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению концентрации калия в плазме крови, увеличивают риск развития гиперкалиемии.

НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2) могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств, включая лозартан.

Антигипертензивный эффект лозартана, как и других гипотензивных средств, может быть снижен при применении индометацина.

Двойная блокада РААС, т.е. добавление ингибитора АПФ к терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II, возможна только в отдельных случаях под тщательным контролем функции почек.

У пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, двойная блокада РААС

(при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена) сопровождается повышенной частотой развития артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп.

Возможно снижение выведения ионов лития. Поэтому при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II с солями лития следует тщательно контролировать сыровоточные концентрации лития.

Гидрохлоротиазид

С тиазидными диуретиками такие ЛС, как этанол, барбитураты и наркотические средства, могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и/или инсулин — возможно усиление гипогликемического действия гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина у пациентов с сахарным диабетом; при их одновременном применении возможно повышение толерантности к глюкозе, что может потребовать коррекцию доз гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина.

Другие гипотензивные средства — аддитивный эффект.

Колистирамин и колеститол — в присутствии анионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается.

ГКС, АКГГ — выраженное снижение содержания электролитов (в частности гипокалиемия).

НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2) могут снижать эффект диуретиков.

Прессорные амины (например эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин)) — снижение выраженности терапевтического эффекта на фоне применения прессорных аминов.

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (например тубокурарина хлорид) — усиление эффекта миорелаксантов.

Литий — диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсического действия лития; одновременное применение не рекомендуется.

Этанол, барбитураты, наркотические анальгетики или антидепрессанты. Риск развития ортостатической гипотензии.

Препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол), — может быть необходима коррекция дозы препаратов урикозурического действия, т.к. гидрохлоротиазид может повышать сыровоточную концентрацию мочевой кислоты. Повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона может быть необходимо.

Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Циклоспорин. Одновременное применение с циклоспорином может повышать риск развития гиперурикемии и привести к обострению течения подагры.

Антихолинергические средства (например атропин, бипериден) — повышают биодоступность диуретиков тиазидного ряда путем снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические препараты (циклофосамид, метотрексат) — тиазидные диуретики могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Салицилаты. В случае применения высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на ЦНС.

Метилдопа. Имеются ограниченные данные о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Сердечные гликозиды. Вызванная тиазидными диуретиками гипокалиемия или гипонатриемия может приводить к развитию аритмий.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Лозартан*

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия; брадикардия, обусловленная парасимпатической (вагусной) стимуляцией.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия, гемодиализ неэффективен.

Гидрохлоротиазид

Симптомы: наиболее частые симптомы являются следствием нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном применении сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа. Нет данных о специфическом лечении передозировки препарата Лориста® Н 100. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Применение препарата Лориста® Н 100 должно быть прекращено, а пациент подлежит наблюдению.

В случае, если препарат Лориста® Н 100 принят недавно, рекомендуется индукция рвоты, а также устранение обезвоживания (восстановление ОЦК) и выраженного снижения АД стандартными методами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Лозартан*

Нарушения функции почек. На фоне применения лозартана возможны обратимые нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, которые проходят после отмены лозартана.

ЛС, воздействующие на РААС, могут приводить к повышению концентрации мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом

почечной артерии или стенозом артерии единственной почки. Данные изменения функции почек могут быть обратимыми и проходить после отмены терапии. У пациентов с нарушением функции почек, получавших терапию НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может приводить к дальнейшему ухудшению нарушений функции почек, включая острую почечную недостаточность, которая обычно обратима, а также повышать концентрацию калия в плазме 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 необходим контроль функции почек до и после начала лечения препаратом Лориста® Н 100.

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Как и в случае применения любых гипотензивных средств, у пациентов может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны наблюдаться с целью своевременного выявления клинических признаков нарушений водно-электролитного баланса, например обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипонатриемии или гипокалиемии, которые могут развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим контроль содержания электролитов в плазме крови.

Метаболические и эндокринные эффекты. Терапия тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина. Тиазиды могут уменьшать выведение кальция почками и вызывать кратковременное и незначительное повышение концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкаль-

циемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция их применение может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками. У некоторых пациентов применение тиазидных диуретиков может приводить к гиперурикемии и/или развитию подагры. Поскольку лозартан уменьшает концентрацию мочевой кислоты, его комбинация с гидрохлоротиазидом снижает выраженность гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Острый приступ закрытоугольной глаукомы. Гидрохлоротиазид — это сульфонамид, который может вызвать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острого приступа закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые появляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к постоянной потере зрения. Лечение — как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, могут потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамид или бензилпенициллин в анамнезе.

Другие эффекты. У пациента, получающего тиазидные диуретики, реакции чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии в анамнезе указаний на наличие аллергических реакций или бронхиальной аст-

мы. Имеются сообщения о развитии обострения или прогрессировании системной красной волчанки на фоне применения тиазидных диуретиков.

Вспомогательные вещества. Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата Лориста[®] Н 100 входит лактозы моногидрат, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими сложными механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 100 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги; по 3 и 9 блистеров (блистер по 10 табл.) помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МАГНЕ В₆[®] (MAGNE В₆[®])

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

СОСТАВ

✦ Таблетки, покрытые оболочкой 1 табл.
ядро:

активные вещества:

магния лактата

дигидрат 470 мг

(соответствует 48 мг магния (Mg²⁺))

пиридоксина

гидрохлорид 5 мг

вспомогательные вещества: сахароза — 115,6 мг; тяжелый каолин — 40 мг; акации камедь — 20 мг; карбоксиполиметиллен 934 — 10 мг;

тальк (магния гидросиликат) — 42,7 мг; магния стеарат — 6,7 мг
оболочка: акации камедь — 3,615 мг; сахара — 214,969 мг; титана диоксид — 1,416 мг; тальк (магния гидросиликат) — следы; воск карнаубский (порошок) — следы

★ **Раствор для приема**

внутрь 1 ампл.

активные вещества:

магния лактата

дигидрат 186 мг

магния пидолат 936 мг

(соответствует 100 мг суммарного содержания магния (Mg²⁺))

пиридоксина

гидрохлорид 10 мг

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Восполняющее дефицит 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 ампл./сут; для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10–30 мг/кг и равняется 1–4 ампл.

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 В₆® 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 препа-

рата; 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 В₆.

Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа.

Витамин В₆ 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 В₆® ФОРТЕ (MAGNE В₆® FORTE)

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

СОСТАВ

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

активные вещества:

магния цитрат..... 618,43 мг
(соответствует 100 мг магния (Mg²⁺))
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 (E171) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Восполняющее дефицит 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.

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

Леводопы: 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 развиваться сенсорная нейропатия, которая со-



провождается 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 В₆.
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 таб. 2 или 4 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOLUM®)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат 697

ФАРМАСОФТ (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. 1 мл



активное вещество:

этилметилгидроксипи-
ридина сукцинат 50 мг

вспомогательные вещества: на-
трия метабисульфит — 1 мг; вода
для инъекций — до 1 мл

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Бесцветная или слегка
желтоватая прозрачная жидкость.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** Антиоксидантное.
ПОКАЗАНИЯ

- острые нарушения мозгового кро-
вообращения;
- черепно-мозговая травма, послед-
ствия черепно-мозговой травмы;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невро-
тических и неврозоподобных со-
стояниях;
- острый инфаркт миокарда (с пер-
вых суток), в составе комплексной
терапии;
- первичная открытоугольная глау-
кома различных стадий, в составе
комплексной терапии;

- купирование абстинентного син-
дрома при алкоголизме с преобла-
данием неврозоподобных и вегета-
тивно-сосудистых расстройств;
- острая интоксикация антипсихоти-
ческими средствами;
- острые гнойно-воспалительные про-
цессы брюшной полости (острые
некротический панкреатит, перитон-
ит), в составе комплексной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чув-
ствительность к препарату;
 - острое нарушение функций почек;
 - острое нарушение функций печени.
- Строго контролируемых клиниче-
ских исследований безопасности
применения препарата Мексидол® у
детей, при беременности и кормле-
нии грудью не проводилось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/в (струйно или капельно) или в/м.

При инфузионном способе введения
препарат следует разводить в изото-
ническом растворе натрия хлорида.
Струйно Мексидол® вводят медленно
в течение 5–7 мин, капельно — со ско-
ростью 40–60 капель в минуту. Мак-
симальная суточная доза не должна
превышать 1200 мг.

*При острых нарушениях мозгового
кровообращения* Мексидол® приме-
няют в первые 10–14 дней — в/в капе-
льно 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 энцефалопа-
тии 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. За-
тем — в/м по 100–250 мг/сут на про-
тяжении последующих 2 нед.

*Для курсовой профилактики дисцир-
куляторной 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, антикоагулянты 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 терапевтическая 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 в/м. *Легкая степень тяжести некротического панкреатита* — по 100–200 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и 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 чувствитель-

ности 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. По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона. По 4, 10 или 20 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона коробочного (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

МЕКСИКОР® (MEXICOR)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат 697

ЭкоФармИнвест (Россия)



СОСТАВ

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

этилметилгидроксипиридина сукцинат (в пересчете на 100% вещество) ... 100 мг
вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 54,5 мг; повидон (ПВП низкомолекулярный медицинский 12600±2700) — 4 мг; лактоза (сахар молочный) — 40 мг; магния стеарат — 0,5 мг; МКЦ — 1 мг
капсула твердая желатиновая: титана диоксид (E171) — 1,22 мг; желатин — 59,3189 мг; краситель «Солнечный закат» желтый (E110) — 0,0036 мг; краситель хинолиновый желтый (E104) — 0,4575 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы: твердые желатиновые, размер №2, желтого цвета.

Содержимое капсул: гранулят, содержащий гранулы и порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Антиоксидантное, антигипоксическое, нейропротективное, ангиолитическое, ноотропное.

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;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Взультр.

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. Капсулы, 100 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой по 10 шт. 2 упаковки (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.Семашко») или 2, 3 или 6 упаковок (ЗАО «МираксБиоФарма») в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МЕКСИКОР® (MEXICOR)

Этилметилгидрокситиридина сукцинат 697

ЭкоФармИнвест (Россия)



р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл,
амп. темн. стекл. 2 мл,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
амп. темн. стекл. 5 мл,
уп. контурн. яч. 5,
пач. картон. 1, 2 или 4
Мексикор®

СОСТАВ**Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.**

..... 1 мл
активное вещество:

этилметилгидроксипиридина сукцинат 50 мг

вспомогательные вещества: янтарная кислота; динатрия эдетат; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Раствор: прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Антиоксидантное, антигипоксическое, нейтропротективное, ангиослитическое, ноотропное.

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;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

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, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тромболитики, антикоагулянты и антиагрегантные средства, а также симптоматические средства по показаниям.

В первые 5 сут, для достижения максимального эффекта, препарат желателно 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 дискомфорта 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. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. В ампулах из светозащитного стекла с цветным кольцом или цветной точкой надлома по 2 или 5 мл. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой или без фольги (в поддоне) 5 шт. 2 упаковки с ампулами по 2 мл (ФГУП «ГосЗМП», ФГБУ «РКНПК Минздрава России-ЭПМБП» и ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова) или 1, 2 или 4 упаковки с ампулами по 5 мл (ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова) в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Мельдоний* (Meldonium*)

 *Синонимы*

Вазомег: капсул., р-р д/ин.

(Олайнфарм) 137

Идринол®: р-р для в/в и парабулб. введ. (Сотекс

ФармФирма) 235

Кардионат: капсул., р-р

д/ин. (STADA CIS) 259

МЕРТЕНИЛ® (MERTENIL®)

*Розувастатин** 558

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

М



активное вещество:

розувастатин кальция 5,2 мг
10,4 мг
20,8 мг
41,6 мг

(эквивалентно 5/10/20/40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества:

МКЦ 12 — 21,55/43,1/86,2/172,4 мг; лактозы моногидрат — 43,5/87/174/348 мг; магния гидроксид — 3,75/7,5/15/30 мг; кросповидон (тип А) — 0,25/0,5/1/2 мг; магния стеарат — 0,75/1,5/3/6 мг

оболочка пленочная: *Opadry II* белый (талк — 0,444/0,74/1,48/2,96 мг, макрогол 3350 — 0,606/1,01/2,02/4,04 мг, титана диоксид (Е171) — 0,75/1,25/2,5/5 мг, поливиниловый спирт 1,2/2/4/8 мг) — 3/5/10/20 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки, 5 мг: круглые, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки гравировка «С33».

Таблетки, 10 мг: круглые, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки гравировка «С34».

Таблетки, 20 мг: круглые, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки гравировка «С35».

Таблетки, 40 мг: овальные, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки гравировка «С36».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гиполипидемическое.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперхолестеринемия и комбинированные (смешанные) дислипидемические состояния для снижения повышенной концентрации общего ХС, ХС ЛПНП, АпоВ и ТГ в сыворотке крови в качестве дополнения к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы (например физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления 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 (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт, нестабильная стенокардия и артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов

без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и 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 5, 10 и 20 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
 - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
 - тяжелые нарушения функции почек (С_л креатинина менее 30 мл/мин);
 - миопатия;
 - одновременный прием циклоспорина;
 - пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
 - пациенты с печеночной недостаточностью с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью;
 - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - беременность;
 - период лактации;
 - женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;
 - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Таблетки 40 мг:*
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
 - почечная недостаточность средней степени тяжести (С_л креатинина меньше 60 мл/мин);
 - миопатия;
 - одновременный прием циклоспорина;
 - пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
 - 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 привести к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
 - пациенты азиатской расы;
 - одновременный прием фибратов;
 - пациенты с печеночной недостаточностью с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью;
 - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - беременность;
 - период лактации;
 - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Таблетки 5, 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; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст

старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременный прием фибратов.

Таблетки 40 мг — наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность слабой степени тяжести (С₁ креатинина >60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Мертенил® противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Поскольку ХС и продукты биосинтеза ХС имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от его применения при беременности.

В случае возникновения беременности прием препарата следует немедленно прекратить. Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, в любое время суток, независимо от приема пищи, не разжевывая и не измельчая, проглатывая целиком, запивая водой.

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким со-

держанием ХС, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально, в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Выбирая начальную дозу препарата, следует учитывать уровень ХС у каждого конкретного пациента, а также возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциальный риск возникновения побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 нед можно провести коррекцию дозы.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. «Побочные действия») окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы в связи с возрастом не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тя-

жести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (С₁ креатинина менее 60 мл/мин). Назначение препарата Мертенил® в любых дозах противопоказано пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. «Противопоказания»). Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Повышения системной концентрации розувастатина у пациентов с баллом по шкале Чайлд-Пью, равным 7 и ниже, не выявлено. Однако повышение системной концентрации препарата наблюдалось у пациентов с баллами по шкале Чайлд-Пью 8 и 9. У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Данные о приеме препарата пациентами с баллом по шкале Чайлд-Пью выше 9 отсутствуют. Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе препарат Мертенил® противопоказан.

Этнические группы

У пациентов азиатской расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата пациентам азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Мертенил®, обычно уме-

ренно выраженные и краткосрочные. В ходе проведения контролируемых клинических исследований менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили лечение из-за развития побочных эффектов.

О побочных эффектах в клинических исследованиях и/или опыте применения препарата после его коммерческой реализации сообщалось со следующей частотой: часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко, включая отдельные случаи — $< 1/10000$.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто — сахарный диабет типа 2.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, боли в животе, тошнота; редко — панкреатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

Прочие: часто — астенический синдром.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, часто возникает возникновение побочных эффектов носит дозозависимый характер.

Частота возникновения рабдомиолиза, выраженных побочных эффектов со стороны почек и печени увеличивается у пациентов при приеме розувастатина в дозе 40 мг.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: при приеме розувастатина наблюдалась протенурия, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и

выше) были обнаружены у менее чем 1% пациентов, принимавших 10 и 20 мг розувастатина, и примерно у 3% пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг.

Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня $+$, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек.

У ряда пациентов, проходивших курс лечения розувастатином, наблюдалась гематурия, но данные клинических исследований показали, что частота возникновения таких случаев очень низкая.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях — рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности дозу выше 20 мг. Повышение активности КФК в зависимости от принимаемой дозы выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. Если активность КФК в 5 раз превышает ВГН, то лечение следует прекратить (см. «Особые указания»).

Со стороны печени: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности печеночных трансаминаз в зависимости от принимаемой дозы было выявлено у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. При этом в большинстве случаев это по-

вышение было умеренно выраженным, бессимптомным и преходящим.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТП, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы.

Постмаркетинговое применение

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — желтуха, гепатит; редко — повышение активности печеночных трансаминаз; неутонченной частоты — диарея.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — артралгия.

Со стороны ЦНС: очень редко — полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы: неутонченной частоты — кашель, одышка.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко — гематурия.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неутонченной частоты — синдром Стивенса-Джонсона

Прочие: неутонченной 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. **Циклоспорин** — при одновременном приеме розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. При одновременном приеме препаратов изменение концентрации циклоспорина в плазме крови не выявлено.

Антагонисты витамина К — как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата пациентам, получающим одновременно антагонисты витамина К (например варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), может привести к увеличению МНО. Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Эзетимиб — при одновременном приеме розувастатина и эзетимиба не наблюдается изменения AUC или $C_{\max}$ обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие розувастатина и эзетимиба, способного вызвать нежелательные явления.

Гемфиброзил и другие средства, снижающие уровень липидов — одновременный прием розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза $C_{\max}$ и AUC розувастатина (см. «Особые указания»).

На основании данных исследования специфических взаимодействий не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратами, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при приеме в монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. «Особые указания» и «Противопоказания»). При одновременном приеме с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами начальная доза препарата Мертенил® не должна превышать 5 мг.

Ингибиторы протеаз — хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз может привести к удлинению $T_{1/2}$ розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме здоровыми добровольцами 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира), выявлено повышение в 2 раза AUC_{0-24} и в 5 раз — $C_{\max}$ розувастатина соответственно. Поэтому одновременно назначать розувастатин и ингибиторы протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Антациды — одновременный прием розувастатина и антацидов в суспензии, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

Эритромицин — одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению AUC_{0-t} розувастатина на 20% и $C_{\max}$ розувастатина — на 30%. Эта взаимосвязь может быть вызвана усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия — одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение плазменных концентраций следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и препаратов гормонозаместительной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключить аналогичное дей-

ствие при использовании данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов достаточно широко использовалась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась.

Другие ЛС — не ожидается клинически значимое взаимодействие при одновременном приеме розувастатина и дигоксина.

Изоферменты цитохрома P450 — результаты проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих ферментов. Не было выявлено клинически значимое взаимодействие между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) либо кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) и розувастатина увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически не значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие ЛС, связанное с метаболизмом цитохрома P450, не ожидается.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Лечение:* специфическое лечение не существует. Рекомендуется симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Следует контролировать функцию печени и степень активности КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *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 препарат Мертенил® не рекомендуется применять у детей до 18 лет.

Почечные эффекты. Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз препарата Мертенил®, в особенности 40 мг, но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время терапии препаратом Мертенил®.

Опорно-двигательный аппарат. При применении препарата Мертенил® во всех дозировках, и в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия и в редких случаях рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил® и эзетимиб следует применять с осторожностью (см. «Взаимодействие»). Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

Определение КФК. Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок, вызывающих увеличение КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении активности КФК до начала терапии более чем в 5 раз выше ВГН через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН), терапию препаратом Мертенил® начинать не следует.

До начала терапии. Препарат Мертенил®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать паци-

ентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз (для дозы 40 мг см. «Противопоказания»);
- собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг см. «Противопоказания»);
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг см. «Противопоказания»);
- злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг см. «Противопоказания»);
- возраст старше 65 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (см. «Взаимодействие», для дозы 40 мг см. «Противопоказания»);
- одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг см. «Противопоказания»).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии.

Во время терапии. Рекомендуется информировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН или мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня (даже если активность КФК в 5 раз меньше ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Мертенил® или назначении альтернативно-

го ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен.

Однако увеличение числа случаев миозита и миопатии было выявлено у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетании назначения с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендован. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. «Взаимодействие» и «Побочные действия»).

Препарат Мертенил® не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию, или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, электролитные нарушения — см. *С осторожностью*).

Печень. Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, препарат Мертенил® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим в анамнезе заболевания печени. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до и через 3 мес после начала лечения. Если

активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН, следует прекратить прием препарата или уменьшить принимаемую дозу (см. «Способ применения и дозы»). Частота серьезных нарушений функции печени (связанных в основном с повышением активности печеночных трансаминаз) повышается при приеме 40 мг препарата.

Вторичная гиперхолестеринемия. У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза, нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения препаратом Мертенил®.

Особые популяции, этнические группы. В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов азиатского происхождения по сравнению с данными, полученными среди пациентов — представителей европеоидной расы (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеаз. Одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз не рекомендован (см. «Взаимодействие»).

Лактоза. Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой. Исследования по изучению влияния препарата Мертенил® на способность к управлению транспортным средством и использованию технических средств не проводились. Однако на основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что препарат Мертенил® не должен оказывать такое воздействие. Вместе с тем, при управлении транспортным средством или другими механизмами необходи-

мо учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг. В контурной ячейковой упаковке из фольги полиамид/алюминий/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10 шт. 3 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Метопролол* (Metoprolol*)

Синонимы

Эгилорк®: табл. (EGIS

Pharmaceuticals PLC) 630

Эгилорк® С: табл. п.п.о. пролонг. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 636

Никорандил* (Nicorandil*)

Синонимы

Кординик: табл.

(ПИК-ФАРМА) 347

НИПЕРТЕН (NIPERTEN®)

Бисопролол* 132

KRKA (Словения)

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 пленоч-

ной 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Бета-адреноблолирующее, гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое.

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;
- АВ блокада II–III степени;
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия;
- стенокардия Принцметала;
- кардиомиегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- артериальная гипотензия (с АД менее 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
- тяжелые формы бронхальной 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;



- феохромоцитомы (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, АВ 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 стенокар-

Н

дии напряжения. Рекомендуются 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 С1 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, сердцечбиеение, нарушения проводимости миокарда, АВ 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), 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, 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 биспролол.

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, БКК (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, АВ 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.

Удлинит 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 MAO* вследствие значительного снижения гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов MAO и биспролола 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 биспролола в плазме крови; *рифампицин* уменьшает $T_{1/2}$.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, АВ блокада, выраженное снижение АД, ХСН, цианоз ногтей, пальцев или ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих средств; симптоматическая терапия: при развившейся АВ 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 — бета₂-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 бронхологическим 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 биспролол 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 клоидина 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.

Рецепторную 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.), АВ 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 занятия 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 (Nitroglycerin)

Синонимы

Нитроминт®: аэроз. подъязычн. доз. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 439
Нитроспринт: спрей подъязычн. доз. (Фармамед ООО) 441

НИТРОМИНТ® (NITROMINT®)

Нитроглицерин 439

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



аэроз. подъязычн. доз. 0,4 мг/доза,
180 доз, бал. аэроз. 10 г
[с доз.-раствл.], пач. картон. 1

Нитроминт®

СОСТАВ

✦ Аэрозоль подъязычный
дозированный 1 баллон
активное вещество:
нитроглицерин 0,08 г
(в виде 1% раствора)

Н

вспомогательные вещества: этанол (96%) — 7,92 г; пропиленгликоль — 2 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветный или почти бесцветный прозрачный раствор без осадка.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Вазодилатирующее, антиангинальное.

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, тяжелая 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, желательнее 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 ди-гидроэрготамина и снижает эффективность гепарина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, снижение АД, ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение, покраснение лица, рвота и диарея, астенция, 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 явлениях передозировки следует применять общие методы лечения интоксикации и шока (восполнение ОЦК, введение норадреналина и/или дофамина и др.). *Применение этинефрина противопоказано.*

При развитии метгемоглобинемии можно применять следующие antidotes 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 подязычный 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 439

ООО «Фармамед» (Россия)

СОСТАВ

★ Спрей подязычный
дозированный 1 флакон
(300 доз)

активное вещество:

нитроглицерин (в пересчете на 100%) 0,12 г
1 доза содержит 0,4 мг нитроглицерина

Н



вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 3 г, спирт 96% — 6,4 г, вода очищенная — до 15 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная, бесцветная жидкость со спиртовым запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное, вазодилатирующее.

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 потенцируют гипотензивное действие нитратов;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью (сопоставляя риск и пользу): внутричерепная гипертензия, тампонада сердца, неконтролиру-

емая гиповолемия, у больных с сердечной недостаточностью при нормальном или низком давлении в легочной артерии, артериальная гипотензия (с АД 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 вазодилаторами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, БКК, прокаинамидом, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами MAO, 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 дигидроэрготамин).

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.), ор-

тостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головная боль; могут развиваться астенция, 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 снижение АД и появление головокружения при резком переходе из вертикального положения 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 ме-

ханическим 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.

НОЛИПРЕЛ® А (NOLIPREL® А)

Индапамид* + Периндоприла аргинин* 242

Les Laboratoires Servier (Франция)



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%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид (E171) — 14,4%) — 2,913 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, диуретическое, гипотензивное.

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 сульфонидам, 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 (С1 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 ГРУ-

ДЬЮ. 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 ossификации костей черепа) и развитию осложненной 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 развиваться 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 уве-

личение 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 (С1 креатинина менее 30 мл/мин).

Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (С1 креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А. Пациентам с С1 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 выведение ионов 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 возникнуть 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: часто — нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны CCC: 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 «пирует» (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 почеч-

ной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко — гиперкальциемия; неутонченной 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. Комбинация, не рекомендуемая 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.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВП может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиваться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно 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 антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Периндоприл

1. Комбинации, не рекомендуемые к применению

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Ка-

лийсберегающие 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 одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, 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 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: одновременное 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. периндопри-

рила, у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемия 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 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, циаемазин, левопромазин, 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 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). Необходимо контролировать содержания калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновремен-

но получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание 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 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 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 концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рво-

той, 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 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 (С_л 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 недо-

статочности. 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 регуляр-

ный 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 избежания развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно соотносить фактор польза/риск.

Ангioneвротический 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 немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока призна-

ки 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.

Ангioneвротический 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 про-

ведении 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.

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 препара-

та 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 воз-

раста (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 необходимо 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 возникновений 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 неизменной 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 другими механизмами 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.

Н

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ (NOLIPREL® A BI-FORTE)

Индапамид* +
Периндоприла аргинин* 242

Les Laboratoires Servier (Франция)



табл. 2,5 мг + 10 мг,
фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1
Нолипрел® А Би-форте

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 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 (E171) — 0,83902 мг; глицерол — 0,2622 мг; гипромеллоза — 4,3583 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые

таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, диуретическое, гипотензивное.

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 сульфонидам;
- 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 (С1 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 кровообращения, 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 приводит 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 развиваться 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 С1 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 (С1 креатинина <60 мл/мин).

Пациентам с С1 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 — тромбозы, лейкопения, 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 «пирует» (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 подочно-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 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: 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 содержания 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 препаратов.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВП 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 (нейролеп-

тики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид: снижение антигипертензивного эффекта (задержка 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 составе комбинированной терапии) 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 калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические препараты 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 толерант-

ности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание средств, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаиномид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное 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 симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетание средств, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол), некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циаемазин, левопромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид), другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила ме-

тилсульфат, 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.

Лекарственные препараты, 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). Необходимо 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 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 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: обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержа-

щих контрастных средств. Перед применением йодсодержащих контрастных средств больным необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции 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 (С1 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 ангины, 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 C1 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.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактикоидных 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, анафилактикоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактикоидные 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 анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной 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 анафилактикоидные 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 развиваться функциональная почечная недостаточность, 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 хирургиче-

скому 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 фун-

кции 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 пре-

парата 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 С₁ 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.

Н

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 автомобилем 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 в количестве, соответствующем количеству флаконов, 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 применению помещены в пачку картонную с контролем первого вскрытия. 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в количестве, соответствующем количеству флаконов, помещены в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ (NOLIPREL® A FORTE)

Индапамид +*

Периндоприла аргинин 242*

Les Laboratoires Servier (Франция)

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 SEPILFILM 37781 RBC (глице-

рол — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, диуретическое, гипотензивное.

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 сульфонидам, 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 (С_л 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.



табл. п.п.о. 5 мг + 1,25 мг,
фл. п./пропилен. 30, пач. картон. 1
Нолипрел® А форте

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 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), лабиль-

Н

ность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсibilизация, 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 оксификации 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 (С_л креатинина менее 30 мл/мин). Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (С_л креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А форте.

Пациентам с С_л 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 4% 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 CCC: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мер-

цательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неуточненной частоты — аритмии типа «пирует» (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 подочно-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 периндоприла/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 индапамид 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.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВП может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиваться 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 антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного 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 содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, 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 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: одновременное 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 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, циамамазин, 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), га-

лофантрин, 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). Необходимо контролировать уровня калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание 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 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 вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, осо-

бенно при применении 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 концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, 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 (С₁ 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 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.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактических 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, анафилактической реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры.

Анафилактические 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 анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

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 развиваться 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.

тии. 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 у этих больных 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 отметить 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 неизменной 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.

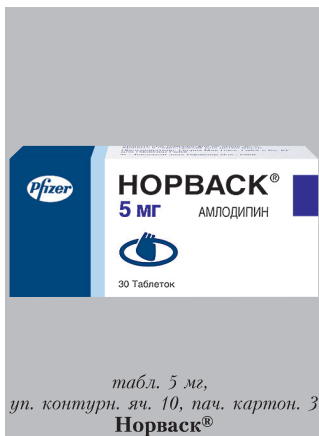
По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОРВАСК® (NORVASC®)

Амлодипин* 61

Pfizer H.C.P. Corporation (США)



СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:
амлодипин 5 мг
10 мг

(эквивалентно 6,944 и 13,889 мг амлодипина безилата соответственно)

вспомогательные вещества:
МКЦ — 124,056/248,111 мг; кальция гидрофосфат — 63/126 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 4/8 мг; магния стеарат — 2/4 мг

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное, антигипертензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Производное дигидропиридина — БКК II поколения, оказывает гипотензивный и антиангинальный эффект. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени — в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол:

- при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде;

- расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением).

У больных стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает то-

лерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительное дозозависимое антигипертензивное действие. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторное увеличение ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием.

При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 ч, длительность эффекта — 24 ч.

У пациентов с заболеваниями ССС (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3 и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утол-

Н

щения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аортокоронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования ХСН; снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает риск смерти или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У пациентов с ХСН (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из ЖКТ. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80%, $T_{\max}$ в сыворотке крови — 6–12 ч. C_{ss} достигаются после 7–8 дней терапии.

Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина. Средний V_d составляет 21 л/кг, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая — в крови. Большая часть препарата, находящегося в крови (97,5%) связывается с белками плазмы крови. Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта первого прохождения. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

После однократного приема $T_{1/2}$ варьирует от 35 до 50 ч, при повторном назначении $T_{1/2}$ составляет приблизительно 45 ч. Около 60% принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10% — в неизменном виде, а 20–25% — через

кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

Применение у пожилых пациентов. У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ — 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью. Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше ($T_{1/2}$ — до 60 ч).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин проникает через ГЭБ. При гемодиализе не удаляется.

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 АД менее 90 мм рт. ст.);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA; аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 мес после

него); синдром слабости синусного узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальная гипотензия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Безопасность применения препарата Норваск® 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.

Данные, свидетельствующие о выделении амлодипина в грудное молоко, отсутствуют. Однако известно, что другие БКК — производные дигидропиридина, выделяются в грудное молоко. Поэтому при необходимости применения препарата Норваск® в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

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 $T_{1/2}$ амлодипина, как и всех БКК, увеличивается у больных с данной патологией, каких-либо изменений дозировки препарата обычно не требуется (см. «Особые указания»).

Применение у больных с нарушенной функцией почек. Рекомендуется применять Норваск® в обычных дозах, однако необходимо учитывать возможное незначительное увеличение $T_{1/2}$.

Не требуется коррекция дозы при одновременном применении с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (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 — от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны ССС: часто — ощущение сердцебиения, периферические отеки (лодыжек и стоп), приливы крови к коже лица; нечасто — чрезмерное снижение АД; очень редко — обморок, одышка, васкулит, ортостатическая гипотензия, развитие или усугубление течения ХСН, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз; редко — миастения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость; нечасто — астения, общее недомогание, гипестезии, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревожность, звон в ушах, извращение вкуса; очень редко — мигрень, повышенное потоотделение, апатия, ажитация, атаксия, амнезия.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боли в животе; нечасто — рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; редко — гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко — панкреатит, гастрит, желтуха (обусловленные холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны органов кроветворения: очень редко — тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка, ринит, носовое кровотечение; очень редко — кашель.

Со стороны органов чувств: нечасто — диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, импотенция; очень редко — дизурия, полиурия.

Со стороны кожных покровов: редко — дерматит; очень редко — алоpecia, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Метаболические нарушения: очень редко — гипергликемия; нечасто — увеличение/снижение массы тела.

Аллергические реакции: нечасто — кожный зуд, сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница), очень редко — ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Лабораторные показатели: очень редко — гипергликемия.

Прочие: нечасто — озноб, гинекомастия; очень редко — паросмия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, α -адреноблокаторами, β -адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например с нитратами пролонгированного или короткого действия, β -адреноблокаторами.

В отличие от других БКК, клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БКК) не было обнаружено при совместном применении с НПВС, в т.ч. и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БКК при совместном применении с тиазидными и петлевыми диуретиками, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с α_1 -адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например амиодарон и хинидин).

Однократный прием 100 мг силденафила у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БКК, в т.ч. и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БКК.

При совместном применении БКК с препаратами лития (для Норваск® данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не изменяет фармакокинетику *циклоспорина*.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (ПВ).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

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, придание возвышенного положения нижним конечностям, активное поддержание функции ССС, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль ОЦК и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов — применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов — в/в введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период терапии препаратом Норваск® необходимо контролировать массу тела и потребление поваренной соли, показано назначение соответствующей диеты.

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс препарата. Изменение доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Пациентам с малой массой тела, пациентам невысокого роста и больным с выраженным нарушением функции печени может потребоваться меньшая доза препарата.

Эффективность и безопасность применения препарата Норваск® при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у БКК синдрома отмены, прекращение лечения препаратом Норваск® желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими сложными механизмами. Хотя на фоне применения препарата Норваск® какое-либо отрицательное влияние на способность управлять автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг, 10 мг.* По 10 или 14 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 3 блистера по 10 табл. или 1 блистер по 14 табл. помещены в картонную пачку, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Н

НОРМОДИПИН® (NORMODIPINE®)

Амлодипин* 61

Gedeon Richter (Венгрия)



табл. 5, 10 мг, бл. 10,

нач. картон. 3

Нормодипин®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

амлодипин 5 мг

10 мг

(в виде 6,944/13,889 мг амлодипина безилата соответственно)

вспомогательные вещества: магния стеарат — 2/4 мг; карбоксиметилкрахмал натрия тип А — 4/8 мг; кальция гидрофосфат безводный — 63/126 мг; МКЦ — 124,056/248,111 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 5 мг: белые или почти белые, двояковыпуклые, продолговато-округлой формы с гравировкой «5» на одной стороне.

Таблетки 10 мг: белые или почти белые, двояковыпуклые, продолговато-округлой формы с гравировкой «10» на одной стороне и риской — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное, гипотензивное.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия — монотерапия или комбинация с другими антигипертензивными средствами;
- стабильная стенокардия напряжения и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) — монотерапия или комбинация с другими антиангинальными средствами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к амлодипину, производным дигидропиридина и другим компонентам препарата;
- выраженная артериальная гипотензия (с АД менее 90 мм рт. ст.);
- коллапс, кардиогенный шок;
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- клинически значимый стеноз аорты;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С осторожностью: нарушения функции печени; синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия); хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA; артериальная гипотензия; аортальный стеноз; митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после инфаркта миокарда); пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не было выявлено тератогенности амлодипина в исследовании на животных, однако отсутствует клинический опыт его применения при беременности и в период лактации.

Поэтому амлодипин не следует назначать

беременным и в период лактации, а также женщинам детородного возраста, если они не используют надежные методы контрацепции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг/сут. Максимальная суточная доза — 10 мг однократно. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 5 мг/сут (1 табл. по 5 мг).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ амлодипина и снижаться клиренс креатинина. Изменение доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами.

Не требуется изменение дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

Не требуется изменение дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто — более 1/10; часто — $\geq 1/100$ и $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$; очень редко — $< 1/10000$, включая отдельные сообщения.

Со стороны ССС: часто — сердцебиение, периферические отеки (отечность лодыжек и стоп), приливы крови к коже лица; нечасто — чрезмерное снижение АД; очень редко — развитие или усугубление течения сердечной недостаточности, нарушения ритма (брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке, ортостатическая гипотензия, васкулит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто — головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость; нечасто — астенция, общее недомогание, гипестезия, парестезии, периферическая нейтропатия, тремор, вертиго, обморок, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога; очень редко — апатия, атаксия, ажитация, амнезия.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боли в животе; иногда — рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; редко — гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко — панкреатит, гастрит, желтуха (обусловленные холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны органов кроветворения: очень редко — тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны мочеполовой системы: редко — учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, импотенция; очень редко — дизурия, полиурия.

Со стороны кожных покровов: редко — дерматит; очень редко — пурпура, ксеродермия, нарушение пигментации кожи.

Аллергические реакции: нечасто — кожный зуд, сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь); очень редко — крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: иногда — мышечные судороги, миалгия (при длительном применении), артралгия, боль в спине, артроз; редко — миастения.

Прочие: редко — алоpecia, гинекомастия, гиперурикемия, увеличение/снижение массы тела, нарушения зрения, диплопия, конъюнктивит, боль в глазах, звон в ушах, диспноэ, носовое кровотечение, повышенное потоотделение; очень редко — холодный липкий пот, кашель, ринит, паросмия, нарушения вкусовых ощущений, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, гипергликемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Амлодипин может безопасно применяться для лечения артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, α -адреноблокаторами, β -адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. Пациентам со стабильной стенокардией препарат можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например с нитратами пролонгированного действия, β -адреноблокаторами или нитратами короткого действия. Амлодипин можно одновременно применять с НПВС (особенно индометацин), антибактериальными средствами и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БКК дигидропиридинового ряда при совместном применении с тиазидными и петлевыми диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами и нитратами, а так же усиление их гипотензивного действия при совместном применении с α_1 -адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательное инотропное действие обычно не наблюдали, тем не менее некоторые БКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например амиодарон и хинидин).

Однократный прием 100 мг силденафила у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияние на параметры фармакокинетики амлодипина. Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь) — амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир) увеличивают плазменные концентрации БКК, в т.ч. амлодипина.

Нейролептики и изофлуран усиливают гипотензивное действие производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшать эффект БКК.

При совместном применении амлодипина с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не изменяет фармакокинетику циклоспорина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенное влияние на действие варфарина (ПВ).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок — одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тахикардия, чрезмерная периферическая вазодилатация (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, поддержание функции CCC, контроль показателей функции сердца и легких; приподнятие, выше уровня головы, положение нижних конечностей; контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов — применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); с целью устранения

последствий блокады кальциевых каналов — в/в введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения препаратом Нормодипин® необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, показано назначение соответствующей диеты. Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Пациентам с малой массой тела, невысокого роста и больным с выраженным нарушением функции печени может потребоваться меньшая доза.

У пожилых пациентов может удлиняться $T_{1/2}$ и клиренс препарата. Изменение доз для пожилых пациентов не требуется; при увеличении дозы необходимо более тщательное наблюдение за пациентами.

При нарушении функции печени также может удлиняться $T_{1/2}$ препарата. Поэтому таким пациентам Нормодипин® необходимо назначать с осторожностью. Несмотря на то что прекращение приема препарата Нормодипин® не сопровождается развитием синдрома отмены, прекращение лечения желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

Эффективность и безопасность препарата при гипертензивном кризе не установлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими сложными механизмами. Не было сообщений о влиянии препарата Нормодипин® на управление автомобилем или работу с механизмами. Тем не менее, у некоторых пациентов, преимущественно в начале лечения, могут возникать сонливость, головокружение и другие побочные эффекты со стороны нервной системы. При их возникновении пациент должен соблюдать особые меры предосторожности при управ-

лении автомобилем и работе со сложными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 5 мг и 10 мг. В блистере из алюминия/ПВХ по 10 шт. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОРТИВАН® (NORTIVAN®)

Валсартан* 145

Gedeon Richter (Венгрия)



табл. п.п.о. 40, 80, 160 мг,
уп. контури. яч. 10, пач. картон. 3
Нортиван®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

валсартан 40 мг
80 мг
160 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 35,6/71,2/142,4 мг; кроссповидон — 19,75/39,5/79 мг; кремния диоксид коллоидный — 5,3/10,6/21,2 мг; магния стеарат — 1,875/3,75/7,5 мг

оболочка пленочная

таблетки 40 мг: Opadry TAN 03B34653 (гипромеллоза-6сР — 3,125, титана диоксид (E171) —

1,43 мг, макрогол 400 — 0,312 мг, тальк — 0,05 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,073 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,008 мг, краситель железа оксид черный (E172) — 0,002 мг) — 5 мг

таблетки 80/160 мг: *Opadry PINK 03B34654* (гипромеллоза-6сР — 6,25/12,5 мг, титана диоксид (E171) — 2,691/5,383 мг, макрогол 400 — 0,625/1,25 мг, тальк — 0,1/0,2 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,146/0,292 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,188/0,375 мг) — 10/20 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 40 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светлого-коричневого цвета, на одной стороне гравировка «С73», на другой — риска.

Таблетки 80 мг: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на одной стороне гравировка «С74», на другой — риска.

Таблетки 160 мг: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на одной стороне гравировка «С75», на другой — риска.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- острый инфаркт миокарда в составе комбинированной терапии у пациентов со стабильными показателями гемодинамики с асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью с целью снижения смертности при инфаркте миокарда.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к валсартану или другим компонентам препарата;

- выраженная печеночная недостаточность (по шкале Чайлд-Пью более 9 баллов);
- цирроз печени;
- обструкция желчевыводящих путей (холестаз);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: артериальная гипотензия; печеночная недостаточность (по шкале Чайлд-Пью менее 9 баллов); почечная недостаточность (С₁ креатинина менее 20 мл/мин), в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе; после перенесенного инфаркта миокарда; гипонатриемия; диета с ограничением потребления натрия; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); пациенты старше 75 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Нортиван® при беременности противопоказано.

Почечная перфузия плода, которая зависит от развития РААС, начинает функционировать в III триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме валсартана во II и III триместрах.

Препараты, действующие на РААС, в случае их применения во II и III триместре беременности, могут вызывать повреждения и гибель плода. Имеются сообщения о спонтанных выкидышах, маловодии и нарушении функции почек новорожденного в случаях, когда беременные принимали валсартан.

Данные о выделении валсартана с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата Нортиван® в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема — 1–2 раза в сутки.

Артериальная гипертензия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Нортиван® составляет 80 мг/сут, независимо от возраста, пола или расовой принадлежности пациента. Гипотензивное действие проявляется в течение 2 нед терапии, а максимальный эффект наблюдается после 4 нед терапии.

У некоторых пациентов, у которых не удается достичь целевого АД, доза может быть увеличена до 160 мг/сут. Дальнейшее усиление гипотензивного действия может быть достигнуто или путем увеличения дозы препарата Нортиван® максимально до 320 мг/сут, или путем добавления к терапии препаратом Нортиван® тиазидных диуретиков.

Нортиван® может также применяться одновременно с другими антигипертензивными средствами.

Применение у пациентов старше 75 лет

Начинать лечение рекомендуется с более низкой дозы, составляющей 40 мг/сут.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (С_л креатинина менее 20 мл/мин) или находящихся на гемодиализе рекомендуется начинать лечение с более низкой дозы, составляющей 40 мг/сут.

У пациентов с нарушением функции почек (С_л креатинина 20–50 мл/мин) коррекция начальной дозы препарата не требуется.

Применение у пациентов со сниженным ОЦК

Для пациентов со сниженным ОЦК (например пациенты, получающие лечение высокими дозами диуретиков, у которых доза диуретика не может быть снижена) начальная доза препарата Нортиван® составляет 40 мг/сут.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (по шкале Чайлд-Пью менее 9 баллов) рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг/сут. Максимальная суточная доза — 80 мг. Не следует превышать суточную дозу 80 мг.

Применение у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда

Терапия может быть начата уже в первые 12 ч после острого инфаркта миокарда в начальной дозе 20 мг (1/2 табл. по 40 мг) 2 раза в сутки, возможно постепенное увеличение дозы препарата Нортиван® (40, 80 мг) в течение нескольких недель до достижения максимальной дозы 160 мг 2 раза в сутки с учетом переносимости препарата.

При выявлении артериальной гипотензии или нарушения функции почек следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата.

Нортиван® может применяться у пациентов, получающих стандартную терапию после перенесенного инфаркта миокарда, включающую ацетилсалициловую кислоту, β-адреноблокаторы, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

При применении препарата Нортиван® после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с нарушением функции почек (С_л креатинина 20–50 мл/мин) не требуется коррекция дозы препарата.

В настоящее время отсутствуют данные о применении препарата после перенесенного инфаркта миокарда у больных с тяжелой почечной недостаточностью (концентрация креатинина ≥ 221 мкмоль/л). По этой причине Нортиван® следует применять у таких больных с осторожностью, с соответствующей оценкой функции почек (см. «Особые указания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе клинических исследований у больных с артериальной гипертензией нежелате-

льные явления были слабо выражены и носили преходящий характер. Частота развития нежелательных явлений не была связана с полом, возрастом или расовой принадлежностью пациентов. Частота определяется как очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко, включая отдельные сообщения — $< 1/10000$.

Инфекции: часто — вирусные инфекции; нечасто — инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, синусит; очень редко — ринит.

Со стороны системы кроветворения: часто — нейтропения; очень редко — тромбоцитопения.

Аллергические реакции: очень редко — реакции повышенной чувствительности (в т.ч. сывороточная болезнь и васкулит; ангионевротический отек, кожная сыпь, зуд).

Лабораторные показатели: нечасто — гиперкалиемия*; редко — снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, гиперкреатинемия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение азота мочевины в сыворотке крови.

Со стороны ЦНС: нечасто — обморок*, бессонница, повышенная утомляемость, астения, снижение либидо; редко — головокружение; очень редко — головная боль, легкие и преходящие нарушения вкусовой чувствительности.

Со стороны органа слуха: нечасто — вертиго.

Со стороны CCC: нечасто — сердечная недостаточность*, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия*, периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — кашель, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — диарея, боль в животе; очень редко — тошнота.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко — нарушения функции печени.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто — боль в спине; очень редко — артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко — снижение функции почек**, почечная недостаточность**.

При применении препарата Нортиван® после перенесенного инфаркта миокарда:

*Гиперкалиемия, обморок, ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность — встречаются нечасто.

**Снижение функции почек, почечная недостаточность — встречаются очень редко.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Поскольку валсартан не подвергается существенному метаболизму, то не следует ожидать и значимых лекарственных взаимодействий, связанных с индукцией или ингибированием системы цитохрома P450.

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами не отмечено. Препараты, протестированные в клинических исследованиях, включали в себя циметидин, варфарин, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид. При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ были сообщения об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и усилении его токсичности. В очень редких случаях такие изменения наблюдались при приеме препаратов лития с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Следует с осторожностью применять препараты лития с препаратом Нортиван®. Если эта комбинация необходима, то рекомендуется контроль содержания лития в плазме крови.

Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон,

триамтерен, амилорид), калийсодержащих пищевых добавок и препаратов калия может привести к увеличению содержания калия в плазме крови.

При одновременном приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II с НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота более 3 г/день) возможно снижение антигипертензивного эффекта валсартана.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС повышает риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность и повышение содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При одновременном применении следует соблюдать осторожность, особенно пациентам пожилого возраста.

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 транспортеров OATP1B1 и MRP2.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* несмотря на отсутствие достаточного количества данных, основным ожидаемым проявлением передозировки препарата будет являться тахикардия и выраженное снижение АД, которое может привести к коллапсу и/или шоку.

Лечение: специфического антидота нет. Если препарат принят недавно, следует вызвать рвоту, назначить промывание желудка, активированный уголь. При выраженном снижении АД обычным методом лечения является в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гипонатриемия и снижение ОЦК*

У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или сниженным ОЦК,

например получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях после начала терапии препаратом Нортиван® может возникать выраженная артериальная гипотензия. Пациентам, у которых доза диуретиков не может быть снижена с целью коррекции содержания натрия и/или ОЦК, рекомендуемая начальная доза препарата Нортиван® составляет 40 мг.

Стеноз почечной артерии

Краткосрочное применение валсартана у пациентов с реноваскулярной гипертензией, вторичной по отношению к одностороннему стенозу почечной артерии, не вызывало каких-либо существенных изменений показателей гемодинамики почек, концентрации сывороточного креатинина или азота мочевины крови. Однако поскольку применение других препаратов, которые действуют на РААС, может повышать концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови, в качестве меры предосторожности рекомендуется контроль этих показателей и наблюдение за данной группой пациентов.

Печеночная недостаточность

На основании фармакокинетических данных, которые демонстрируют значительное повышение концентрации валсартана в плазме крови у пациентов с артериальной гипертензией с сопутствующей легкой и средней степенью печеночной недостаточности (по шкале Чайлд-Пью менее 9 баллов), рекомендуется применение более низких доз препарата Нортиван® (см. «Способ применения и дозы»). У таких пациентов не следует превышать суточную дозу в 80 мг. Вопрос о применении дозы выше чем 80 мг дважды в сутки следует рассматривать только в том случае, если клинические преимущества с большой вероятностью будут превышать потенциальный риск, связанный с усилением антигипертензивного действия препарата Нортиван® (см. «Способ применения и дозы»). Пациентам с

тяжелой печеночной недостаточностью (по шкале Чайлд-Пью более 9 баллов), циррозом печени, обструкцией желчевыводящих путей применение препарата Нортиван® противопоказано (см. «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

Сообщалось о повышении концентрации мочевины, креатинина в сыворотке крови и нарушении функции почек (в т.ч. очень редко — об острой почечной недостаточности) вследствие подавления активности РААС, что наблюдалось в особенности у пациентов с уже существующим нарушением функции почек или с тяжелой хронической сердечной недостаточностью.

На фоне одновременного приема препаратов калия необходим контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек или пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Взаимодействие»).

Состояние после перенесенного инфаркта миокарда

Применение препарата Нортиван® больными после перенесенного инфаркта миокарда обычно приводит к некоторому снижению АД, но при соблюдении рекомендаций по режиму дозирования отмены препарата Нортиван® из-за артериальной гипотензии обычно не требуется.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Нортиван® больным после перенесенного инфаркта миокарда (см. «Способ применения и дозы»).

Вследствие подавления активности РААС у предрасположенных пациентов можно ожидать нарушение функции почек. Оценка состояния больных после перенесенного инфаркта миокарда всегда должна включать оценку функции почек.

Комбинация с гидрохлоротиазидом позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой. Исследования по изучению влияния препарата Нортиван® на способность управлять транспортными средствами и использовать технические средства не проводились. Однако следует соблюдать осторожность, т.к. во время лечения может возникать головокружение или повышенная утомляемость.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг, 160 мг. В блистере алюминий/алюминий по 10 шт. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПАНАНГИН (PANANGIN)

Калия и магния аспарагинат 250

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 ампл.

активные вещества:

калия аспарагинат 452 мг
(в форме калия аспарагината гемидриата, соответствует 103,3 мг ионов калия)

магния аспарагинат 400 мг
(в форме магния аспарагината тетрагидрата, соответствует 33,7 мг ионов магния)

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 10 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор для в/в введения: бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиаритмическое, восполняющее дефицит магния и калия.

ПОКАЗАНИЯ

- устранение дефицита калия и магния в качестве вспомогательного

средства при различных проявлениях ишемической болезни сердца, включая острый инфаркт миокарда;

- хроническая сердечная недостаточность;
- нарушения ритма сердца (включая аритмии, вызванные передозировкой сердечных гликозидов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- болезнь Аддисона;
- АВ блокада II и III степени;
- кардиогенный шок (АД <90 мм рт. ст.);
- гиперкалиемия;
- гипермагниемия;
- недостаточность коры надпочечников;
- тяжелая миастения;
- дегидратация;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: АВ блокада I степени; выраженные нарушения функции печени; метаболический ацидоз; опасность возникновения отеков; нарушения функции почек в том случае, если проведение регулярного контроля содержания магния в сыворотке крови является невозможным (опасность кумуляции, токсическое содержание магния); кардиогенный шок (с АД менее 90 мм рт. ст.); гипофосфатемия; мочекаменный диатез, связанный с нарушением обмена кальция, магния и аммония фосфата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Нет данных о вредном воздействии препарата в период беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/в, капельно, в виде медленной капельной инфузии (20 капель/мин). Содержимое 1–2 ампл. растворяют в 50–100 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы).

В случае необходимости введение можно повторить через 4–6 ч.

Препарат пригоден для комбинированной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При быстром в/в введении возможно развитие симптомов гиперкалиемии (утомляемость, миастения, парестезии, спутанность сознания, нарушение сердечного ритма — брадикардия, АВ блокада, аритмии, остановка сердца) и гипермагниемии (падение нейромuscular возбудимости, позывы на рвоту, рвота, летаргия, снижение АД). Также возможно развитие флебита, АВ блокады и парадоксальной реакции (увеличение количества экстрасистол).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает отрицательное дромо- и батмотропное действие антиаритмических ЛС.

Устраняет гипокалиемию, вызванную глюкокортикоидами.

За счет содержания магния снижает эффект неомидина, полимиксина В, тетрациклина и стрептомицина.

Циклоспорин, калийсберегающие диуретики, гепарин, ингибиторы АПФ могут усилить риск развития гиперкалиемии.

Анестетики усиливают угнетающее действие магния на ЦНС. Может усиливать нервно-мышечную блокаду, вызванную деполаризующими миорелаксантами (атракурия безила, декаметония бромид, суксаметония хлорид, бромид, йодид).

Кальцитриол повышает концентрацию магния в плазме крови, препараты кальция — снижают эффект магния.

β-адреноблокаторы, НПВС повышают риск развития гиперкалиемии вплоть до развития аритмии и асистолии.

Фармацевтически совместим с растворами сердечных гликозидов (улучшает их переносимость, снижает нежелательные эффекты сердечных гликозидов).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. До настоящего времени случаи передозировки не описаны. При передозировке риск

возникновения симптомов гиперкалиемии и гипермагниемии возрастает. **Симптомы гиперкалиемии:** утомляемость, миастения, парестезии, спутанность сознания, нарушение сердечного ритма (брадикардия, АВ блокада, аритмии, остановка сердца).

Симптомы гипермагниемии: падение нервно-мышечной возбудимости, позывы на рвоту, рвота, летаргия, снижение АД. При резком повышении содержания ионов магния в крови — угнетение глубоких сухожильных рефлексов, паралич дыхания, кома.

Лечение: следует прекратить лечение препаратом Панангин и провести симптоматическую терапию (в/в введение кальция хлорида в дозе 100 мг/мин, при необходимости назначить гемодиализ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При быстром введении возможно развитие гиперемии кожи.

Следует соблюдать особую осторожность в случае наличия заболеваний, сопровождающихся гиперкалиемией. В этих случаях рекомендуется контролировать содержание ионов калия в крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не изучалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 45,2 мг/мл+40 мг/мл. В бесцветной стеклянной ампуле 1-го гидролитического класса по 10 мл, 5 ампл. в пластиковом поддоне. 1 пластиковый поддон в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПАНАНГИН (PANANGIN)

Калия и магния аспарагинат 250

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

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

активные вещества:

магния аспарагинат ... 140 мг
(в форме магния аспарагината · 4 H₂O — 175 мг)

калия аспарагинат..... 158 мг
(в форме калия аспарагината · 1/2 H₂O — 166,3 мг)

вспомогательные вещества

ядро: кремния диоксид коллоидный — 2 мг; повидон — 3,3 мг; магния стеарат — 4 мг; тальк — 10 мг; крахмал кукурузный — 86,1 мг; крахмал картофельный — 3,3 мг
оболочка пленочная: макрогол 6000 — 1,4 мг; титана диоксид (С.І. 77891 Е171) — 5,3 мг; метакриловой кислоты сополимер Е 100% — 6 мг; тальк — 7,3 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, со слегка блестящей и неровной поверхностью, почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиаритмическое, восполняющее дефицит магния и калия.



табл. п.п.о., фл. п/пропилен. 50,
пач. картон. 1
Панангин

ПОКАЗАНИЯ. В качестве дополнительного средства:

- хронические заболевания сердца (сердечная недостаточность, состояние после инфаркта миокарда);
- нарушения сердечного ритма (в первую очередь желудочковые аритмии);
- лечение сердечными гликозидами;
- заместительная терапия при недостатке магния/калия в пище.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из составных компонентов препарата;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- гиперкалиемия;
- гипермагниемия;
- болезнь Аддисона;
- АВ блокада I–III степени;
- кардиогенный шок (АД <90 мм рт. ст.);
- нарушение обмена аминокислот;
- тяжелая миастения;
- гемолиз;
- острый метаболический ацидоз;
- обезвоживание.

С осторожностью: беременность (особенно I триместр); период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. С осторожностью при беременности (особенно I триместр) и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, после еды, т.к. кислая среда желудка снижает его эффективность.

Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

Обычная суточная доза — по 1–2 табл. 3 раза в день. Максимальная суточная доза — по 3 табл. 3 раза в день. Длительность приема препарата и необходимость повторных курсов определяет врач.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны тошнота, рвота, диарея, неприят-

ные ощущения или жжение в поджелудочной области (у больных анацидным гастритом или холециститом), АВ блокада, парадоксальная реакция (увеличение числа экстрасистол), гиперкалиемия (тошнота, рвота, диарея, парестезии), гипермагниемия (покраснение лица, чувство жажды, снижение АД, гипорефлексия, угнетение дыхания, судороги).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакодинамическое:* совместное применение с калийсберегающими диуретиками (триамтерен, спиронолактон), β-адреноблокаторами, циклоспорином, гепарином, ингибиторами АПФ, НПВС повышает риск развития гиперкалиемии вплоть до развития аритмии и асистолии. Применение препаратов калия совместно с ГКС устраняет гипокалиемию, вызываемую последними. Под влиянием калия уменьшаются нежелательные эффекты сердечных гликозидов. Усиливает отрицательное батмотропное действие антиаритмических ЛС. Анестетики увеличивают угнетающее действие препаратов магния на ЦНС; при одновременном применении с атракурением, декаметонием, сукинилхлоридом и суксаметонием возможно усиление нервно-мышечной блокады; кальцитриол повышает содержание магния в плазме крови, препараты кальция снижают эффект препаратов магния.

Фармакокинетическое: вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание препарата в ЖКТ, и необходимо соблюдать 3-часовой интервал между приемом внутрь препарата Панангин с перечисленными средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* нарушение проводимости (особенно при предшествующей патологии проводящей системы сердца).

Лечение: в/в введение кальция хлорида; при необходимости — гемодиализ и перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует соблюдать особую осторожность в случае наличия заболевания, сопровождающегося гиперкалиемией; рекомендуется контролировать уровни ионов в крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, связанные с повышенным риском травматизма. Не влияет на способность управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 140 мг+158 мг. В полипропиленовом флаконе по 50 шт. 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Периндоприл* (Perindopril*)

📁 *Синонимы*

Перинева®: табл. (KRKA). 498

Престариум® А: табл. дисперг. в полости рта, табл.

п.п.о. (Les Laboratoires Servier). 532

ПЕРИНЕВА® (PERINEVA)

Периндоприл* 498

KRKA (Словения)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
состав см. таблицу

Действующие вещества	Дозировки таблеток, мг		
	2	4	8
периндоприла эрбумин, полуфабрикат-гранулы	38,39	76,78	153,56
активное вещество полуфабриката-гранул: периндоприла эрбумин	2 мг	4 мг	8 мг
<i>вспомогательные вещества полуфабриката-гранул</i>			
кальция хлорида гексагидрат	0,6	1,2	2,4

Действующие вещества	Дозировки таблеток, мг		
	2	4	8
лактозы моногидрат	31,79	63,58	127,16
кросповидон	4	8	16
<i>вспомогательные вещества</i>			
МКЦ	11,25	22,5	45
кремния диоксид коллоидный	0,135	0,27	0,54
магния стеарат	0,225	0,45	0,9

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Гипотензивное, кардиопротективное, вазодилатирующее.



табл. 8 мг, уп. контурн. яч. 10,
нач. картон. 3

Перинева

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 до 18 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 (С_г 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 клапа-

на, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилонитриловых 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 глю-

II

козы 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.

Взультрь. 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, гиповоле-

мии 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 диуретиков 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 калий-несберегающими 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 вазодилаторы, лечение

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.

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, диа-

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.

рея, 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 гиперкалиемиа, 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 развиваться чрезмерная артериальная гипотензия. Риск развития чрезмерной артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, в/в введения 0,9% рас-

твора 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 гиперкалиемиа. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, 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 развиваться 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.

Симптомомиметики. Могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При назначении подобной комбинации следует регуляр-

но оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердечное биение, брадикардия, головокружение, тревога, кашель.

Лечение: при выраженном снижении АД — придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по выполнению ОЦК, по возможности — в/в введение ангиотензина II и/или в/в раствора катехоламинов. При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана установка искусственного водителя ритма (пейсмекера). 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 полиакрилонитриловых 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 страда-

ющих 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 развиваться 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 (С креатинина <60 мл/мин) начальная доза препарата Перинева должна быть подобрана в соответствии с С 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 ухудшению 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 незна-

чительное 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 развиваться 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.

Анафилактические 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 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 развиваться 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 тера-

пию 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 указанных 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* (Piribedil*)

✎ *Синонимы*

Проноран®: табл. с контролем высвоб. п.о. (Les

Laboratoires Servier) 552

ПЛАВИКС® (PLAVIX®)

Клопидогрел* 275

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

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

клопидогрел гидро- сульфат 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; *Опадры* розовый (лактозы моногидрат; гипромеллоза; титана диоксид (E171); триацетин; краситель железа оксид красный (E172); воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «75» на одной стороне и «1171» — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ- СТВИЕ. Антиагрегационное.

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 тромбозмимических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии).*

II



табл. п.п.о. 75 мг, бл. 14, пач. картон. 1, 2

Плавикс®

У пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать не прямые 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 изо-

фермента 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 большая 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 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 (С_л 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 клопидог-

рел + 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 оставалась 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 клопидог-

рел + 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 непереносимых 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 плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно).

Гематологические нарушения:

В клиническом исследовании CAPRIE: тяжелая нейтропения ($<0,45 \cdot 10^9/\text{л}$) 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 ($<80 \cdot 10^9/\text{л}$) 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 $\geq 0,1\%$, 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 тяжести.

Нарушения со стороны кроветворения: очень редко — тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура (1:200000 больных), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/\text{л}$), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения), анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко — анафилактикоидные 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 гепатобилиарной 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 P_2Y_{12} -рецепторов: назначение блокаторов P_2Y_{12} -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 клопидогре-

лом 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 развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибринолитических 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 атиенололом, 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, сви-

детельствуют 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 вазодилаторы, гиполипидемические средства (в т.ч. инсулин), противосудорожные средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GР1b/IIa-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 соответствующих лечебных мероприятий. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Антитод 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 кро-

вотечения, 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.

ПРЕДИЗИН® (PREDIZIN®)

Триметазидин* 599

Gedeon Richter (Венгрия)



табл. п.п.о. пролонг. 35 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 6
Предизин®

СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 1 табл.

активное вещество:

триметазидина дигидрохлорид 35 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 88,22 мг; гипромеллоза — 36,04 мг; крахмал прежелатинизированный — 88,22 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,26 мг; магния стеарат — 1,26 мг

оболочка пленочная: Opadry II 85G24057 (поливиниловый

спирт — 3,3 мг, тальк — 1,5 мг, титана диоксид — 1,46025 мг, макрогол 3350 — 0,92625 мг, лецитин соевый — 0,2625 мг, краситель железа оксид красный — 0,02775 мг, краситель железа оксид желтый — 0,0195 мг, краситель железа оксид черный — 0,00375 мг) — 7,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой: розовые, круглые, двояковыпуклые, без надписи.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипоксантное.
ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца — профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии);
- кохлеовестибулярные нарушения ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- почечная недостаточность (С_л креатинина менее 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. Данные о безопасности применения препарата при беременности отсутствуют, в связи с чем следует отказаться от применения препарата Предизин® при беременности.

Данные об экскреции триметазидина в грудное молоко отсутствуют. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1 табл. 35 мг 2 раза в день, утром и вечером во время еды. Длительность курса — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме триметазидина, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$ и $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$; очень

редко — $< 1/10000$, включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Общие нарушения: часто — астения.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; очень редко — экстрапирамидные нарушения (тремор, ригидность, акинезия), обратимые после отмены приема препарата.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны ССС: редко — ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нет сведений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазидина.

Лечение: симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не применять препарат Предизин® для купирования приступов стенокардии. Препарат не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать терапию.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Применение препарата Предизин® не влияет на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. В блистере из ПВХ-алюминиевой фольги по 10 шт. 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРЕДУКТАЛ® МВ (PREDUCTAL® MR)

Триметазидин* 599

ЗАО «Сервье» (Россия)



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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипоксантное, улучшающее энергетический метаболизм.

ПОКАЗАНИЯ

- кардиология: длительная терапия ИБС, профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии;

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных» ног и другие связанные с ними двигательные нарушения;
- тяжелая почечная недостаточность (С_л креатинина <30 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), пациенты с умеренной почечной недостаточностью.

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. Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния триметазидина на репродуктивную функцию крыс обоего пола. 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 иск-

лючен. 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неутонченной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; неустойчивой частоты — запор.

Общие нарушения: часто — астения.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; неустойчивой частоты — симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных» ног, другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость).

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд, крапивница; неустойчивой частоты — острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке.

Со стороны ССС: редко — ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновре-

менном приеме гипотензивных препаратов, приливы крови к коже лица. *Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* неустойчивой частоты — агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* неустойчивой частоты — гепатит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеется лишь 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 на догоспитальном этапе и в первые дни госпитализации.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение реваскуляризации).

Предуктал® МВ может вызвать или ухудшить симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. В сомнительных случаях пациенты должны быть направлены к неврологу для соответствующего обследования.

При появлении двигательных нарушений, таких как симптомы паркинсонизма, синдром «беспокойных ног», тремор, неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, Предуктал® МВ следует окончательно отменить.

Такие случаи редки и симптомы обычно проходят после прекращения терапии: у большинства пациентов — в течение 4 мес после отмены препарата. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 мес после отме-

ны препарата, следует проконсультироваться у невролога.

Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (см. «Побочные действия»).

Следует с осторожностью назначать Предуктал® МВ пациентам, у которых возможно повышение его экспозиции:

- при умеренной почечной недостаточности (см. «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»);
- у пожилых пациентов старше 75 лет (см. раздел «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций. В ходе клинических исследований не было выявлено влияния препарата Предуктал® МВ на показатели гемодинамики, однако в период пострегистрационного применения наблюдались случаи головокружения и сонливости (см. «Побочные действия»), что может повлиять на способность к управлению автомобилем и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической 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.

ПРЕСТАНС (PRESTANCE®)

Амлодипин* +

Периндоприла аргинин* 61

Les Laboratoires Servier (Франция)



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)

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 гра-

вировкой «10 / 5» на одной стороне и логотипа фирмы — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, блокирующее кальциевые каналы, гипотензивное.

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 и другим производным дигидропиридина;
- тяжелая артериальная гипотензия (с АД менее 90 мм рт.ст.);

II



табл. 10 мг + 10 мг, фл.
н/пропилен. 30, пач. картон. 1
Престанс



табл. 5 мг + 10 мг, фл.
п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Престанс

- шок, включая кардиогенный;
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например клинически значимый стеноз аорты);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Престанс

- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- почечная недостаточность (С_л 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 иммунодеп-

рессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, одновременное 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/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности.

При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата Престанс и при необходимости назначить другую гипотензивную 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 ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместров беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек. Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Амлодипин

В экспериментальных исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата не установлены, но применение при беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. Клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию, недостаточно.

Период кормления грудью

Амлодипин

Отсутствуют данные, свидетельствующие об экскреции амлодипина с грудным молоком. Однако известно, что другие БМКК—производные дигидропиридина, экскретируются с грудным молоком. В связи с чем, при необходимости назначения препарата амлодипин в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности.



табл. 10 мг + 5 мг, фл.
п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Престанс

Престанс

Не рекомендуется принимать Престанс в период лактации из-за отсутствия соответствующего клинического опыта применения периндоприла и амлодипина как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

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/или ИБС.

При терапевтической необходимости доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор 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.

Особые группы пациентов

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 С1 креатинина равным или превышающим 60 мл/мин.

Престанс противопоказан пациентам с С1 креатинина <60 мл/мин (см. «Противопоказания»). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Амлодипин, применяемый в эквивалентных дозах, одинаково хорошо переносится пациентами, как пожилого возраста, так и более молодыми пациентами. Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью, что связано с возрастными изменениями и увеличением $T_{1/2}$. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»)

Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Рекомендуется начинать прием препарата с низких доз (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индиви-

дуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена. Для таких пациентов прием амлодипина необходимо начать с наименьшей дозы и увеличивать ее постепенно.

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 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны крови, кровяной 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 — аллергические реакции.

Метаболические нарушения: очень редко — гипергликемия; неуточненной частоты — гипогликемия.

Со стороны ЦНС: часто — сонливость (особенно в начале лечения), головокружение (особенно в начале лечения), головная боль, парестезии, вертиго; нечасто — бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, тремор, гипестезии, депрессия обморок; редко — спутанность сознания; очень редко —

периферическая нейропатия, гипертонус.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения (включая диплопию).

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД; 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 — зоинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор; нечасто — изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит, гиперплазия десен, гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (наиболее часто — в сочетании с холестазом), цитолитический или холестатический гепатит (см. «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожный зуд, экзантема; нечасто — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. «Особые указания»), алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница; очень редко — отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона; эксфо-

лиативный дерматит, фоточувствительность.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц, отеки голеней; нечасто — артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы и грудных желез: нечасто — импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и симптомы: часто — отеки, астения, повышенная утомляемость; нечасто — боль в грудной клетке, недомогание, боли.

Лабораторные показатели: нечасто — увеличение массы тела, снижение массы тела; редко — повышение концентрации билирубина; неутонченной частоты — повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия (см. «Особые указания»).

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Периндоприл*

1. Нереконструируемые 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 и его производное — эпилеренон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови. В связи с чем одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше средств не рекомендуется

(см. «Особые указания»). Если необходимо одновременное применение ингибитора (в случае подтвержденной гипокальемии), 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 эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

2. Сочетание ЛС, требующее особого внимания

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП 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 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 поваренной соли, а также назначая периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

Симптомиметики: могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентам, получающим инъекционные препараты золота (натрия ауриотиомалат), 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: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Амлодипин

1. Нерекондуемые сочетания ЛС

Дантролен (в/в введение): у лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и в/в введения дантролена, сопровождающиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием БМКК, в т.ч. амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

2. Сочетание ЛС, требующее особого внимания

Индукторы изоферментов цитохрома CYP3A4. Данные, касающиеся эффекта индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например рифампицина, препаратов зверобоя продырявленного) может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления.

Ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4. Одновременный прием амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды (например эритромицин или кларитромицин), верапамил или дилтиазем) может привести к существенно увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с чем может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

3. Сочетание ЛС, требующее внимания
Амлодипин усиливает гипотензивное действие препаратов, обладающих антигипертензивным действием.

Другие комбинации ЛС

В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется, в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.

Престанс

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 антигипертензивного 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 антигипер-

тензивного 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 и дыхательной системы, возвышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия, в/в введение кальция глюконата и дофамина. Гемодиализ 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 применять вазоконстрикторы.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

Симптомы: значительное снижение АД, шок, электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, 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 катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить перин-

доприл 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 пациент 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»).

Анафилактикоидные 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 анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактикоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при слу-

чайном приеме препарата анафилактикоидная 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 системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты 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 пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов 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 церебро-

вазкулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент 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 обструктивная кардиомиопатия

Престанс, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также больным с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (С_л 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 концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает 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 одновременном 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 (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 пациентов с 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 пациентов, подвергающихся обширно-

му хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применяются 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 предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ и 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, 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 поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей поваренной соли может привести к значительному повышению содержания 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 контро-

ля содержания калия в сыворотке крови (см. «Взаимодействие»).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. «Взаимодействие»).

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. При применении амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. БМКК, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны ССС и смертности.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности, как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

У пациентов с нарушением функции почек необходим контроль состояния.

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

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.

Хотя на фоне приема препарата Престанс какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако, вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, держащие 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»:

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
(PRESTARUM® А)**

Периндоприла аргинин 498*

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Таблетки, диспергируе-

мые в полости рта 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . 2,5 мг
(1,698 мг в пересчете на периндоприл)

вспомогательные вещества: ацесульфам калия — 0,1 мг; аспартам — 0,1 мг; магния стеарат — 0,2 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,2 мг; сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрат — 85%, крахмал кукурузный — 15%) — 36,9 мг

Таблетки, диспергируе-

мые в полости рта 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин 5 мг
(3,395 мг в пересчете на периндоприл)

вспомогательные вещества: ацесульфам калия — 0,2 мг; аспартам — 0,2 мг; магния стеарат — 0,4 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,4 мг; сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрат — 85%, крахмал кукурузный — 15%) — 73,8 мг

Таблетки, диспергируе-

мые в полости рта 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин 10 мг
(6,79 мг в пересчете на периндоприл)

вспомогательные вещества: ацесульфам калия — 0,4 мг; аспартам — 0,4 мг; магния стеарат — 0,8 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,8 мг; сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрат — 85%, крахмал кукурузный — 15%) — 147,6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, гипотензивное, сосудорасширяющее.

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 ишемическая болезнь сердца: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу, другим ингибиторам АПФ и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;



табл. дисперг. 5 мг,
фл. п./пропшен. 30 [с дозат.],
нач. картон. 1
Престариум® А

- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»); двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммуносуппрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), сте-

нокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калий-содержащих заменителей пищевой соли и лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизирующая терапия, аферез ЛПНП, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Престариум® А противопоказан к применению при беременности (см. «Противопоказания»).

Престариум® А не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне применения препарата Престариум® А, следует немедленно прекратить прием препа-

рата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную 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 ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек. Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко. В связи с чем применение препарата Престариум® А в период кормления грудью не рекомендуется. Если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Взультрь, по 1 табл. 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед едой. Таблетку следует положить на язык и после того, как она распадется на поверхности языка, проглотить ее со слюной.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. «Особые указания») и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

Артериальная гипертензия

Престариум® А можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с выраженной активацией системы РААС (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации хронической сердечной не-



табл. дисперг. 10 мг,
фл. п/пропилен. 30 [с дозат.],
нач. картон. 1

Престариум® А

достаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендация: начальная доза для таких пациентов составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз в сутки. В начале терапии препаратом Престариум® А может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Престариум® А у данной группы пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Престариум® А (см. «Особые указания»).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Престариум® А должна составлять 2,5 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг/сут. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг/сут, а затем до максимальной дозы — 10 мг/сут с учетом состояния функции почек (см. табл. 1).

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической 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. Через 2 нед лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз в день при условии хорошей переносимости дозы 2,5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию. У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, гиповолемии или приеме диуретиков, перед началом приема препарата Престариум® А, по возможности, перечисленные состояния должны быть скорректированы.

Такие показатели как величина АД, функция 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 двух недель, затем, повышая дозу до 5 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от двух недель до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию
У пациентов со стабильным течением ИБС терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки.

Через 2 нед, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки.

Пожилым пациентам следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 1 нед, затем — по 5 мг 1

раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки (см. табл. 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом С1 креатинина.

Таблица 1

Дозировка препарата Престариум® А при почечной недостаточности

С1 креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
более или равен 60	5 мг/сут
более 30 и менее 60	2,5 мг/сут
более 15 и менее 30	2,5 мг через день
Пациенты на гемодиализе* (менее 15)	2,5 мг в день диализа

*Диализный клиренс периндоприлата — 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения процедуры диализа.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Возраст до 18 лет

Престариум® А 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. Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — снижение

гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. «Особые указания»), тромбоцитопения; неуточненной частоты — эозинофилия.

Метаболические нарушения: неуточненной частоты — гипогликемия (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»), гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. «Особые указания»), гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неуточненной частоты — сонливость, обморок.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны CCC: часто — чрезмерное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. «Особые указания»); неуточненной частоты — васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея; нечасто — сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит, ангионевротический отек кишечника (см. «Особые указания»).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит (холестатический или цитолитический) (см. «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов и под-кожно-жировой клетчатки: часто — кожная зуд, сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); очень редко — мультиформная эритема; неутонченной частоты — фотосенсибилизация, экзема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц; неутонченной частоты — артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенная потливость; неутонченной частоты — боль в грудной клетке, периферические отеки нижних конечностей, слабость, гипертермия, падения.

Лабораторные показатели: редко — повышение активности печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови; неутонченной частоты — повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

Побочные реакции, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании *EUROPA* проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 0,3% пациентов в группе периндоприла и 0,2% пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов — ангионевротический отек, у 1 пациента — внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости, была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Диуретики.* У пациентов, получающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости (в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида), а также применяя периндоприл в более низких дозах.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие продукты и пищевые добавки. 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, эплеренон), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови. В связи с чем одновременное применение периндоприла и указанных выше препаратов не рекомендуется (см. «Особые указания»). Если необходимо одновременное применение (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 увеличение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное применение тиазидных диуретиков на фоне одновременного применения препаратов лития и ингибиторов АПФ увеличивает уже существующий риск развития литиевой интоксикации. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой те-

рапии следует проводить регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут). Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП 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 жидкости и тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипотензивные препараты и вазодилататоры. Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, нитратами короткого и пролонгированного действия.

Гипогликемические средства. Применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии. Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приво-

дить к усилению антигипертензивного действия (см. «Особые указания»). **Симптомиметики.** Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы, нитраты. Периндоприл можно применять в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (назначаемой в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Препараты золота. При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентами, получающими в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемиию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке препарата ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма — промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости можно ввести в/в раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа. При развитии устойчивой брадикардии может потребоваться постановка искусственного водителя ритма. Основные

жизненные функции организма, содержание электролитов сыворотки крови и С1 креатинина должны находиться под постоянным контролем.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. ИБС: *снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию*

При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Престариум® А следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов 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» и «Побочные действия»). 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 Престариум® А.

Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине с поднятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериаль-

ная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено. У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нормальным или сниженным АД Престариум® А может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Престариум® А, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (С1 креатинина <60 мл/мин) начальную дозу препарата Престариум® А выбирают в зависимости от значения С1 креатинина (см. «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль С1 креатинина и содержания калия в плазме крови (см. «Побочные действия»).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креа-

тина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее не выявленной почечной недостаточности, особенно при одновременном применении диуретических средств, может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Престариум® А и/или диуретика.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например AN69®), было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

Трансплантация почки

Данные о применении препарата Престариум® А у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

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. «Побоч-

ные действия»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент 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 пациентов 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 процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата 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 длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Нарушение функции печени

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 трансаминаз на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. «Побочные действия»).

Нейтропения/агранулоцитоз /тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агра-

нулоцитоз, 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 системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, Престариум® А 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 кашель, который прекращается после отмены препарата.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием препарата Престариум® А

нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, 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), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также 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 содержания 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 приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. «Взаимодействие»).

Препараты лития

Одновременное применение препарата Престариум® А и препаратов лития не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение препарата Престариум® А и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли (см. «Взаимодействие»).

Влияние на способность управлять автотранспортом и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций.

Престариум® А следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки диспергируемые в полости рта, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.* По 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. 1 фл. с 30 табл. помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ПРЕСТАРИУМ® А (PRESTARИУМ® А)

Периндоприла аргинин 498*

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
по 2,5 мг 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . 2,5 мг
(что соответствует 1,6975 мг периндоприла)



табл. п.п.о. 5 мг, фл. п/пропилен.
30 [с дозат.], пач. картон. 1

Престариум® А

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 (E422a) — 4,5%; гипромеллоза (E464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (E171) — 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 (E422a) — 4,5%; гипромеллоза (E464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (E171) — 14,328%, медный хлорофиллин (E141(ii) — 0,072%) — 1,931 мг; макрогол 6000 — 0,069 мг

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 (E422a) — 4,5%; гипромеллоза (E464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (E171) — 14,11%, медный хлорофиллин (E141(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 гравиров-

кой в виде ♥ на одной стороне и логотипа фирмы — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, гипотензивное, сосудорасширяющее.

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 наличие только одной функционирующей почки — риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; хроническая почечная недостаточность; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и терапия иммуносупрессантами — риск развития агранулоцитоза и нейтропении; гиперкалиемия (см. «Взаимодействие»); стеноз аортального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; процедура гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилонитриловых 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



табл. п.п.о. 10 мг, фл. п/пропилен.

30 [с дозат.], пач. картон. 1

Престариум® А

мг; 72,58 мг 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 фетотоксичности (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 введения 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 нару-

шений функции почек дозу препарата Престариум® А следует подбирать с учетом степени почечной недостаточности и при регулярном контроле содержания калия и Сг креатинина. Рекомендуется следующий режим дозирования:

Сг креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
более или равен 60	5 мг/сут
более 30 и менее 60	2,5 мг/сут
более 15 и менее 30	2,5 мг через день
Больные на гемодиализе * менее 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.

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	Зозинофильная 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	—

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 печени.

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 количества 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 комбина-

ции 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. Совмест-

ное 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.

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 инфузию ангиотензина

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 С1 креатинина должны находиться под постоянным контролем. Периндоприл может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроточных полиакрилонитриловых 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 (С1 креатинина <60 мл/мин) в начале терапии дозы препарата Престариум® А должны подбираться в соответствии с величиной С1 креатинина (см. «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического отве-

та. Для таких пациентов необходим регулярный контроль С1 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 несколь-

ко 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.

Ангioneвротический 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.

Ангioneвротический отек языка, голосовой щели или гортани может привести к летальному исходу. При его развитии экстренная терапия включает в себя, помимо других назначений, 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 развиваться анафилактические реакции.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии угрожающих жизни анафи-

лактических 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 развиваться 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 совмест-

ный 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* 507

Les Laboratoires Servier (Франция)

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 глянцевого и наличие незначительных вкраплений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противопаркинсоническое.*

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



табл. с контролируемым высвобождением, п.о. 50 мг, уп. контурн. яч. 15, кор. 2

Проноран®

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.).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — могут отмечаться психологические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, беспокойство или головокружение, исчезающие при отмене препарата.

Прием пирибедила сопровождается сонливостью и в крайне редких случа-

ях 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 обмороком, или лабильностью АД.

Аллергические реакции: риск развития аллергических реакций в 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, усиление либидо и гиперсексуальность, данные проявления в основном были обратимы при уменьшении дозы или при прерывании лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Нейролептики (за исключением клоzapина). 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 назначения 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.

Рамиприл* (Ramipril*)

☞ *Синонимы*

Амприлан®: табл. (KRKA) 61
 Дилапрел®: капс. (ВЕРТЕКС) 197
 Хартил®: табл. (EGIS
 Pharmaceuticals PLC) 609

РЕПЛАГАЛ (REPLAGAL)

Агалсидаза альфа* 51
 Shire Pharmaceutical Contracts Limited
 (Великобритания)



конц. для р-ра д/инф. 1 мг/мл,
 фл. 3,5 мл, пач. картон. 1
Реплагал

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ферментное.

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

Р

(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
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 P450, 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, тошно-

та, 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

P

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 бутылкаучковой 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* (*Rivaroxaban**)

Синонимы

Ксарелто®: табл. п.п.о.

(*Bayer Pharmaceuticals AG*) 369

Розувастатин* (*Rosuvastatin**)

Синонимы

Мертенил®: табл. п.п.о.

(*Gedeon Richter*) 425

Розулип®: табл. п.п.о. (*EGIS*

Pharmaceuticals PLC) 558

Роксера®: табл. п.п.о.

(*KRKA*) 565

Тевастор®: табл. п.п.о.

(*Teva*) 577

РОЗУЛИП® (ROSULIP)

Розувастатин* 558

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

розувастатин цинка 5,34 мг
10,68 мг
21,36 мг
42,72 мг

(эквивалентно 5 мг; 10 мг; 20 мг и 40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества: (лудипресс

— 65,16/130,32/260,64/521,28 мг

[лактозы моногидрат — 60,5988

(93%)/121,1976 (93%)/242,3952

(93%)/484,7904 (93%) мг, повидон

— 2,2806 (3,5%)/4,5612

(3,5%)/9,1224 (3,5%)/18,2448

(3,5%) мг], кросповидон — 2,2806

(3,5%)/4,5612 (3,5%)/9,1224

(3,5%)/18,2448 (3,5%) мг; кросповидон

— 3,75/7,5/15/30 мг; магния

стеарат — 0,75/1,5/3/6 мг

оболочка пленочная: *Opadry II* белый

85F 18422 — 1,9/3,8/7,5/15

мг (поливиниловый спирт — 0,76

(40%)/1,52 (40%)/3 (40%)/6

(40%) мг; титана диоксид — 0,475

(25%)/0,95 (25%)/1,875 (25%)/

3,75 (25%); макрогол 3350 —

0,3838 (20,2%)/0,7676 (20,2%)/



табл. п.п.о. 10 мг,
бл. 7, пач. картон. 4
РОЗУЛИП®

1,515 (20,2%)/3,03 (20,2%) мг;
талък — 0,2812 (14,8%)/0,5624
(14,8%)/1,11 (14,8%)/2,22
(14,8%) мг

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гиполипидемическое. ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону) 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 (С_л 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 эффективности и безопасности 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 кото-

рых 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 (СІ 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 эффективности 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 (СІ 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 разжевывая и не измельчая 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 ле-

чение, 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 гиперхолестеринемии 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 (С₁ 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 $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ 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 транс-

аминаз; 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 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: протенинурия (менее 1% пациентов, получающих дозу 10–20 мг, и около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг). В большинстве случаев протенинурия 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 АUC 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 АUC розувастатина. Возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих 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 липидснижающих 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 АUC и $C_{\max}$ обоих лекарственных препаратов. Тем не менее, между розувастатином и эзетимибом нельзя исключить фармакодинамическое взаимо-

действие 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 при-

менению 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 P450. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. 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 P450.

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, ми-

опатии 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 скелет-

ную 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, продуктивным 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 глюкозо-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 возникнуть 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 фоль-

га/ПВХ)//алюминиевой фольги. 2, 4 или 8 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РОКСЕРА® (ROXERA)

Розувастатин..... 558*

KRKA (Словения)



*табл. п.п.о. 15 мг, бл. 10,
нач. картон. 9*

Роксера®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активное вещество:

розувастатин кальция . . .	5,21 мг
	10,42 мг
	15,62 мг
	20,83 мг
	31,25 мг
	41,66 мг

(эквивалентно 5, 10, 15, 20, 30 или 40 мг розувастатина соответственно)

<i>вспомогательные вещества:</i>	
МКЦ	—
95,08/89,87/134,81/179,75/269,6	
2/359,5 мг; лактоза — 40/40/60/	
80/120/160 мг; кросповидон —	

P

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. *

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее ГМГ-КоА-редуктазу, гиполипидемическое.

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 (С_л 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 (С1 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 (С1 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 (С_l 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 (С_l 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 C) 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 гемфиброзидом 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, АУС 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 привести 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 АУС 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 АУС розувастатина в 2 раза. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (дозы большие или эквивалентные 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в монотерапии). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг противопо-

казано. 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 АУС 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 взаимодейст-

вия розувастатина с дигоксином не ожидается.

Изоферменты цитохрома P450. Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором цитохрома P450. 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 P450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Клиническая картина передозировки не описана.

При одновременном 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, ре-

комендуется 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 сообщать 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 медицинском 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 быстрых 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/А1/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.

СЕТЕГИС® (SETEGIS®)

Теразозин* 584

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



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 —

C

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 «Солнечный закат» желтый — 0,01 и 0,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 1 мг:* круглые, плоские, белого цвета с фаской, с гравировкой «Е 451» на одной стороне, без запаха.

Таблетки 2 мг: круглые, плоские, желтого цвета (возможна неоднородность окраски) с фаской, с гравировкой «Е 452» на одной стороне, без запаха.

Таблетки 5 мг: круглые, плоские, светло-розового цвета (возможна неоднородность окраски) с фаской, с гравировкой «Е 453» на одной стороне, без запаха.

Таблетки 10 мг: круглые, плоские, светло-оранжевого цвета (возможна неоднородность окраски) с фаской, с гравировкой «Е 454» на одной стороне, без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Альфа-адренолитическое.*
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 любому 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 ста-

дии 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 terazолина: атипичное зрение, конъюнктивиты.

Со стороны органа слуха и равновесия: головокружение. Неявно связано с использованием terazолина: звон в ушах.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: заложенность носа, ринит, одышка, синуситы. Неявно связано с использованием terazолина: бронхиты, носовое кровотечение, симптомы простуды, фарингит, усиление кашля.

Со стороны ЖКТ: тошнота. Неявно связано с использованием terazолина: боль в животе, запоры, диарея, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, рвота.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: не явно связано с использованием terazолина: 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 terazолина: зуд, сыпь, повышенное потоотделение.

Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: боль в спине, боль в конечностях. Неявно связано с использованием terazолина: боль в шее, боль в плече, артралгия, артриты, заболевания суставов, миалгия.

Со стороны эндокринной системы: увеличение массы тела. Неявно связано с использованием terazолина: подагра.

Осложнения общего характера: астения, отеки, в т.ч. периферические. Неявно связано с использованием terazолина: боль в груди, отек лица, лихорадка.

Со стороны иммунной системы: анафилактикоидная реакция.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: импотенция, приапизм.

Нарушения психики: уменьшение либидо, депрессия, повышенная возбудимость. Неявно связано с использованием terazолина: тревога, бессонница.

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 terazолином продолжительностью до 24 мес не оказало достоверного эффекта на уровень простат-специфического антигена (PSA).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. По данным клинических исследований, у пациентов с ДГПЖ, получающих terazолин в сочетании с ингибитором АПФ или диуретиками, доля головокружений или сопутствующих побочных эффектов была выше, чем в общей популяции пациентов, получавших terazолин. Особую предосторожность следует соблюдать, когда terazолин применяется с другими гипотензивными препаратами, чтобы предупредить возникновение значительной гипотензии. При добавлении terazолина 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 ги-

потензии 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, возникновение 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 об-

морок. 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 теразолином ДГПЖ следует исключить карциному предстательной железы. АД пациента следует регулярно измерять в начале лечения ДГПЖ теразолином, в случае дополнительной терапии, при повышении дозы; также следует учитывать одновременно принимаемые гипотензивные препараты. Эффективность применения теразолина 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 фактоэмульсификационных 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 преимуществ 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, осо-

бенно в первые дни приема препарата, при увеличении дозы или при возобновлении терапии препаратом Серетис®. 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/алюминевой фольги. 3 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

*Спиринолактон** (*Spironolactone**)

Синонимы

Верошпирон: капс., табл.

(Gedeon Richter) 163

Таурин (Taurine*)*

Синонимы

Дибикор®: табл.

(ПИК-ФАРМА) 196

ТЕВАСТОР® (TEVASTOR)

Розувастатин* 558

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

розувастатин кальция 5,21 мг
10,42 мг
20,83 мг
41,67 мг

T



(эквивалентно 5, 10, 20 и 40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества:
МКЦ — 47,82/45,22/90,45/80,03 мг; кросповидон — 30/30/60/60 мг; лактоза —

54,97/52,36/104,72/94,3 мг; повидон К30 — 8,5/8,5/17/17 мг; натрия стеарилфумарат — 3,5/3,5/7/7 мг

оболочка пленочная (для таблеток по 5 мг): Opadry II 85F23426 оранжевый (поливиниловый спирт частично гидролизированный — 1,8 мг, титана диоксид (E171) — 1,025 мг, макрогол 3350 — 0,909 мг, тальк — 0,666 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,075 мг, краситель железа оксид черный (E172) — 0,003 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) — 0,022 мг)

оболочка пленочная (для таблеток по 10, 20 и 40 мг): Opadry II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт частично гидролизированный — 1,8/3,6/3,6 мг, титана диоксид (E171) — 1,105/2,21/2,21

мг, макрогол 3350 — 0,909/1,818/1,818 мг, тальк — 0,666/ 1,332/1,332 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,009/0,018/0,018 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,005/0,01/0,01 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (E 122) — 0,005/0,009/0,009 мг, индигокармин алюминиевый лак (E132) — 0,001/0,003/0,003 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки, 5 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого или светло-оранжевого (возможен сероватый оттенок) до оранжевого цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «5» — на другой. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки, 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «10» — на другой. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки, 20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «20» — на другой. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки, 40 мг: овальные, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «40» — на другой. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гиполипидемическое. ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например физиче-

ские упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;

- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления 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 ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (не менее 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 ИБС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Таблетки, 5, 10 и 20 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), тяжелые нарушения функции почек (С_л креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность;
- период грудного вскармливания;

- отсутствие надежных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

С осторожностью: наличие факторов риска развития миопатии и/или 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; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); 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 или любому из компонентов препарата;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- отсутствие надежных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);

- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности печеночных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- пациенты с факторами риска миопатии/рабдомиолиза:
 - почечная недостаточность (С1 креатинина <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 привести к повышению плазменной концентрации розувастатина;
 - одновременный прием фибратов;
 - применение у пациентов азиатской расы;
 - тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

С осторожностью: почечная недостаточность (С1 креатинина >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. Препарат Тевастор® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. Поскольку холесте-

рин и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Тевастор® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, в любое время суток независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая.

При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам.

До начала терапии розувастатином пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 нед доза может быть увеличена.

Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат

при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным повышением риска развития побочных эффектов. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2–4 нед терапии и/или повышения дозы препарата Тевастор® необходим контроль показателей липидного обмена.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор® в любых дозах при тяжелой почечной недостаточности (С_л креатинина <30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозировке 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (С_л креатинина <60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы.

Противопоказано назначение препарата Тевастор® в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. «Особые указания»). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы 5 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Тевастор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побоч-

ных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (не менее 10%); часто (не менее 1%, но менее 10%); нечасто (не менее 0,1%, но менее 1%); редко (не менее 0,01%, но менее 0,1%); очень редко (включая отдельные сообщения) — менее 0,01%; частота не уточнена — недостаточно данных для оценки частоты явления в популяции.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто — сахарный диабет типа 2.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, боли в животе; редко — панкреатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

Со стороны мочевыводящей системы: у пациентов, получавших Тевастор®, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10–20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны костно-мышечной системы: при применении препарата Тевастор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг — миалгия, миопатия (включая миозит); в редких случаях — рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности

Т

КФК наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапию следует приостановить.

Со стороны печени: дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы.

Прочие: часто — астенический синдром.

Постмаркетинговое применение

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — желтуха, гепатит; редко — повышение активности печеночных трансаминаз; неуточненной частоты — диарея.

Со стороны костно-мышечной системы: 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: неуточненной частоты — гинекомастия.

Прочие: неуточненной частоты — периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмар-

ные сновидения, сексуальная дисфункция.

Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев, плазменная концентрация циклоспорина при этом не менялась. Одновременное применение приводит к повышению плазменной концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз.

Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например варфарин), может приводить к увеличению ПВ (увеличение МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО (в таких случаях рекомендуется мониторинг МНО).

Одновременное применение розувастатина и эзетимиба не выявило изменений AUC или C_{max} ни у одного препарата. Однако их фармакодинамическое взаимодействие и возникновение неблагоприятных эффектов исключить нельзя.

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. По данным специальных исследований соответствующих фармакокинетических взаимодействий с фенофибратом не отмечено, однако, могут быть иные фармакодинамические взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты, увеличивают риск возникновения миопатии, когда применяются одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно в связи с тем, что

ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызвать миопатию при применении в монотерапии.

Хотя точный механизм взаимодействия розувастатина с ингибиторами протеаз неизвестен, их одновременное применение может вызвать стойкое усиление действия розувастатина. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев совместное применение 20 мг розувастатина и комбинации ингибиторов протеаз (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг) вызывало приблизительно двух- и пятикратное повышение AUC и $C_{\max}$ соответственно. Поэтому одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

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 антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC и $C_{\max}$ розувастатина на 20 и 30% соответственно, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

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 розувастатина.

На основании исследований взаимодействия розувастатина с дигоксином клинически значимого взаимодействия не выявлено.

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение: специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию, необходимым контроль функции печени и активности КФК. Гемодиализ не эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек. Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко — рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор®, в частности в дозировке свыше 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи раб-

Т

домиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозировке 40 мг. Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за вероятного искажения 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 исходную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышечной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или при наличии серьезных мышечных симптомов, вызывающих постоянный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Рекомендуется производить функциональную диагностику печени до и в течение 3 мес после начала терапии. У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует проводить терапию первичного заболевания перед назначением препарата Тевастор®.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой. Исследования, направленные на

изучение влияния препарата Тевастор® на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводились. При применении препарата Тевастор® следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно развитие головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги. По 3 или 9 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Теразозин* (Terazosin*)

 *Синонимы*

Сетегис®: табл. (EGIS

Pharmaceuticals PLC) 573

Тетраметилтетраазабициклооктандион (Tetramethyltetraazabicyclooctandione)

 *Синонимы*

Адаптол: табл. (Олайнфарм) 51

Торасемид* (Torasemide*)

 *Синонимы*

Бритомар: табл. пролонг.

(Takeda Pharmaceuticals Limited

Liability Company) 132

Диувер: табл. (Teva) 212

Тофизопам* (Tofisopam*)

 *Синонимы*

Грандаксин®: табл. (EGIS

Pharmaceuticals PLC) 178

ТРАКЛИР® (TRACLEER)

Бозентан* 132

Actelion Pharmaceuticals Ltd.

(Швейцария)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро:

активное вещество:

бозентан (в виде моно-
гидрата) 62,5 мг
125 мг

вспомогательные вещества: крах-
мал кукурузный — 6,959/13,918
мг; крахмал прежелатинизиро-
ванный — 3,125/6,25 мг; натрия
карбоксиметилкрахмал —
3,75/7,5 мг; повидон К90 —
0,825/1,65 мг; глицерил трибеге-
нат — 2,475/4,95 мг; магния стеа-
рат — 0,825/1,65 мг

оболочка пленочная: гипромелло-
за — 1,56/2,34 мг; триацетин —
0,2/0,3 мг; тальк — 0,72/1,08 мг;
титана диоксид CI 77891
(E171) — 0,991/1,486 мг; железа
оксид желтый CI 77491 (E172) —
0,007/0,011 мг; железа оксид
красный CI 77492 (E172) —
0,002/0,003 мг; этилцеллюлозная
водная дисперсия (твердая
часть) — 0,52/0,78 мг

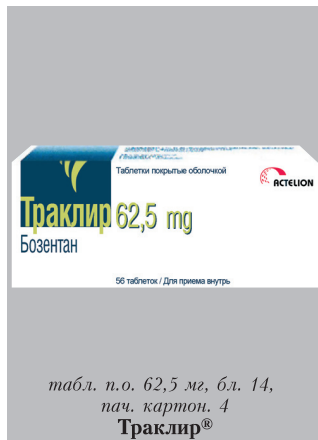
ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пле-
ночной оболочкой, 62,5 мг: круглые,
двояковыпуклые, цилиндрической
формы, оранжево-белого цвета, с гра-
вировкой «62,5» на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной обо-
лочкой, 125 мг: овальные, двояковы-
пуклые, цилиндрической формы,
оранжево-белого цвета, с гравиров-
кой «125» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ- СТВИЕ. Вазодилатирующее. ПОКАЗАНИЯ

- лечение легочной артериальной ги-
пертензии II–IV ФК (по классифи-
кации ВОЗ) с целью улучшения то-
лерантности к физическим нагруз-
кам и клинических симптомов у
взрослых и детей старше 3 лет, в т.ч.:
- первичная (идиопатическая и на-
следственная) легочная артериальная
гипертензия;



- вторичная легочная артериальная
гипертензия на фоне склеродермии
при отсутствии значимого интерсти-
циального поражения легких;

- легочная артериальная гипертензия,
ассоциированная с врожденными по-
роками сердца и в частности, с нару-
шениями показателей гемодинамики
по типу синдрома Эйзенменгера;

- снижение числа новых дигиталь-
ных язв у взрослых при системной
склеродермии и прогрессирующем
язвенном поражении конечностей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

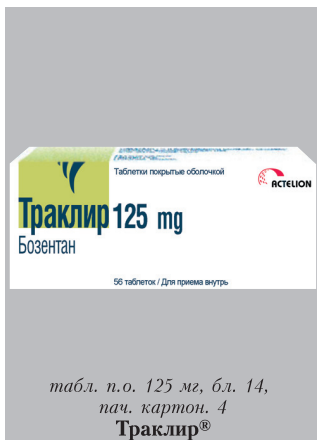
- повышенная чувствительность к
бозентану или любому из компо-
нентов препарата;
- нарушение функции печени сред-
ней и тяжелой степени тяжести (7 и
более баллов по шкале
Чайлд-Пью);
- исходное повышение активности
печеночных трансаминаз (АСТ
и/или АЛТ) более чем в 3 раза от
ВГН;
- выраженная артериальная гипотен-
зия (сАД менее 85 мм рт. ст.);
- одновременное применение с цик-
лоспорином;

Т

- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма).

С осторожностью: тяжелая артериальная гипотензия (сАД менее 85 мм рт. ст.); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); легкие нарушения функции печени (менее 7 баллов по шкале Чайлд-Пью); при ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения). Не установлено влияния препарата Траклир® на заживление существующих дигитальных язв.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и фетотоксическое действие). Клинических исследований по применению препарата у женщин при беременности не проводили. Возможный риск применения препарата Траклир® во время беременности не изучен. Применение препарата Траклир® при беременности противопоказано.



Применение у женщин репродуктивного возраста. Перед началом лечения препаратом Траклир® у женщин репродуктивного возраста следует подтвердить отсутствие беременности, врачи обязаны дать рекомендации по предупреждению беременности, а пациентам следует начать применение надежных методов контрацепции. Пациенты и врачи, которые назначают лечение, должны учитывать, что вследствие фармакокинетического взаимодействия препарат Траклир® может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем (ТТС) или имплантатов), как единственный; им необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции. Если имеются сомнения в отношении используемого метода контрацепции, для индивидуального подбора надежного метода контрацепции пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Не установлено, выделяется ли бозентан с грудным молоком. Грудное вскармливание не рекомендуется в период лечения препаратом Траклир®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром и вечером, независимо от времени приема пищи, не разжевывая и запивая водой.

Лечение ЛАГ II–IV ФК (по классификации ВОЗ) с целью улучшения

толерантности к физическим нагрузкам клинических симптомов

Применение у взрослых

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. У части больных при неэффективности применения препарата Траклир® при приеме дозы 125 мг 2 раза в день возможно некоторое повышение толерантности к физической нагрузке при увеличении дозы до 250 мг 2 раза в сутки. Необходимо внимательно оценить соотношение польза/риск, учитывая негативное дозозависимое влияние препарата на печень.

Прекращение терапии. Имеется ограниченный опыт наблюдений за пациентами после внезапного прекращения терапии препаратом Траклир®. Сведений о клинически значимом ухудшении течения ЛАГ в результате резкой отмены препарата нет. Тем не менее, чтобы снизить риск клинического ухудшения состояния больных и предотвратить синдром отмены, дозу препарата рекомендуется снижать постепенно (уменьшая ее наполовину в течение 3–7 дней), одновременно начиная проведение альтернативной терапии.

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей. Начальная доза препарата Траклир® составляет 62,5 мг 2 раза/сут в течение 4 нед, затем дозу повышают до поддерживающей 125 мг 2 раза в сутки. Клиническое состояние больных необходимо контролировать регулярно, внимательно оценивая соотношения польза/риск для дальнейшей терапии препаратом Траклир® и учитывая возможность негативного влияния препарата на функцию печени. Данные об эффективности и безопасности препарата у детей до 18 лет отсутствуют.

Особые группы больных

Нарушение функции печени. У больных с легкими нарушениями функ-

ции печени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы препарата. Применения препарата Траклир® у больных со средней степенью тяжести и тяжелыми нарушениями функции печени следует избегать (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек. У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекция дозы препарата. У пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы препарата.

Применение у пожилых больных. У больных старше 65 лет не требуется коррекция дозы препарата.

Применение у детей старше 3 лет и пациентов с низкой массой тела

Легочная артериальная гипертензия. Детям старше 3 лет, а также пациентам с низкой массой тела (менее 40 кг) Траклир® назначается в дозах, исходя из расчета массы тела ребенка/пациента.

Масса тела, кг	Начальная доза (4 нед)	Поддерживающая доза
от 10 до 20	31,25 мг (1/2 табл. по 62,5 мг) 1 раз в сутки	31,25 мг (1/2 табл. по 62,5 мг) 2 раза в сутки
от 20 до 40	31,25 мг (1/2 табл. по 62,5 мг) 2 раза в сутки	62,5 мг 2 раза в сутки
более 40	62,5 мг 2 раза в сутки	125 мг 2 раза в сутки

Безопасность применения препарата Траклир® в более высоких дозах у детей старше 3 лет не установлена.

Снижение числа новых дигитальных язв при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей.

Данные по эффективности и безопасности применения препарата Траклир® у пациентов в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Данные о применении препарата у пациентов с массой тела до 40 кг ограничены. Для подбора дозы таким бо-

льным следует использовать информацию, указанную в таблице подбора доз у детей с ЛАГ.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по различным показаниям, 2486 больных получали бозентан в дозах от 100 до 2000 мг и 1838 больных получали плацебо. Продолжительность лечения составила в среднем 45 нед.

Наиболее часто (у 1% и более получающих бозентан и 0,5% получающих плацебо), отмечали головную боль (11,5 против 9,8%), отеки нижних конечностей и/или задержку жидкости (13,2 против 10,9%), повышение активности печеночных трансаминаз АСТ и/или АЛТ (10,9 против 4,6%) и анемию/снижение гемоглобина (9,9 против 4,9%).

Применение бозентана ассоциируется с дозозависимым повышением активности печеночных трансаминаз и снижением гемоглобина.

Побочные реакции в 20 плацебо-контролируемых исследованиях бозентана в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$).

Побочные реакции, сообщения о которых получены на постмаркетинговом этапе применения препарата, включены с частотой встречаемости, указанной в ходе 2 плацебо-контролируемых исследований, и отмечены полужирным курсивом.

Категории частоты не учитывают такие факторы, как продолжительность применения бозентана, данные анамнеза, исходные клинические данные. В каждой группе побочные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности. Клинически значимых различий по побочным реакциям, указанным в общей базе данных и отдельно по зарегистрированным показаниям, не отмечено.

Со стороны системы кроветворения: часто — анемия, снижение гемоглобина; частота неизвестна¹ — анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфузии; нечасто — тромбоцитопения; нейтропения, лейкопения.

Со стороны иммунной системы: часто — реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд, сыпь)²; редко — анафилактические реакции и/или ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль³; часто — обморок⁴.

Со стороны ССС: часто — ощущение сердцебиения⁴, приливы крови к коже лица, снижение АД⁴.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея; нечасто — повышение активности печеночных трансаминаз, ассоциированное с гепатитом и/или желтухой; редко — цирроз печени, недостаточность функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — покраснение кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — периферические отеки, задержка жидкости⁵.

¹ Частота не может быть оценена по имеющимся данным.

² Реакции повышенной чувствительности были отмечены у 9,9% больных, которые получали бозентан, и у 9,1% — плацебо.

³ Головную боль отмечали 11,5% больных, которые получали бозентан, и 9,8% — плацебо.

⁴ Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

⁵ Появление периферических отеков и задержку жидкости отмечали 13,2% больных, которые получали бозентан и 10,9% — плацебо.

В постмаркетинговый период имеются сообщения о редких случаях цирроза печени неясной этиологии при длительном применении препарата Траклир® у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих многочисленные лекарственные препараты.

Также отмечены редкие случаи развития недостаточности функции печени. Эти случаи повышают значимость строгого соблюдения ежедневного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Траклир®.

Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (AC-052-356 — BRE-ATH-3). Профиль безопасности применения бозентана у детей (BRE-ATH-3: n=19, бозентан 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 12 нед) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в опорных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали приливы крови к коже лица (21%), головную боль и повышение активности печеночных трансаминаз (16% для каждой побочной реакции).

Изменения лабораторных показателей
Изменение активности печеночных трансаминаз. В клинической программе дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось в течение 26 нед лечения, развивалось постепенно, как правило, бессимптомно. В постмаркетинговый период были получены сообщения о редких случаях развития у больных цирроза печени и недостаточности функции печени. Механизм возникновения указанных выше побочных реакций неясен. Активность печеночных трансаминаз может спонтанно снижаться при продолжении лечения без изменения дозы препарата Траклир® или после ее снижения, тем не менее прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться.

В 20 проведенных исследованиях отмечено повышение активности печеночных трансаминаз в 3 раза и более у 11,2% больных, получавших бозентан, и у 2,4% — плацебо. Повышение в 8 и более раз выше ВГН отмечено у 3,6% пациентов, получающих бозентан, и у 0,4% — плацебо. Отмечено, что повышение активности печеноч-

ных трансаминаз ассоциировано с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) у пациентов при отсутствии обструкции желчевыводящих путей в 0,2% случаев (5 больных), получающих бозентан, и в 0,3% случаев (6 больных) — плацебо.

Гемоглобин. Снижение гемоглобина ниже 1 г/л от исходных значений отмечено у 8% больных, получающих бозентан, и у 3,9% — плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бозентан подвергается метаболизму при участии цитохрома CYP и его изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование изофермента CYP3A4 повышает концентрацию в плазме крови бозентана (см. кетоконазол). Влияние ингибирования изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При комбинированном применении следует соблюдать осторожность. Одновременное применение с флуконазолом, который в основном оказывает ингибирующее воздействие на изофермент CYP2C9 и лишь незначительное — на изофермент CYP3A4, может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (например вориконазол).

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. По данным исследования *in vitro*, предполагается также роль индуктора 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 осуще-

ствляется с участием этих же изоферментов. Возможно, потребуется коррекция дозы одновременно применяемых ЛС после начала приема препарата Траклир®, изменение его дозы или отмена.

Циклоспорин: одновременное применение препарата Траклир® и циклоспорина (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При таком сочетании препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением бозентана в монотерапии. C_{ss} бозентана в плазме крови увеличивается в 3–4 раза по сравнению с концентрацией бозентана в монотерапии. Возможный механизм данного взаимодействия заключается в ингибировании циклоспорином транспортного белка, ответственного за поступление бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом снижается почти на 50%.

Такролимус, сиролимус: одновременное применение с препаратом Траклир® в клинических исследованиях не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться по аналогии с циклоспорином. Концентрация в плазме крови такролимуса и сиролимуса может снижаться при совместном применении с препаратом Траклир®. В связи с указанным, Траклир® не следует применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. В случае необходимости применения данной комбинации обязателен контроль состояния пациента и концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови.

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%, что может сопровождаться значительным снижением гипогликемического эффекта глибенкламида. Концентра-

ция бозентана в плазме крови также снижается на 29%. Кроме того, у пациентов, получающих сопутствующее лечение, возрастает риск повышения активности печеночных трансаминаз. Оба активных вещества, глибенкламид и бозентан, оказывают ингибирующее воздействие на насос транспорта солей желчных кислот, за счет чего можно объяснить повышение активности печеночных трансаминаз. В связи с указанным, Траклир® не следует применять одновременно с глибенкламидом. Нет данных о возможном лекарственном взаимодействии с другими производными сульфонилмочевины.

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки и перорального контрацептива для однократного приема — комбинированного препарата, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, — отмечалось снижение АУС 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, инъекционно, трансдермально или в виде имплантатов.

Варфарин: при одновременном применении у здоровых добровольцев с препаратом Траклир® в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней снижается концентрация S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 29 и 38% соответственно. Опыт одновременного применения препарата Траклир® и варфарина у больных с ЛАГ не сопровождался значимыми клиническими изменениями МНО и дозы варфарина (на момент окончания исследования по сравнению с исходными значения-

ми). Кроме того, частота коррекции дозы варфарина во время исследования в связи с изменениями МНО или в связи с побочным действием не отличались у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется коррекция дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Траклир®. Однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата Траклир® и на этапах увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении в течение 5 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активной формы β-гидроксикислоты в плазме крови на 34 и 46% соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. При совместном применении симвастатина и препарата Траклир® рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

Кетоконазол: одновременное применение в течение 6 дней препарата Траклир® в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Коррекция дозы препарата Траклир® не проводится.

Повышение концентрации бозентана в плазме крови предполагается также при одновременном применении итраконазола и ритонавира, несмотря на отсутствие подтверждения в исследованиях *in vivo*. Тем не менее, при комбинации бозентана с ингибитором CYP3A4 у пациентов со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C9 существует риск значительного повышения концентрации бозентана, что может увеличивать час-

тоту и выраженность побочных эффектов препарата.

Рифампицин: при одновременном применении у здоровых добровольцев в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки и рифампицина, который является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58%, а у отдельных пациентов — на 90%. Вследствие этого возможно значимое снижение эффекта препарата Траклир® при совместном применении с рифампицином. Данных о совместном применении с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, а также препаратами, в состав которых входит зверобой продырявленный, недостаточно, тем не менее с большой долей вероятности при их совместном применении нельзя исключить значительного снижения эффективности лечения препаратом Траклир®.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 — BREATHE-3), в ходе которого 10 детей получали Траклир® в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного приема этих препаратов C_{max} бозентана в плазме крови и AUC были примерно одинаковыми у больных, получавших и не получавших инфузию эпопростенола.

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%. Изменения концентраций веществ в плазме не имеют клинической значимости, коррекция доз препаратов не требуется.

Дигоксин, нимодипин, лозартан: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза в сутки

T

в течение 7 дней сопровождается снижением AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ дигоксина в плазме крови на 12, 9 и 23% соответственно. Механизм этого взаимодействия, возможно, связан с влиянием на гликопротеин Р. Клиническая значимость данного взаимодействия незначительна.

Одновременное применение нимодипина или лозартана не оказывает влияние на экспозицию бозентана.

Лопинавир/ритонавир (и другие протеазные ингибиторы повышенной активности): при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки и комбинации лопинавир/ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки в течение 9,5 дня у здоровых добровольцев начальная $C_{\min}$ бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении только одного бозентана. C_{ss} бозентана в плазме крови на 9-й день оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента CYP3A4 и транспортного белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, тем самым снижает клиренс бозентана, и, вероятно, таким образом можно объяснить механизм данного взаимодействия. У пациентов, одновременно получающих Траклир® и препараты, содержащие комбинацию лопинавир/ритонавир или другие протеазные ингибиторы повышенной активности, необходим контроль переносимости препарата Траклир®. При совместном применении с препаратом Траклир® в течение 9,5 дня, концентрации лопинавира и ритонавира снижаются до клинически незначимого уровня (примерно на 14 и 17% соответственно). Необходим контроль эффективности проводимой терапии ВИЧ. Предполагается, что другие протеазные ингибиторы повышенной активности в комбинации с ритонавиром могут оказывать такой же эффект.

Другие протеазные ингибиторы повышенной активности: в связи с отсутствием данных, не могут быть даны специфические рекомендации по применению бозентана с другими ЛС данной группы. В связи с выраженным токсическим влиянием на печень невирапина, который также может усилить неблагоприятное воздействие бозентана на печень, совместное применение данной комбинации не рекомендуется.

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 передозировки 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 ФК.

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 печеночных трансаминаз обычно происходят в течение первых 26 нед терапии, но могут возникать и в более поздние сроки. 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 в период лечения.

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 режиме, указанном ниже.

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

препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

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 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 повторить контроль, следуя рекомендациям врача, после чего вернуться к схеме регулярного контроля.

Гемоглобин

Терапия с применением препарата Траклир® ассоциируется с дозозависимым снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях связанное с применением бозентана снижение гемоглобина не является прогрессирующим, гемоглобин стабилизируется после первых 4–12 нед терапии. Рекомендуется контроль

данного показателя перед началом терапии препаратом Траклир®, через 1 и 3 мес терапии и в последующем — 1 раз в 3 мес. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

Применение препарата Траклир® у женщин репродуктивного возраста возможно только в случае, когда до начала лечения отсутствие беременности подтверждено отрицательным тестом и подобраны надежные методы контрацепции.

Перед началом лечения препаратом Траклир® женщинам репродуктивного возраста следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности, и по рекомендации врача-гинеколога применять надежные методы контрацепции.

Необходимо информировать пациентов о том, что вследствие фармакокинетического взаимодействия 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 надежной контрацепции (пероральные, инъекционные препараты и трансдермальные терапевтические системы (ТТС), имплантируемые внутриматочные устройства). Следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора надежного средства контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется 1 раз в месяц проводить тест на бере-

менность для как можно более ранней диагностики беременности.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

В исследовании AC-052-402 изучали влияние на сперматогенез препарата Траклир® при приеме в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед, а затем — 125 мг в день в течение 5 мес. В исследование были включены 25 взрослых мужчин с ЛАГ III и IV ФК при исходно неизменной спермограмме; проводили анализ данных, полученных у 23 пациентов, двое пациентов были исключены в связи с побочными эффектами, не имеющими отношения к изменению сперматогенеза. У большинства больных ($n=22$) спустя 6 мес лечения общее количество спермы наблюдалось в пределах нормальных значений, не установлено изменений морфологии, подвижности сперматозоидов, изменений гормонального статуса.

Только у одного пациента в спермограмме отмечены признаки олигоспермии через 3 мес лечения препаратом Траклир®, общее количество спермы оставалось сниженным при двух последующих анализах в течение последующих 6 нед. Через 2 мес после отмены препарата Траклир® общее количество спермы у этого больного вернулось к исходным показателям до исследования. Значимость описанного наблюдения не определена, особенно учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность общего количества спермы у больных. Тем не менее, полученные данные не позволяют исключить возможность влияния антагонистов эндотелиновых рецепторов, к которым относится препарат Траклир®, на сперматогенез у мужчин, а отсутствие систематического эффекта при длительном применении не противоречит результатам токсикологических исследований препарата.

Веноокклюзионная болезнь легких

Следует учитывать возможность сопутствующего веноокклюзионного

заболевания, если на фоне приема препарата Траклир® у больных с ЛАГ появляются признаки отека легких.

Задержка жидкости и ухудшение течения ЛАГ

Периферические отеки — один из клинических симптомов ЛАГ, в то же время при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов ухудшение ЛАГ наблюдается часто. В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проводимых по показаниям ЛАГ и дигитальных язв, периферические отеки и задержка жидкости в организме были отмечены у 13,2% пациентов, получающих бозентан, и у 10,9% — плацебо. Кроме того, в постмаркетинговый период получены многочисленные сообщения о задержке жидкости в организме у пациентов в течение первых недель применения препарата Траклир®. В связи с этим, пациентам назначают прием диуретиков, проводят контроль потребления жидкости и диуреза, при ухудшении течения сердечной недостаточности необходима госпитализация. Если отмечается клинически выраженная задержка жидкости в организме, независимо от того, сопровождается она увеличением массы тела или нет, следует провести обследование для уточнения причины задержки жидкости в организме (применение препарата Траклир® или сердечная недостаточность), а также оценить необходимость продолжения лечения препаратом Траклир® или его отмены.

ЛАГ, 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 паци-

ентов, получающих ритонавир в комбинации с протеазными ингибиторами повышенной активности, особенно в начале лечения, поскольку возможно снижение АД, а также изменение активности трансаминаз печени. При длительном совместном применении препарата Траклир® и антиретровирусных препаратов возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и показатели клинического анализа крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов цитохрома P450, активность антиретровирусной терапии может снижаться, у таких больных необходимо тщательно контролировать эффективность терапии ВИЧ.

ЛАГ в результате тяжелой ХОБЛ

Эффективность и безопасность применения бозентана изучали в поисковом 12-недельном исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате тяжелой ХОБЛ (стадия 3 по международной классификации GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ)). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении скорости минутной вентиляции легких и снижении сатурации кислорода; из побочных эффектов наиболее часто отмечена одышка, выраженность которой уменьшалась при отмене бозентана.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Глибенкламид: не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир® и глибенкламида в связи с риском повышения активности печеночных трансаминаз. Для лечения сахарного диабета у пациентов, применяющих препарат Траклир®, следует применять другие гипогликемические средства для приема внутрь или инъекции инсулина.

Флуконазол: одновременное применение флуконазола и препарата Траклир® не рекомендуется. Комбинированное лечение не изучалось, но

при одновременном применении возможно значительное повышение концентрации бозентана в плазме крови.

Рифампицин: одновременное применение препарата Траклир® и рифампицина не рекомендуется. Применения сочетания препарата Траклир® и ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 необходимо избегать.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами. Не изучалось влияние Траклира® на способность управлять автомобилем или работать с механизмами, требующими повышенного внимания, но учитывая, что Траклир® может вызывать головокружение, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной 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.

**ТРИДУКАРД®
(TRIDUCARD®)**

Триметазидин*..... 599

ЗАО «Северная звезда» (Россия)

СОСТАВ

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1 табл.

активное вещество:

триметазидина дигидрохлорид..... 35 мг

вспомогательные вещества: гипромеллоза (метоцелл К 4М *Pre-tium EP*) — 54 мг; МКЦ — 118 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 1 мг; магния стеарат — 1 мг

оболочка пленочная: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромел-

лоза) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипоксическое, антиангинальное, цитопротективное.

ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии);
- хориоретинальные сосудистые нарушения;
- головноекружение сосудистого происхождения;
- кохлеовестибулярные нарушения ишемической природы (шум в ушах, нарушение слуха).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- почечная недостаточность (С_л креатинина ниже 15 мл/мин);



табл. с модиф. высвоб. п.п.о.
35 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3

табл. с модиф. высвоб. п.п.о.
35 мг, уп. контурн. яч. 30,
пач. картон. 2

Тридукард®

- 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./сут (70 мг), 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. В контурной ячейковой упаковке, 10 или 30 шт.

В банке полимерной или во флаконе полимерном, 30, 60, 90, 120, 180, 300 шт.

1 банка или флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 табл. или 1, 2, 3, 4, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 30 табл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТРИМЕКТАЛ® МВ (TRIMEKTAL MR)

Триметазидин*..... 599

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)



табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 35 мг,
уп. контурн. яч. 20, пач. картон. 3, 6

Тримектал® МВ

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 (полиэтиленгликоль 4000) или оболочка пленочная Advantia Prime 390009ZA09-белая

T

(гипромеллоза, тальк, титана диоксид, макрогол 4000)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипоксическое.

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 (С_л 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 клинических 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 вече-

ром). Курс лечения — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (кожный зуд), редко — диспептические 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. По 10, 20 или 30 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой; по 60 табл. в банке полимерной. 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 банка по 60 табл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Триметазидин* (Trimetazidine*)

✎ *Синонимы*

Ангиозил® ретард: табл. п.о. пролонг. (Сотекс Фарм- Фирма)	73
Депренорм® МВ: табл. п.п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. (Канонфарма про- дакши ЗАО)	192
Предизин®: табл. п.п.о. пролонг. (Gedeon Richter)	516
Предуктал® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (Les Laboratoires Servier)	518
Тридукард®: табл. с мо- диф. высвоб. п.п.о. (Север- ная звезда)	596
Тримектал® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (ВЕРТЕКС)	597

ТРОМБОВАЗИМ® (TROMBOVAZIM)

*Сибирский центр фармакологии и
биотехнологии (Россия)*



лиоф. д/р-ра д/инф., фл. 2000 ЕД,
пач. картон. 2
Тромбовазим®

СОСТАВ

**Леофилизат для приго-
товления раствора для
инфузий** 1 фл.

активное вещество:

Тромбовазим® (ком-
плекс очищенных про-
теолитических фермен-
тов — субтилизинов,
продуцируемых микро-
организмами рода
Bacillus, иммобилизо-
ванных радиационным
способом на макрополе
1500 (полиэтиленокси-
де 1500) с добавлением
декстрана) 200 ЕД
400 ЕД
600 ЕД
1000 ЕД
2000 ЕД

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Порошок: леофилизиро-
ванный, светло-желтого или свет-
ло-коричневого цвета.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** Фибринолитическое, тром-
болитическое, антитромботическое,
кардиопротективное, противовоспа-
лительное.

ПОКАЗАНИЯ. Острый инфаркт ми-
окарда с подъемом сегмента ST в пер-
вые 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 пищева-
вода;

T

- злокачественные и доброкачественные новообразования с повышенным риском развития кровотечения;

- беременность;
- период лактации;
- 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.

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 сим-

птомов 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 одновременно в/в вводить препарат с антибиотиками тетрациклинового ряда и ингибиторами протеаз (апротинин).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно выраженное снижение АД. *Лечение:* введение симпатомиметиков, ГКС.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД, 400 ЕД, 600 ЕД, 1000 ЕД, 2000 ЕД. В стеклянных флаконах вместимостью 10 см³ по 200, 400, 600 ЕД. 1, 2, 3 фл. в пачке из картона. В стеклянных флаконах вместимостью 20 см³ по 1000, 2000 ЕД. 1, 2 фл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Убидекаренон*
(Ubidecarenone*)

 *Синонимы*

Валеокор-Q10®: табл. жев.

(ФАРМАСОФТ). 141

Урапидил* (Urapidil*)

☞ *Синонимы*

Эбрантил®: капс. пролонг.,
р-р для в/в введ. (Takeda
Pharmaceuticals Limited Liability
Company) 625

**ФАРМАНЕКС МАРИН ОМЕГА
(PHARMANEX MARINE
OMEGA)**

Nu Skin Enterprises (США)

СОСТАВ

БАД Капсулы.	1 капс.
рыбий жир	1100 мг
масло криля	50 мг
витамин Е	5 МЕ
полиненасыщенные жирные кислоты Оме- га-3	не менее 30%
эйкозапентаеновая ки- слота	не менее 18%
докозагексаеновая ки- слота	не менее 12%

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологиче-
ски активная добавка к пище.
Дополнительный источник полине-
насыщенных жирных кислот Омега-3
и фосфолипидов.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Спо-
собствует восстановлению баланса
потребления жирных кислот, поддер-
живает нормальное функциониро-
вание сердечно-сосудистой системы,
нормализует функционирование су-
ставов, улучшает работу иммунной си-
стемы, уменьшает негативные послед-
ствия воздействия на организм УФ
излучения, в т.ч. процессов фотоста-
рения. Фосфолипиды включаются в
состав мембран клеток.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- для восстановления баланса по-
требления полиненасыщенных
жирных кислот Омега-3 и фракции
Омега-6;

- в составе комплексной терапии и для
профилактики заболеваний сердеч-
но-сосудистой системы, суставов,
кожи (дерматит, экзема, псориаз).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индиви-
дуальная непереносимость компонен-
тов комплекса.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕН-
НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ-
ДЬЮ.** Применение возможно после
консультации врача.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-
ЗЫ.** *Внутрь*, во время еды. Взрос-
лым — по 1 капс. 2 раза в день.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.
Перед применением следует прокон-
сультроваться с врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы. В за-
щищенном флаконе с откручиваю-
щейся крышкой 120 шт.

**Фенобарбитал + Этилбро-
мизовалерианат + Мятное
масло + Хмелевое масло
(Phenobarbital * +
Ethylbromisovalerinate +
Menthae piperitae oleum +
Humuli lupuli oleum)**

☞ *Синонимы*

Валокордин®: капли для
приема внутрь (Krewel
Meuselbach GmbH) 142

**ФЛОГЭНЗИМ
(PHLOGENZYM®)**

*Mucos Pharma GmbH & Co, KG
(Германия)*

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Противовоспалительное, иммуномодулирующее.

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 мочевого 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 — тромбозомбо-

лических 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 исче-

зает 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.

ФОЗИНАП

Фозиноприл* 609

*ЗАО «Канонфарма продакшн»
(Россия)*



*табл. 10 мг, уп. контурн. яч. 7,
пач. картон. 4*
Фозинап

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

фозиноприл натрия 10 мг
20 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,7/1 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 5/5,7 мг; лактоза (сахар молочный) — 66,8/97,3 мг; макрогол (полиэтиленгликоль 4000) — 0,5/1 мг; натрия стеарилфумарат — 1/1,5 мг; повидон (коллидон 30) — 7/10,5 мг; МКЦ — 49/73 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Таблетки: белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, вазодилатирующее, диуретическое, калийсберегающее.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (монотерапия или в составе комбинированной терапии);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фозиноприлу или другим компонентам препарата;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- ангионевротический отек при применении других ингибиторов АПФ (в анамнезе);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактазная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: почечная недостаточность; гипонатриемия (риск дегидратации, артериальной гипотензии, хронической почечной недостаточности); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; аортальный стеноз; состояния после трансплантации почки; десенбилизация; системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия) вследствие повышения риска развития нейтропении или агранулоцитоза; гемодиализ; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; сахарный диабет; угнетение костномозгового кроветворения; гиперкалиемия; пожилые пациенты; подагра; на фоне диеты с ограничением соли; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч.

диарея, рвота, предшествующее лечение диуретиками).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Фозинап противопоказан для применения при беременности. Применение препарата во II и III триместрах беременности вызывает повреждение или гибель развивающегося плода. За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ при беременности, рекомендуется проводить тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Поскольку фозиноприлат выделяется с грудным молоком, при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Дозу устанавливают индивидуально.

При артериальной гипертензии: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг/сут. Дозу следует подбирать в зависимости от динамики сни-



жения АД. Дозы варьируют от 10 до 40 мг/сут. Максимальная доза составляет 40 мг/сут.

При хронической сердечной недостаточности: рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (1/2 табл. по 10 мг) 1 или 2 раза в сутки. Максимальная доза составляет 40 мг/сут.

Больные с нарушениями функции почек и/или печени, а также пациенты пожилого возраста: коррекция режима дозирования не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* выраженное снижение АД, ортостатическая гипотония, коллапс, тахикардия, сердцебиение, аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда, приливы крови к коже лица, обморок, остановка сердца.

Со стороны мочевыделительной системы: развитие или усугубление симптомов хронической почечной недостаточности, протеинурия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: инсульт, ишемия сосудов головного мозга, головокружение, головная боль, слабость, нарушение памяти; при применении в высоких дозах — бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, сонливость, парестезии.

Со стороны органов чувств: нарушения слуха и зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, кишечная непроходимость, панкреатит, гепатит, холестатическая желтуха, абдоминальные боли, рвота, запор, анорексия, стоматит, глоссит, дисфагия, метеоризм, нарушение аппетита, изменение массы тела, сухость во рту; очень редко — интестинальный отек.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель, легочные инфильтраты, бронхоспазм, одышка, ринорея, фарингит, дисфония, носовые кровотечения.

Со стороны органов кроветворения: лимфаденит.

Со стороны костно-мышечной системы: артрит.

Со стороны обмена веществ: подагра. *Аллергические реакции:* кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, повышение скорости оседания эритроцитов, лейкопения, нейтропения, эозинофилия.

Влияние на плод и новорожденных: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактуры конечностей, гипоплазия легких.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение антицидов (в т.ч. алюминия и магния гидроксидов) может снижать абсорбцию фозиноприла (фозиноприл и указанные средства следует принимать с интервалом не менее 2 ч). У больных, получающих фозиноприл одновременно с препаратами лития, возможно повышение концентрации лития в плазме крови и риск развития интоксикации литием (необходимо контролировать концентрацию лития в плазме крови).

При назначении фозиноприла следует учитывать, что индометацин и другие НПВС (в т.ч. ацетилсалициловая кислота в дозе, превышающей 3 г, и ингибиторы ЦОГ-2) могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АПФ, особенно у больных с низкорениновой артериальной гипертензией.

При совместном применении фозиноприла с диуретиками или в сочетании со строгой диетой, ограничивающей потребление натрия, или с гемодиализом возможно развитие выраженной артериальной гипотензии,

особенно в 1-й ч после приема начальной дозы фозиноприла.

При совместном применении фозиноприла с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками (в т.ч. амилорид, спиронолактон, триамтерен), с добавками к пище, содержащими калий, повышается риск развития гиперкалиемии. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, одновременно принимающих калийсберегающие диуретики, калиевые, калийсодержащие заменители соли или другие средства, вызывающие гиперкалиемию (например гепарин), ингибиторы АПФ повышают риск развития гиперкалиемии.

Фозиноприл усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины, инсулина.

При одновременном применении с аллопуринолом, цитостатическими средствами, иммунодепрессантами, прокаинамидом повышается риск развития лейкопении.

Эстрогены ослабляют гипотензивный эффект фозиноприла (из-за его способности задерживать жидкость). Антигипертензивные средства, опиоидные анальгетики, ЛС для общей анестезии усиливают гипотензивное действие фозиноприла.

Биодоступность фозиноприла при одновременном применении с хлорталидомом, нифедипином, пропранололом, гидрохлоротиазидом, циметидином, метоклопрамидом, пропантелина бромидом, дигоксидом, ацетилсалициловой кислотой и варфарином не меняется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного состояния, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: прием препарата следует прекратить, показано промывание желудка, прием сорбентов (например активированного угля), вазопрессорных средств, инфузии 0,9% раствора на-

трия хлорида и далее симптоматическое и поддерживающее лечение. Применение гемодиализа неэффективно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом лечения требуется провести анализ проводившейся ранее антигипертензивной терапии, степени повышения АД, ограничения рациона по соли и/или жидкости и других клинических ситуаций.

По возможности следует прекратить проводившееся ранее антигипертензивное лечение за несколько дней до начала лечения препаратом Фозинап. Для уменьшения вероятности возникновения артериальной гипотензии диуретики следует отменить за 2–3 дня до начала лечения препаратом Фозинап.

До и во время лечения препаратом Фозинап необходимо контролировать АД, функцию почек, содержание ионов калия, креатинина, мочевины, концентрации электролитов и активность печеночных трансаминаз в крови.

Сообщалось о развитии ангионевротического отека у пациентов на фоне приема фозиноприла. При распространяющемся отеке языка, глотки или гортани может развиваться обструкция дыхательных путей с возможным летальным исходом. В случае развития подобных реакций необходимо прекратить прием препарата и принять меры неотложной терапии, в т.ч. подкожно ввести раствор эпинефрина (адреналина) (1:1000).

Во время приема ингибиторов АПФ в редких случаях отмечался отек слизистой оболочки кишечника. Отек слизистой оболочки кишечника следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с жалобами на абдоминальные боли на фоне лечения ингибиторами АПФ. Симптомы исчезали после прекращения применения ингибиторов АПФ.

На фоне терапии ингибиторами АПФ возможно развитие анафилактических реакций при проведении ге-

моддиализа через высокопроточные мембраны, а также во время плазмафереза ЛПНП с адсорбцией на декстрана сульфате. В таких случаях следует рассмотреть возможность использования диализных мембран другого типа или другого медикаментозного лечения.

Возможно развитие агранулоцитоза и подавление функции костного мозга во время лечения ингибиторами АПФ. Эти случаи чаще отмечаются у больных с нарушенной функцией почек, особенно при наличии системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка или склеродермия). Перед началом терапии ингибиторами АПФ и в процессе лечения проводят контроль общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (1 раз в месяц в первые 3–6 мес лечения и в 1-й год использования препарата у больных с повышенным риском нейтропении).

Симптоматическая артериальная гипотензия при применении ингибиторов АПФ наиболее часто развивается у пациентов после интенсивного лечения диуретиками, диеты, ограничивающей поступление соли, или при проведении почечного диализа. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата.

У больных артериальной гипертензией с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, а также при одновременном применении диуретиков у пациентов с неизменной функцией почек во время лечения ингибиторами АПФ может повышаться концентрация азота мочевины и креатинина сыворотки крови. Если эти эффекты не проходят после прекращения лечения, то необходимо снизить дозы препарата Фозинап и/или диуретика.

В некоторых случаях у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью лечение ингибитора-

ми АПФ может вызывать более выраженный антигипертензивный эффект, который может приводить к олигурии или азотемии с летальным исходом. Поэтому при лечении хронической сердечной недостаточности препаратом Фозинап необходим контроль пациентов, особенно в течение первых 2 нед лечения, а также при любом увеличении дозы препарата Фозинап или диуретика.

При появлении заметной желтушности и выраженном повышении активности печеночных трансаминаз терапию препаратом Фозинап следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивное действие средств, применяющихся для проведения общей анестезии. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений или при жаркой погоде (из-за риска дегидратации и артериальной гипотензии вследствие уменьшения ОЦК).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, т. к. возможно развитие головокружения, особенно после приема начальной дозы препарата Фозинап.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 10 мг и 20 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 7, 10, 15 или 30 шт. 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковки по 7 шт. или 1, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 шт. или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 15 шт. или 1 кон-

турная ячейковая упаковка по 30 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Фозиноприл* (Fosinopril*)

 Синонимы

Фозинап; табл. (Канонфарма продакшн ЗАО)..... 604

ХАРТИЛ® (HARTIL®)

Рамиприл*..... 555

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:

рамиприл 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат — 5/10 мг; лактозы моногидрат — 94/193,2 мг; крахмал прежелатинизированный 1500 — 19,5/39 мг; натрия кроскармеллоза — 2,6/5,2; натрия стеарил фумарат — 1,3/2,6 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 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, кардиопротективное.

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 (С1 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 риску.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день (ежедневно по 1 табл. Хартил® 2,5 мг). В зависимости от тера-

певтического 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 переносимости 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 на-

чальная 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 (С_г креатинина от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1,73 м²) 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 (Cockcroft):

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 ди-

уретиков, 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 CCC:* 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 развиваться 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 сульфанил-

мочевины): 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 отмечались 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 рампирила форсированный диурез, гемофильтрация и коррекция рН 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 рампирила 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), нару-

шением 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 анафилактических реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактические реакции также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

Опыт применения рамиприла у детей, больных с тяжелой почечной недостаточностью (С_л креатинина менее 20 мл/мин/1,73 м²) 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, 5 мг, 10 мг. По 7 табл. в блистере. 4 блистера (по 28 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХАРТИЛ®-Д (HARTIL®-D)

Гидрохлоротиазид + Рамиприл*..... 171*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное, диуретическое.



табл. 5 мг + 25 мг,
бл. 14, пач. картон. 2
Хартил®-Д

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 (С_л креатинина <30 мл/1,73 м²), анурия;
- выраженные нарушения функции печени и/или холестаза;
- 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; гипер-

трофическая 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 сульфонамидов, гиперкалиемия и ядерная желтуха. Из-за возможности серьезных побочных эффектов у грудных детей необходимо рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые. 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. Рекомендуются максимальная суточная доза — 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции почек

Для пожилых пациентов и пациентов с С1 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. Рекомендуются максимальная суточная доза — 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Хартил®-Д противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функ-

ции почек, т.е., когда С1 креатинина <30 мл/мин/1,73 м².

Нарушение функции печени

До перехода на Хартил®-Д пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени следует подбирать 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, аллергиче-

ская интерстициальная пневмония; очень редко — ангионевротический отек с летальной обструкцией дыхательных путей¹⁾, отек легких вследствие повышенной чувствительности к гидрхлоротиазиду.

Нарушения со стороны органов пищеварения: тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия; нечасто — спазмы в эпигастриальной области, жажда, запор, диарея, потеря аппетита; редко — сухость во рту, рвота, нарушение вкуса, воспаление слизистых оболочек рта и языка, сиаденит, глоссит; очень редко — непроходимость кишечника, геморрагический панкреатит.

Нарушения со стороны печени: редко — повышение активности печеночных ферментов и/или билирубина²⁾; очень редко — холестатическая желтуха²⁾, гепатит, холецистит (на фоне желчекаменной болезни), некроз печени.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки³⁾: 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: нечас-

то — снижение либидо; редко — импотенция.

Общие нарушения: очень редко — анафилактические реакции, ангионевротический отек¹⁾.

¹⁾ Ангионевротический отек чаще развивается у лиц негроидной расы. У 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 вазодилаторов 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.

Проканамид, 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 анафилактическими реакциями. Данное сочетание недопустимо.

Гидрохлоротиазид

Амфотерицин В (парентерально), карбенексолон, 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). Гидро-

хлоротиазид 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 аритмий 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 инги-

биторов 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 — Анафилактические

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 комплекса иммунного комплекса; его недостаточность приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплекса 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 артериальной 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, рамирил 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, рамирил 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 рамирила и гидрохлоротиазида.

Первичный альдостеронизм (болезнь Конна). Использование фиксированных сочетаний рамирила 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 рамирилом их прием должен быть прекращен, а функция почек нуждается в тщательном наблюдении.

У некоторых больных артериальной гипертензией без явного заболевания сосудов почек прием рамирила, 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 рамирила. *Состояние после трансплантации почки.* В связи с отсутствием опыта применения рамирила у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, рамирил 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. рамирил. В период лечения ангионевротический отек может развиваться в любое время. В этом случае прием рамирила 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 антигистаминными 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 под-

держание 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.

Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе. Имеются сообщения об анафилактических 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.

Анафилактические реакции при аферезе ЛПНП. В редких случаях у пациентов, принимающих ингибитор АПФ на фоне афереза ЛПНП с помощью декстрана сульфата, развиваются угрожающие жизни анафилактические 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 анафилактические реакции. Если такие пациенты воздерживались от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, реакций не наблюдалось, однако случайное введение АПФ провоцировало анафилактическую 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 лета-

льным 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 наблюдением 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 черно-

кожих 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 солизаменители, 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 солизаменители. 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 солизаменителей. Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солизаменителей 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-электро-

литного 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 гидрохлортиазида.

Нарушения водно-электролитного баланса. Любому пациенту, получающему лечение диуретиками, необходимо периодически определять содержание электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды, в т.ч. гидрохлортиазид, 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. Ве-

роятность развития гипокалиемии наиболее высока при циррозе печени, у пациентов с повышенным диурезом, при неадекватном пероральном приеме электролитов, а также на фоне лечения кортикостероидами и АКГГ (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 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 $<1000/\text{мм}^3$).

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, наследст-

венным 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.

ЭБРАНТИЛ® (EBRANTIL®)

*Урапидил** 601

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения 1 мл

активное вещество:

урапидила гидрохлорид... 5,47 мг

(соответствует 5 мг урапидила)

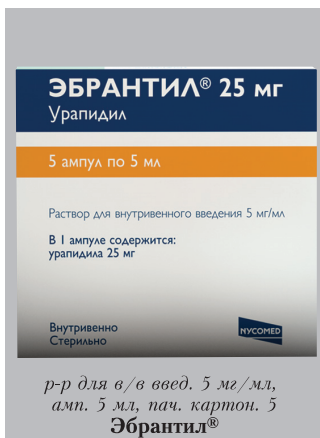
вспомогательные вещества: пропиленгликоль; натрия гидрофосфата дигидрат; натрия дигидрофосфата дигидрат; вода для инъекций

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 (E171) — 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 (E172), пропиленгликоль) — не более 0,19 мг
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 (E171) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипотензивное.*

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 сред-

нем 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.

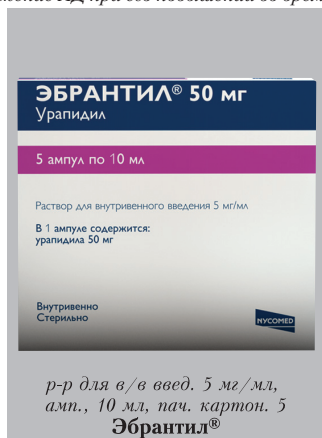
Скорость капельного введения зависит от показателей АД пациента.

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 действовал(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 степени 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

* В очень редких случаях наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов при применении урапидила, однако невозможно было установить какую-либо причинную связь с терапией препаратом Эбрантил® (на пример посредством иммуногематологических исследований).

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)	

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

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	

ячейковых пластиковых по 5 шт.; в пачке картонной 1 упаковка.

Капсулы пролонгированного действия 30 и 60 мг: во флаконах из ПЭ, укупоренных навинчивающимися 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*..... 434

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Бета₁-адреноблокирующее, антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое.

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 синусового 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;

- феохромоцитомы без одновременного применения альфа-адреноблокаторов.

В связи с недостаточностью клинических данных Эгилок® противопоказан при остр.В.Ю. Рогожкиным 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, ХОБЛ, почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитомы (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, АВ 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 анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата не рекомендуется во время беременности. Применение препарата возможно то-



лько 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. Эгилор® 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 противоритмическое 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 Эгилор®.

У пожилых больных коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Эгилор®

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 препарата достоверно не установлена. Перечисленные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%); очень редко, включая отдельные сообщения ($\leq 0,01\%$).

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, АВ 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 Эгилор® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивно-

сти, а его причину достоверно установить невозможно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивные эффекты препарата Эгилор® 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, АВ блокады.

Сердечные гликозиды (риск брадикардии, нарушений проводимости; метопролол не влияет на положительный инотропный эффект сердечных гликозидов).

Другие гипотензивные препараты (особенно группы гуанетидина, резерпина, алфа-метилдофа, 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 развиваться 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-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 усиливаться 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). При гипогликемии — введение 1–10 мг глюкагона; установка временного водителя ритма. При бронхоспазме следует ввести бета₂-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 консу-

льтации при ЧСС менее 50 уд./мин. При приеме дозы выше 200 мг в сутки уменьшается кардиоселективность.

При сердечной недостаточности лечение препаратом Эгилор® 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 Эгилор®.

Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения.

Следует избегать резкого прекращения приема препарата Эгилор®. 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 Эгилор® 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.

Эгилор® 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 задержива-

ет восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня. В случае назначения препарата Эгилор® 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 В.Ю. Рогожинтве сопутствующей терапии используют бета₂-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 лечения. Коррекция режима дозирования требуется только в случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного снижения АД (с АД ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени; иногда необходимо 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-адре-

ноблокаторов, 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* 434

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

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

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

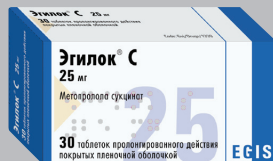


табл. п.п.о. пролонг. 25 мг,
бл. 10, пач. картон. 3
Эгилек® С

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, 25, 50, 100 и 200 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое.

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 синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровооб-

ращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (с АД 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, АД 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, тяжелая 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 Эгилор® 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, выделяющегося в грудное молоко, и бета-адреноблокирующее действие у ребенка, находящегося на грудном

вскармливания (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 не высок (исключение составляют дети с метаболическими нарушениями), необходимо тщательно следить за появлением у них признаков блокады бета-адренорецепторов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Эгилорк® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. Таблетку Эгилорк® 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 Эгилорк® 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 хронической сердечной недостаточности. 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 Эгилорк® 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 Эгилорк® С один раз в сутки.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, III–IV функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед — 12,5 мг препарата Эгилорк® С (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Доза подбирается индивидуально. В период увеличения 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 Эгилорк® 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 Эгилорк® С один раз в сутки. В случае артериальной гипотензии и/или брадикардии может потребоваться коррекция доз основной терапии или снижение дозы препарата Эгилорк® С. Артериальная гипотензия в начале терапии не обязательно указывает, что данная доза препарата Эгилорк® С не будет переноситься при дальнейшем длительном лечении. Однако увеличение дозы возможно только после стабилизации состояния пациента. Может потребоваться контроль функций 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.

Пожилый 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, АВ 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; неча-

сто — 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, пропafenон и дифенгидрамин), могут влиять на плазменную концентрацию метопролола.

Следует избегать совместного применения препарата Эгилек® 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 АВ проводимость и функцию синусного узла.

Комбинация препарата Эгилек® 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 АВ 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 АВ 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 АД 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 гидроксированием (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 MAO, 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 симпто-

мы со стороны ССС, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, АВ 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 эзофагеальный спазм, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалемия; 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 на-

трия 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 БКК 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 бета₂-адреномиметика.

Не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы пациентам со стенокардией Принцметала. Данной группе пациентов селективные бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

При применении бета-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 АВ проводимости может наступать ухудшение (возможный исход — АВ 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 приводит 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 Эгилорк® 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* 275

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

клопидогрела гидро-
сульфат 97,86 мг

(эквивалентно 75 мг клопидогрела)

вспомогательные вещества: целлюлоза кремниевая микрокристаллическая (МКЦ — 194,236 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 3,964 мг) — 198,2 мг; гипролоза (с низкой степенью замещения (L-HPC B1) — 12 мг; ка-



табл. п.п.о. 75 мг,
бл. 7, пач. картон. 4
Эгитромб

сторовое 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 «E 181» — на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиагрегантное.
ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий;
- профилактика 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 мио-

карда 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 при-

ем 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. «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 же-

лудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, тошнота, рвота, запор, вздутие кишечника; очень редко — панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны CCC и системы кровотока: часто — гематома; нечасто — увеличение времени кровотечения и снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения), лейкопения, нейтропения и эозинофилия; очень редко — васкулит, гипотензия, тромбогемолитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (1/200000 пациентов, принимающих препарат — см. «Особые указания»), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/\text{л}$), 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, анафилактические 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 крово-

течения 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 аценололом, нифедипином или сочетанием аценолола с нифедипином. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении фенотербала, циметидина или эстрогенов.

Фармакокинетика дигоксина или теofilлина 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 антител 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, predisposing 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 предстоит 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 при-

знаками, 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 блистере 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.

ЭКВАТОР® (EKVATOR®)

Амлодитин* + Лизиноприл* 61
Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активные вещества:
амлодипина безилат 6,94 мг
(в пересчете на амлодипин — 5 мг)
лизиноприла дигидрат . . 10,88 мг
в пересчете на лизиноприл — 10 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 1 мг; карбоксиметилкрахмал натрия типа А — 4 мг; МКЦ — 177, 18 мг

Таблетки 1 табл.

активные вещества:

амлодипина безилат 6,94 мг
(в пересчете на амлодипин — 5 мг)
лизиноприла дигидрат . . 21,76 мг
в пересчете на лизиноприл — 20 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ (тип 101) — 181,08 мг;
МКЦ (тип 12) — 173,28 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 8 мг; магния стеарат — 2 мг

Таблетки 1 табл.

активные вещества:

амлодипина безилат 13,88 мг
(в пересчете на амлодипин — 10 мг)
лизиноприла дигидрат . . 21,76 мг
(в пересчете на лизиноприл — 20 мг)

вспомогательные вещества:

МКЦ (тип 101) — 181,08 мг;
МКЦ (тип 12) — 173,28 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 8 мг; магния стеарат — 2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 5 мг+10 мг: круглые, плоские, белого или почти белого цвета с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой «A+L» — на другой.

Таблетки 5 мг+10 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «CF2» на одной стороне.

Таблетки 10 мг+20 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «CF3» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное, сосудорасширяющее, антиангинальное.

ПОКАЗАНИЯ. Эссенциальная гипертензия (больные, которым показана комбинированная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ;



- повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина;
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата;
- отек Квинке в анамнезе, в т.ч. на фоне применения ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия;
- выраженная артериальная гипотензия (сАД менее 90 мм рт. ст.);
- кардиогенный шок;
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе).

С осторожностью: выраженные нарушения функции почек; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз

артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией; состояние после трансплантации почки; азотемия; гиперкалиемия; первичный гиперальдостеронизм; нарушения функции печени; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); ишемическая болезнь сердца; коронарная недостаточность; синдром слабости синусного узла (выраженная брадикардия, тахикардия); хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA; аортальный стеноз; митральный стеноз; острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после инфаркта миокарда); аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); угнетение костномозгового кроветворения; сахарный диабет; диета с ограничением поваренной соли; гиповолемические состояния (в т.ч. в результате диареи, рвоты); пожилой возраст; гемодиализ с применением высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата Экватор® не рекомендуется во время беременности. При диагностировании беременности прием препарата Экватор® следует немедленно прекратить. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения во время I триместра беременности нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов

АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена, поэтому применение амлодипина не рекомендуется во время беременности.

Лизиноприл проникает через плаценту и может выделяться с грудным молоком. Отсутствуют данные, свидетельствующие о выделении амлодипина в грудное молоко. Однако известно, что другие БКК — производные дигидропиридина, экскретируются с грудным молоком. Применение препарата Экватор® в период кормления грудью не рекомендуется. Если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 табл. препарата Экватор® ежедневно. Максимальная суточная доза — одна таблетка препарата Экватор®.

Пациенты с почечной недостаточностью. Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с почечной недостаточностью дозы необходимо титровать и определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин. Экватор® показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 и 5 мг (или 5 и 10 мг, или 20 и 10 мг) соответственно. Во время лечения препаратом Экватор® необходимо контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек прием препарата Экватор® необходимо отменить и заменить его на лизиноприл и амлодипин в адекватных дозах.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с на-

рушением функции печени. Четкие рекомендации по режиму дозирования в таких случаях не установлены, поэтому препарат Экватор® следует назначать с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты (старше 65 лет).

В клинических исследованиях не было обнаружено связанных с возрастом изменений эффективности или профиля безопасности для амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин. Экватор® показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 и 5 мг (или 5 и 10 мг, или 20 и 10 мг) соответственно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций у пациентов, получавших комбинированный препарат, была не выше, чем у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Побочные реакции соответствовали полученным ранее данным по амлодипину и/или лизиноприлу. Побочные реакции были легкими, транзиторными и редко требовали отмены лечения.

Наиболее часто встречающимися побочными реакциями при приеме комбинации препаратов были — головная боль (8%), кашель (5%), головокружение (3%). Частота побочных реакций приведена отдельно для лизиноприла и амлодипина.

Данные представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

См. табл. на с. 650.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лизиноприл

Вещества, влияющие на содержание калия, — калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, амилорид и триамтерен), калийсодержащие пищевые добавки, калийсодержащие заменители соли и любые другие лекарственные препараты, приводящие к повышению содержания калия в сыворотке крови (например гепарин) — могут привести к гиперкалиемии при сочетании с ингибиторами АПФ, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и другими заболеваниями почек в анамнезе. При назначении лекарственного препарата, влияющего на содержание калия, одновременно с лизиноприлом следует контролировать содержание калия в сыворотке крови. Поэтому одновременное назначение должно быть тщательно обосновано и произведено с особой осторожностью и регулярным контролем как содержания калия в сыворотке крови, так и функции почек. Калийсберегающие диуретики можно принимать совместно с препаратом Экватор® только при условии тщательного медицинского наблюдения.

Диуретики. В случае назначения диуретика пациенту, получающему Экватор®, антигипертензивный эффект, как правило, усиливается. Одновременное применение следует проводить с осторожностью. Лизиноприл смягчает калийуретический эффект диуретиков.

Другие гипотензивные препараты. Одновременный прием этих препаратов может усилить антигипертензивный эффект препарата Экватор®. Одновременный прием с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами может привести к выраженному снижению АД.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, средства для общей анестезии, наркотические анальгетики. Одновременный прием с ингибиторами АПФ может привести к выраженному снижению АД.

Таблица

Класс системы органов MedDRA	Частота	Нежелательные эффекты лизиноприла	Нежелательные эффекты амлодипина
Со стороны кроветворной и лимфатической системы	Очень редко	Угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия	Тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы	Очень редко	Васкулит, позитивный тест на антинуклеарные антитела	Повышенная чувствительность
Со стороны метаболизма и питания	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Психические расстройства	Нечасто	Изменение настроения, нарушения сна	Бессонница, необычные сновидения, изменение настроения, повышенная возбудимость, депрессия, тревожность
	Редко	Нарушения психики	Апатия, агитация
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль, сонливость	Сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Системное головокружение, парестезии, дисгевзия, судорожные подергивания мышц конечностей и губ	Синкопе, тремор, дисгевзия, гипестезии, парестезии
	Редко	Спутанность сознания	Мигрень
	Очень редко	—	Периферическая нейропатия, атаксия, амнезия, паросмия
Со стороны органа зрения	Нечасто	—	Расстройства зрения (диплопия, нарушение аккомодации), ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах
Со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	—	Шум в ушах
Со стороны сердца	Часто	—	Учащенное сердцебиение
	Нечасто	Инфаркт миокарда, нарушение AV проводимости, брадикардия, тахикардия, учащенное сердцебиение, усугубление течения ХСН, боль в груди	—
	Редко	—	Усугубление течения ХСН
	Очень редко	—	Инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия
Со стороны сосудистой системы	Часто	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия	Гиперемия кожи
	Нечасто	Нарушение мозгового кровообращения, синдром Рейно	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия
	Очень редко	—	Васкулит

Класс системы органов MedDRA	Частота	Нежелательные эффекты лизинприла	Нежелательные эффекты амлодипина
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Сухой кашель	—
	Нечасто	Ринит	Диспно́з, ринит, носовое кровотечение
	Редко	Одышка	—
	Очень редко	Бронхоспазм, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, синусит	Кашель
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Диарея, рвота	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Боль в животе, тошнота, расстройство пищеварения	Рвота, диспепсия, запор или диарея, сухость во рту, анорексия, жажда
	Редко	Сухость во рту	Повышение аппетита
	Очень редко	Панкреатит, кишечный ангионевротический отек	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит, холестатическая желтуха	Гепатит, желтуха, холеста́з
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Аллергические реакции, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь, кожный зуд, фотосенсибилизация	Кожная сыпь, пурпура, кожный зуд, ксеродермия.
	Редко	Псориаз, уртикарная сыпь, алопеция	Дерматит
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, псевдолимфома кожи*	Мультиформная эритема, ангионевротический отек, уртикарная сыпь, повышенное потоотделение, холодный пот, алопеция, изменение цвета кожи
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Нечасто	—	Артралгия, миалгия, судороги в мышцах, боль в спине, артроз
	Редко	Артралгия, миалгия, артрит	Миастения
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек	—
	Нечасто	—	Расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
	Редко	Острая почечная недостаточность, уремия	—
	Очень редко	Олигурия, анурия	—
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Импотенция	Импотенция, гинекома́стия
	Редко	Гинекома́стия	—

Класс системы органов MedDRA	Частота	Нежелательные эффекты лизинприла	Нежелательные эффекты амлодипина
Общие (системные) и местные реакции	Часто	—	Периферические отеки, повышенная утомляемость
	Нечасто	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, боль, недомогание, астения
Лабораторные показатели	Нечасто	Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности печеночных ферментов	Увеличение массы тела, снижение массы тела
	Редко	Снижение гемоглобина и гематокрита, эритропения, гипербилирубинемия, гипонатриемия	—
	Очень редко	—	Повышение активности печеночных ферментов

* Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивный тест на антинуклеарные антитела, повышение СОЗ, эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

Этанол усиливает антигипертензивный эффект.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты (системные ГКС) могут привести к повышенному риску развития лейкопении при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Антациды и колестирамин при одновременном приеме с ингибиторами АПФ снижают биодоступность последних.

Симптомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ; необходимо проводить тщательный контроль достижения желаемого эффекта.

Гипогликемические препараты. При одновременном приеме ингибиторов АПФ и гипогликемических лекарственных препаратов (инсулин и гипогликемические средства для приема внутрь) может повышаться вероятность снижения концентрации глюкозы в крови и риск гипогликемии. Наиболее часто этот феномен наблюдается во время 1-й нед комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

НПВС (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2). Длительное применение НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты более 3 г/сут, может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Аддитивный эффект от приема НПВС и ингибиторов АПФ проявляется в повышении содержания калия в сыворотке крови и может привести к ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Очень редко возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у пожилых и обезвоженных пациентов.

Препараты лития. Выведение лития может быть замедлено во время одновременного приема с ингибиторами АПФ, и поэтому следует контролировать концентрацию лития в сыворотке крови в этот период. При совместном применении с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Препараты золота. При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) в/в описан симптомокомплекс, включающий гиперемия лица,

тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Амлодипин

Ингибиторы изофермента CYP3A4.

Исследования среди пожилых пациентов показали, что дилтиазем подавляет метаболизм амлодипина, вероятно, через изофермент CYP3A4 (концентрация в плазме/сыворотке крови повышается практически на 50%, и эффект амлодипина увеличивается). Нельзя исключить вероятность, что более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повысить концентрацию амлодипина в сыворотке в большей степени, чем дилтиазем. Одновременное применение следует проводить с осторожностью.

Индукторы изофермента CYP3A4.

Одновременное применение с противосудорожными средствами (например карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицином, растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный, может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Показан контроль с возможной коррекцией дозы амлодипина во время лечения с индукторами изофермента CYP3A4 и после их отмены. Одновременное применение следует проводить с осторожностью.

В качестве монотерапии амлодипин хорошо сочетается с тиазидными и петлевыми диуретиками, средствами для общей анестезии, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, длительно действующими нитратами, нитроглицерином, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидными препаратами (алюминия гидроксид, магнезия гидроксид), симетиконом, циметидином, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БКК при совместном приме-

нении с тиазидными и петлевыми диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с α -адреноблокаторами, нейролептиками.

Однократный прием 100 мг силденафила у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Противовирусные средства (ритонавир) увеличивают плазменные концентрации БКК, в т.ч. амлодипина.

Нейролептики и изофлуран — усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

Амлодипин не оказывает существенное влияние на фармакокинетику этанола.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БКК.

При совместном применении амлодипина с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

Амлодипин не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Амлодипин не оказывает существенное влияние на действие варфарина (ПВ).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Возможно снижение антигипертензивного эффекта препарата Экватор® при одновременном применении с эстрогенами, симпатомиметиками.

Прокаинамид, хинидин и другие ЛС, удлиняющие интервал QT, могут спо-

собствовать его значительному удлинению.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Прием амлодипина с грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов это может привести к увеличению биодоступности амлодипина, в результате чего повышается его антигипертензивный эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Лизиноприл

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, выполнение ОЦК — в/в введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций ССС и дыхательной системы, ОЦК, мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Амлодипин

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, поддержание функции ССС, контроль функций ССС и дыхательной системы, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов — назначение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); с це-

лью устранения последствий блокады кальциевых каналов — в/в введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Артериальная гипотензия. Выраженное снижение АД с развитием клинических симптомов может наблюдаться у пациентов со снижением ОЦК и/или содержания натрия вследствие приема диуретиков, потери жидкости или по другим причинам, например при повышенном потоотделении, длительной рвоте и/или диарее. Необходимо, чтобы восстановление потери жидкости и/или натрия было проведено до начала терапии препаратом Экватор®. Необходимо мониторировать АД после приема начальной дозы. Подобные состояния относятся к пациентам с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Аортальный и митральный стеноз. Как и все сосудорасширяющие препараты, Экватор® следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка и стенозом митрального клапана.

Нарушение функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, в большинстве случаев минимальное или транзитное, более выраженное при одновременном приеме ингибитора АПФ и диуретика. Это наиболее характерно для пациентов с заболеваниями почек в анамнезе.

Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо режим дозирования определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин, с одновременным мониторированием функции почек. Экватор® показан только тем пациентам, у которых опти-

мальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 и 5 мг (или 5 и 10 мг, или 10 и 20 мг) соответственно.

В случае снижения функции почек прием препарата Экватор® следует прекратить и заменить его на монотерапию препаратами в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.

Ангioneвротический отек. Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани зарегистрированы у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. В этих случаях прием препарата Экватор® следует немедленно прекратить и за пациентом вести тщательное медицинское наблюдение до полного исчезновения симптомов. Отек лица, губ и конечностей обычно проходит самостоятельно, тем не менее, для уменьшения выраженности симптомов следует применять антигистаминные препараты.

Ангioneвротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. При выявлении отека языка, глотки или гортани, которые являются причиной обструкции дыхательных путей, необходимо срочно начать мероприятия неотложной помощи. К надлежащим мерам относятся: применение 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) п/к в дозе 0,3–0,5 мг или 0,1 мг в/в, медленно, с последующим применением ГКС (в/в) и антигистаминных препаратов и одновременным наблюдением за жизненно важными функциями.

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, редко наблюдался интестинальный ангионевротический отек. Эти пациенты предъявляли жалобы на боли в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предшествующего ангионевротического отека лица не наблюдали, и активность С1-эстеразы

была в пределах нормы. Интестинальный ангионевротический отек диагностирован по данным компьютерной томографии ЖКТ или после УЗИ, или при хирургическом вмешательстве; симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. При проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует учитывать и интестинальный ангионевротический отек.

Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе. У пациентов, которым проводился гемодиализ через полиакрилонитриловые мембраны (например AN69®) и которые одновременно получали ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи анафилактического шока, поэтому необходимо избегать такой комбинации. Пациентам рекомендуется применять либо другой вид диализной мембраны, либо гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Анафилактические реакции у пациентов во время афереза ЛПНП. Редко у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП декстрана сульфатом, развивались жизнеугрожающие анафилактические реакции. Такие реакции предотвращали путем отмены приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация от осыного или пчелиного яда. Иногда у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например осы или пчелы) развивались анафилактические реакции. Таких жизнеугрожающих ситуаций можно избежать при отмене ингибитора АПФ перед проведением процедуры десенсибилизации.

Воздействие на печень. В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который

начинался с холестатической желтухи или гепатита и перерастал в фульминантный некроз печени, и в нескольких случаях привел к летальному исходу. Механизм этого синдрома неясен. У пациентов, получающих Экватор®, и у которых развивается желтуха или наблюдается повышение активности печеночных ферментов, следует отменить препарат с последующим наблюдением за их состоянием.

Печеночная недостаточность. У пациентов с нарушением функции печени Т_{1/2} амлодипина удлинен. В настоящий момент рекомендации по режиму дозирования не разработаны, в связи с чем данный лекарственный препарат следует назначать с осторожностью, предварительно оценив ожидаемую пользу и потенциальный риск лечения.

Нейтропения/агранулоцитоз. В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, зарегистрированы нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Экватор® следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, при проведении иммуносупрессивной терапии, во время лечения аллопурином или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекционные заболевания, при которых в нескольких случаях не был получен ответ на лечение антибиотиками. Во время лечения препаратом Экватор® необходим периодический контроль лейкоцитов (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а

также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Кашель. Во время применения ингибиторов АПФ часто регистрировали кашель. Как правило, кашель непродуктивный, постоянный и прекращался после отмены препарата. При дифференциальном диагнозе кашля, надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия. У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением ОЦК.

Пожилые пациенты. Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек следует провести коррекцию дозы, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдали повышение содержания калия в сыворотке крови. Группу риска по развитию гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, острой сердечной недостаточностью, дегидратацией, метаболическим ацидозом или при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или любых других лекарственных препаратов, приводящих к повышению содержания калия в сыворотке крови (например гепарин). При необходимости одновременного приема с выше-

перечисленными препаратами необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Пациентам со сниженной массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться уменьшение дозы. Экватор® не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться для лечения пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Применять препарат Экватор® необходимо с осторожностью (риск развития выраженного снижения АД и головокружения). Поэтому в начале лечения рекомендуется избегать управления транспортными средствами, работы с механизмами и выполнения другой работы, требующей повышенной концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг + 10 мг.* По 10 табл. в блистере из белой ПВХ фольги/ПЭ/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. По 1, 2, 3 и 6 блистеров помещены в картонную пачку.

Таблетки, 5 мг + 20 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. По 1, 3 и 6 блистеров помещены в картонную пачку.

Таблетки, 10 мг + 20 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 3 и 6 блистеров помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭЛИКВИС® (ELIQUIS®)

Апиксабан 75*

*Bristol-Myers Squibb
Pfizer H.C.P. Corporation (США)*



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:
 апиксабан 2,5 мг
 5 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 50,25/100,5 мг; МКЦ — 41/82 мг; кроскармеллоза натрия — 4/8 мг; натрия лаурилсульфат — 1/2 мг; магния стеарат — 1,25/2,5 мг

оболочка пленочная: Opadry II желтый/розовый (гипромеллоза 15 cps — 1,48/2,96 мг, лактозы моногидрат — 1,24/2,48 мг, титана диоксид — 0,8/1,87 мг, триацетин — 0,32/0,64 мг, краситель железа оксид желтый — 0,16/— мг, краситель железа оксид красный — —/0,046 мг) — 4/8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 2,5 мг:* круглые,

двойковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «893» на одной стороне и «2¹» на другой стороне.

Таблетки, 5 мг: овальные, двойковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «894» на одной стороне и «5» на другой стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антитромботическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов.

В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и индивидуальны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина *Rotachrom*. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом

максимальные значения активности наблюдаются при достижении $S_{\max}$ апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, максимальная и минимальная анти-FXa активность апиксабана в равновесном состоянии составляет 1,3 МЕ/мл (5/95 перцентили — 0,67–2,4 МЕ/мл) и 0,84 МЕ/мл (5/95 перцентили — 0,37–1,8 МЕ/мл), таким образом, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6.

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведение рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение теста анти-FXa активности *Rotachrom* может быть полезным для принятия решения о продолжении терапии.

В сравнении с варфарином на фоне применения препарата Эликвис® отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, его $S_{\max}$ достигается в течение 3–4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей АУС или $S_{\max}$ апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет

линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют примерно 20 и 30% соответственно).

Распределение

Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%, V_{ss} — приблизительно 21 л.

Метаболизм и выведение

Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть — через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, $T_{1/2}$ — около 12 ч. О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени — CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не оказывает влияние на C_{max} апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек,

оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (Cl креатинина — от 51 до 80 мл/мин), средней (Cl креатинина — от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой степени (Cl креатинина — от 15 до 29 мл/мин) значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16, 29 и 44% соответственно по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью.

Исследования апиксабана у пациентов с Cl креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Нарушение функции печени. Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Пол. Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

Раса и этническое происхождение. Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках исследований, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Масса тела. У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в т.ч. анти-FXa активность, МНО, ПВ, АЧТВ) апиксабана и его концентрации в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях 2-й и 3-й фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового

эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;

- профилактика инсультов, системной тромбоэмболии и снижение смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- клинически значимое кровотечение;
- тяжелые нарушения функции печени;
- нарушение функции почек с Cl креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- возраст до 18 лет.

Не рекомендуется одновременно применять апиксабан с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений.

С осторожностью: апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью); выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции (см. «Особые указания»); у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритонавир); при применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности рифампицин, фенито-

ин, карбамазепин, фенobarбитал или препараты зверобоя продырявленного).

Риск развития кровотечений

Препарат рекомендуется применять с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови; обострения язвенной болезни ЖКТ; бактериальный эндокардит; тромбоцитопения; тромбоцитопатии; геморрагический инсульт в анамнезе; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также органе зрения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия.

Кроме того, следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВС (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра

В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, т.о. эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Имеются лишь ограниченные сведения о применении Эликвис® в период беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется.

Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата Эликвис® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутри*, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: по 1 табл. 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства).

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет 32–38 дней, коленного сустава — 10–14 дней.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

1. Пациенты с фибрилляцией предсердий в сочетании с двумя или более из следующих характеристик — возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/л (133 мкмоль/л) — рекомендованная доза препарата Эликвис® снижается до 1 табл. 2,5 мг 2 раза в сутки.

2. Пациенты с нарушением функции почек. При нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением С_л креатинина до 15 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 1). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с С_л креатинина менее 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Эликвис® не рекомендуется.

3. Пациенты с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекция дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой

печеночной недостаточностью не рекомендуется.

4. *Пожилые пациенты.* Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключения составляют пациенты, указанные в п. 1).

5. *Масса тела.* Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключения составляют пациенты, указанные в п. 1).

6. *Пол.* Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

7. *Раса и этническое происхождение.* Коррекция дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2.

При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К.

Хирургические и инвазивные процедуры

Эликвис® следует отменить за 2–3 дня до плановой операции или инвазивной процедуры. В случае, если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оце-

нить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Под частотой побочных реакций понимается: часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$.

Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Нежелательные реакции были отмечены у 11% пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может возникнуть у пациентов с факторами риска, такими как органические поражения, которые могут сопровождаться кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, кровотечение, гематомы, тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия (в т.ч. послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований), кровотечение (в т.ч. гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); нечасто — тромбоцитопения (в т.ч. снижение количества тромбоцитов).

Со стороны иммунной системы: редко — гиперчувствительность.

Со стороны органа зрения: редко — кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны CCC: нечасто — артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры).

Со стороны дыхательной системы: нечасто — носовое кровотечение; редко — кровохарканье.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота; нечасто — желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; редко — ректальное кровотечение, кровотечение из десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение активности трансаминаз, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности ЩФ в крови, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — мышечное кровоизлияние.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — гематурия (в т.ч. соответствующие изменения результатов лабораторных исследований).

Прочие: часто — закрытая травма; нечасто — кровоизлияния и кровотечения после выполнения инвазивных процедур (в т.ч. гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в т.ч. гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.

Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Со стороны иммунной системы: нечасто — гиперчувствительность (включая реакции лекарственной гиперчувствительности, такие как кожная сыпь и анафилактические реакции, аллергический отек).

Со стороны нервной системы: нечасто — внутричерепные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, кровоизлияния в спинномозговой канал, спинальная гематома.

Со стороны органа зрения: часто — кровоизлияния в ткани глазного яб-

лока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны ССС: часто — другие виды кровотечений, гематомы; нечасто — кровотечение в брюшную полость.

Со стороны дыхательной системы: часто — носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье; редко — кровотечения в органы дыхательной системы (в т.ч. легочное альвеолярное кровотечение, гортанное и глоточное кровотечение).

Со стороны ЖКТ: часто — желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), ректальное кровотечение, кровотечение из десен; нечасто — геморроидальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, кровотечение в ротовую полость; редко — ретроперитонеальное кровоизлияние.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения.

Реакции в месте введения: нечасто — кровотечение в месте введения.

Лабораторные показатели: нечасто — положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь.

Прочие: часто — закрытая травма; нечасто — травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Влияние других препаратов на фармакокинетику атиксабана

Ингибиторы СYP3A4 и P-гликопротеина. Комбинация атиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента СYP3A4, так и P-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC атиксабана в 2 раза и среднего значения C_{max} — в 1,6 раза. Коррекция дозы

апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако апиксабан должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина.

Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор P-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз в сутки, приводил к повышению средних значений AUC апиксабана в 1,4 раза и средних значений $C_{\max}$ — в 1,3 раза. Напроксен (ингибитор P-гликопротеина) при применении в дозе 500 мг у здоровых добровольцев вызывал повышение средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При этом отмечалось повышение значений показателей свертывающей системы крови (ПВ, МНО и АЧТВ). Однако при этом не наблюдалось влияния напроксена на индуцированную арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов, а также клинически значимого удлинения времени кровотечения.

Коррекция дозы апиксабана при комбинировании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или P-гликопротеина не требуется.

Индукторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана приблизительно на 54 и 42% соответственно. По-видимому,

сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (в частности фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. Коррекция дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВС. После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных ЛС на активность FXa.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг, 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг, 1 раз в сутки) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг, 1 раз в сутки) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или дальнейшему угнетению агрегации тромбоцитов по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. Повышение показателей системы свертывания крови (ПВ, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

Не рекомендуется одновременно применять препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие FXa (например фондапаринукс), прямые ингибиторы тромбина II (например дез-

ирудин), тромболитические ЛС, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамо́л, декстран, сульфинпиразон, антагонисты витамина К и другие пероральные антикоагулянты. Необходимо отметить, что нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержки проходимости центрального венозного или артериального катетера.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава совместное назначение апиксабана с другими антиагрегантами или антитромботическими препаратами не рекомендуется.

Комбинирование с другими лекарственными средствами. Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином.

Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и $C_{\max}$ апиксабана на 15 и 18% соответственно по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияние на значения AUC или $C_{\max}$ апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* апиксaban не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC50) >45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC50 >20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей $C_{\max}$ препарата в плазме крови при его клиническом

применении. Апиксaban не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияние на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксaban не ингибирует в значимой степени активность P-гликопротеина. В исследованиях у здоровых добровольцев апиксaban не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований апиксaban принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сут в течение 3–7 дней (25 мг, 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг, 1 раз в сутки в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

Лечение: можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. Антидот препарата неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения монотерапии или терапии комбинацией из двух антиагрегантных препаратов, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск до начала одновременного применения с препаратом Эликвис®.

Эликвис® не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени, сопровождающимся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.

Было показано, что у пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома, с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний, наблюдалось значительное

повышение риска кровотечения при совместном применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела по сравнению с плацебо.

Как и при применении других антикоагулянтов, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими Эликвис®, на предмет развития кровотечений. При развитии тяжелых кровотечений прием препарата Эликвис® следует отменить.

При развитии геморрагических осложнений необходимо отменить лечение препаратом и выполнить обследование на предмет выявления источника кровотечения. При необходимости назначают соответствующее лечение, в частности хирургическую остановку кровотечения или трансфузию свежезамороженной плазмы крови.

Отмена терапии антикоагулянтами, в т.ч. апиксабаном, при активном кровотечении перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой может приводить к повышенному риску тромбозов. Следует избегать длительного прекращения терапии и, если необходимо временно прекратить терапию апиксабаном, то ее необходимо возобновить как можно скорее.

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих Эликвис®

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболий, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при

параллельном применении других ЛС, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата Эликвис®. Аналогичное повышение риска может отмечаться при выполнении травматичных или многократных пункций эпидурального или субарахноидального пространств. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития проявлений нарушений функции нервной системы (в частности онемение или слабость нижних конечностей, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря).

При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных пространствах у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. с целью профилактики тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и рисков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Эликвис® не оказывает существенного влияния на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки. По 1, 2 или 6 блистеров в картонной пачке.*

По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки. По 6 или 10 блистеров в картонной пачке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 10 или 14 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 блистеров по 10 табл. в картонной пачке. 4 блистера по 14 табл. в картонной пачке.

По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 перфорированных блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ЭЛТАЦИН® (ELTACIN)

Глицин* + Глутаминовая кислота* + Цистин* 178

БИОТИКИ МНПК (Россия)



СОСТАВ

❖ **Таблетки подязычные . . 1 табл. активные вещества:**

глицин 70 мг

L-глутаминовая кислота

та 70 мг

L-цистин 70 мг

вспомогательные вещества: метилцеллюлоза водорастворимая — 7,8 мг; магния стеарат — 2,2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с элементами мраморности.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиоксидантное, антигипоксическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Элтацин® — это комбинированный препарат, который содержит смесь заменимых аминокислот: глицина, глутаминовой кислоты и цистина, являющихся регуляторами обмена веществ: повышающих внутриклеточную концентрацию глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов, нормализующих окислительно-восстановительные процессы и утилизацию кислорода в тканях, за счет чего препарат:

- проявляет антиоксидантное (уменьшает содержание свободных радикалов, перекисных соединений, малонового диальдегида) и антигипоксантное (повышает устойчивость организма к кислородной недостаточности, усиливая процессы синтеза АТФ) действие;

- повышает сократительную способность миокарда;

- увеличивает физическую работоспособность;

- улучшает качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью (повышает социальную адаптацию, улучшая психоэмоциональное состояние);

- ускоряет восстановление работоспособности после интенсивных физических нагрузок у детей.

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса по классификации NYHA у взрослых (на фоне стандартной терапии);

- хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса по классификации NYHA у детей в возрасте от 12 до 18 лет (на фоне стандартной терапии);

- синдром вегетативной дисфункции у детей в возрасте от 12 до 18 лет;

- профилактика хронического физического перенапряжения и восстановление после интенсивных физических нагрузок при занятии спортом у детей в возрасте от 11 до 15 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- детский возраст до 11 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Клинических исследований применения препарата у беременных и в период лактации не проводилось. Не рекомендуется применять при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Сублингвально.* Таблетку можно также разжевать и подержать во рту под языком до полного растворения.

ХСН I–III функционального класса по классификации NYHA у взрослых; ХСН I–II функционального класса по классификации NYHA у детей в возрасте от 12 до 18 лет; синдром вегетативной дисфункции у детей в возрасте от 12 до 18 лет: по 1 табл. 3 раза в сутки, курс лечения — от 1 до 3 мес, в зависимости от тяжести заболевания, повторные курсы назначаются по рекомендации врача.

Профилактика хронического физического перенапряжения у детей в возрасте от 11 до 15 лет: по 1 табл. 2 раза в день в течение 2–3 нед.

В период восстановления после интенсивных физических нагрузок при занятии спортом у детей в возрасте от 11 до 15 лет — по 1 табл. 3 раза в день в течение 2 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Можно принимать одновременно с ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, диурети-

ческими средствами, антагонистами альдостерона, органическими нитратами и БКК.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Нет данных.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки подъязычные, 70 мг + 70 мг + 70 мг.* По 30 табл. в контурной ячейковой упаковке, в пачке картонной 1 упаковка.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Эналаприл* (Enalapril*)

 *Синонимы*

Энап®: табл. (KRKA) 668

ЭНАП® (ENAP®)

Эналаприл* 668

KRKA (Словения)



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

Энап®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

1 таблетка содержит:

	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг
активное вещество:				
эналаприла малеат	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг

	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг
активное вещество:				
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 (E172)	—	—	1,2 мг	0,1 мг
краситель железа оксид желтый (E172)	—	—	—	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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное. ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессим-

птомным 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 (протениурия — более 1 г/сут), печеночная недостаточность, пациенты, соблюдающие диету с ограничением поваренной соли или находящиеся на гемодиализе, однократный 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 вызывать реакции фетотоксичности (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержку оксификации 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 CCC: часто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, обморок, загрудинная боль, нарушения ритма сердца (предсердная бради- или тахикардия, мерцание предсердий), тахикардия, стенокардия; нечасто — ощущение серд-

цебления, 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 — мультиформная экссудативная эритема, экссудативный 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 — гиперкалиемиия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; нечасто — гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемиия, гипонатриемиия, повышение концентрации моче-

вины 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 развиваться 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). Необходимо контролировать 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 почек, 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 анафилактикоидные 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 ле-

вого 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 ЛППП с декстран сульфатом и непосредственно перед процедурой десенсибилизации ядом гиленоптеры.

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 холестатическая 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 развиваться 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 ингибиторов 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 ОРА/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.....242*

*STADA CIS
Россия)*



*табл./комплект,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Энзикс*

Общее описание

СОСТАВ

Энзикс

Таблетки в комплекте... 1 компл.

Таблетки двух видов:

таблетки большего 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 меньшего 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 большего 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 меньшего 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; гипромелло-

за; макрогол 6000; титана диоксид

Энзикс дуо форте

Таблетки в комплекте 1 компл.

Таблетки двух видов:

таблетки большего 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 меньшего 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 — ингибитор АПФ (эналаприл) и диуретик (индапамид).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивное.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Эналаприл

- гиперчувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ;
- почечная недостаточность (С_л 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, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, нарушение функции почек (С₁ 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;
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

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 С₁ 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 сла-

бость, 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, амил-

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 метформинном — возможно усугубление молочно-кислого ацидоза.

Индапамид способствует замедлению выведения лития и тем самым повышению его концентрации в плазме крови.

Астемизол, эритромицин (в/в), пентамин, 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 йодсодержащими контрастными средствами в высоких дозах. Перед применением йодсодержащих 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 слабительного. 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, поэто-

му 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 анафилактическим реакциям.

Пациентам, принимающим эналаприл, не следует употреблять алкоголь из-за риска развития артериальной гипотензии.

В процессе длительной терапии эналаприлом показан контроль картины периферической крови.

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

ФОРМА ВЫПУСКА. Эникс

Набор таблеток: индапамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг+эналаприл, таблетки 10 мг. В блистере 5 табл. эналаприла и 5 табл. индапамида. 3 блистера в картонной пачке.

Эникс дуо

Набор таблеток: индапамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг+эналаприл, таблетки 10 мг. В блистере 10 табл. эналаприла и по 5 табл. индапамида. 3 блистера в картонной пачке.

Эникс дуо форте

Набор таблеток: индапамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг+эналаприл, таблетки 20 мг. В блистере 10 табл. эналаприла и по 5 табл. индапамида. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

**ЭНИКСУМ®
(ENIXUM)**

Эноксапарин натрия* 692

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)

СОСТАВ

Раствор для инъекций 1 мл

активное вещество:

эноксапарин натрия 10000
анти-Ха МЕ
(100 мг)

вспомогательные вещества: вода
для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Раствор:* бесцветная или желтоватая, или коричнево-желтоватая прозрачная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное.*

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях;
- профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность; острые инфекционные заболевания; острые стадии ревматических заболеваний в сочетании с одним

из факторов риска венозного тромбообразования (см. «Особые указания»);

- лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбозом легочной артерии;
- профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч);
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины;
- состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства);
- геморрагический инсульт;
- неконтролируемое кровотечение;
- эноксапарин- и гепарининдуцированная тромбоцитопения;
- не рекомендуется применение у беременных женщин с искусственными клапанами сердца;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), тяжелый васкулит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозив-

но-язвенные поражения ЖКТ; недавно перенесенный ишемический инсульт; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; диабетическая или геморрагическая ретинопатия; тяжелый сахарный диабет; недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операция; проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная); недавние роды; эндокардит бактериальный (острый или подострый); перикардит или перикардальный выпот; почечная и/или печеночная недостаточность; внутриматочная контрацепция; тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны на больших поверхностях; одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза. Отсутствуют данные по клиническому применению препарата при следующих заболеваниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно перенесенная).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В настоящее время имеющиеся клинические данные недостаточны для определения возможного тератогенного или фетотоксического эффектов эноксапарина натрия при назначении его с профилактической целью во время беременности. Эниксум® не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время лечения препаратом не следует проводить спинальную или эпидуральную анестезию. Если планируется эпидуральная анестезия, превентивное лечение эноксапаринем натрия следует прекратить, если это возможно, по крайней мере за 12 ч до анестезии.

Эноксапарин натрия не рекомендуется применять у беременных с протезированными сердечными клапанами.

На время лечения эноксапарином натрия грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к (глубоко), в особых случаях (см. ниже) в артериальный контур во время сеанса гемодиализа и в/в.

Препарат нельзя вводить в/м.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях: пациентам с умеренным риском развития тромбозов и эмболий (общехирургические операции) рекомендуемая доза препарата составляет 20–40 мг 1 раз в сутки п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Пациентам с высоким риском развития тромбозов и эмболий (ортопедические операции), рекомендованная доза препарата составляет 40 мг 1 раз в сутки п/к; первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки с началом введения через 12–24 ч после операции.

Длительность лечения составляет в среднем 7–10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например в ортопедии Эниксум® применяют 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 нед).

Особенности назначения препарата при спинальной/эпидуральной анестезии, а также при чрескожной коронарной ангиопластике (ЧКА) описаны в разделе «Особые указания».

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями: рекомендуемая доза эноксапари-

на натрия — 40 мг 1 раз в сутки п/к в течение 6–14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбозом легочной артерии: Эниксум® вводится п/к, из расчета 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки. У больных с осложненными тромбозом легочными нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг 2 раза в день.

Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. Желательно сразу же начать терапию антикоагулянтами для приема внутрь, при этом терапию эноксапарином натрия следует продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта. При необходимости контроль антикоагулянтного эффекта следует оценивать по анти-Ха активности.

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа: доза эноксапарины натрия составляет 1 мг/кг. Для больных с высоким риском кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг/кг при одинарном сосудистом доступе.

При гемодиализе Эниксум® следует ввести в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец (например при более продолжительном гемодиализе), можно дополнительно ввести препарат Эниксум® в дозе 0,5–1 мг/кг.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой: Эниксум® вводится из расчета 1 мг/кг каждые 12 ч п/к, при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты внутрь в дозе 100–325 мг 1 раз в сутки.

Средняя продолжительность лечения составляет 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству: лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) проводят п/к введение эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У лиц 75 лет и старше не применяется первоначальное в/в болюсное введение.

Эноксапарин натрия вводится п/к в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 0,75 мг/кг (т.е. при весе более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибриноспецифическими и фибринонеспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда, с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты и, если нет противопоказаний, он должен продолжаться в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом — 8 дней или до

выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней.

Болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через венозный катетер, и эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других ЛС и их взаимодействия с эноксапарином натрия, венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия может безопасно вводиться с 0,9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 40, 60, 80 и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0,3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводиться в/в. Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата без устройства для защиты иглы 40, 60, 80 и 100 мг. Шприцы 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия.

У пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае, если последняя п/к инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительное введение эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия проводилась

более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести в/в дополнительное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0,3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат инфузионным раствором (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы) до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед использованием.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором, из которой с помощью обычного шприца извлекается часть раствора до необходимого объема. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения) вводится в оставшийся в емкости инфузионный раствор.

Таблица 1

Объем предварительно наполненного шприца, мл	Количество оставляемого в емкости инфузионного раствора, мл
0,3	10
0,6	20

Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивается. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле: объем разведенного раствора = масса тела пациента, кг $\times$ 0,1 или с помощью представленной ниже таблицы.

Таблица 2

Объемы, которые должны вводиться в/в после разведения

Масса тела пациента, кг	Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл, мл
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (см. выше) для всех других показаний снижение доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью. При тяжелом нарушении функции почек (С1 эндогенного креатинина менее 30 мл/мин) необходимо корректировать дозу препарата Эниксум®, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

Таблица 3

Рекомендации по коррекции режима дозирования при применении препарата с лечебной целью

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
1 мг/кг п/к 2 раза в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
1,5 мг/кг п/к 1 раз в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки
однократно: болюсное в/в введение 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки	однократно: болюсное в/в введение 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки
Пожилые пациенты в возрасте старше 75 лет (только при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST)	
0,75 мг/кг п/к 2 раза в сутки без первоначального болюсного введения	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки без первоначального болюсного введения

Таблица 4

Рекомендации по коррекции режима дозирования при применении препарата с профилактической целью

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
40 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки
20 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки

Данный режим дозирования не применим в случае гемодиализа.

При легкой (С_л креатинина 50–80 мл/мин) и умеренной (С_л креатинина 30–50 мл/мин) почечной недостаточности коррекция дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии.

Пациенты с печеночной недостаточностью. В связи с отсутствием клинических исследований следует соблюдать осторожность при назначении эноксапарина натрия пациентам с нарушением функции печени.

Техника п/к введения

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Инъекции желательно проводить в положении больного лежа. Эниксум® вводят глубоко п/к. При использовании предварительно заполненных шприцев на 20, 30 и 40 мг перед инъекцией не следует удалять пузырьки воздуха из шприца во избежание потери препарата. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую верхне- или нижнебоковую части передней брюшной стенки.

Иглу необходимо ввести вертикально (не сбоку) на всю ее длину в толщу кожи, удерживая складку кожи большим и указательным пальцами до завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация ВОЗ нежелательных лекарственных реакций по частоте возникновения: очень часто — 1/10 назначений ($\geq 10\%$); часто — 1/100 назначений ($\geq 1\%$, но $< 10\%$); нечасто — 1/1000 назначений ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$); редко — 1/10000 назначений ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$); очень редко — менее 1/10000 назначений ($< 0,01\%$); частота неизвестна — не может быть установлена на основании доступных данных.

Кровотечение: возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии сопутствующих факторов риска — органические изменения со склонностью к кровотечению, возраст, почечная недостаточность, низкая масса тела и некоторые комбинации лекарственных препаратов (см. «Взаимодействие»). В клинических исследованиях большие кровотечения (приводящие к клинически значимым осложнениям и/или сопровождающиеся снижением гемоглобина на 2 г/л и более и/или требующие переливания 2 и более доз компонентов крови) при назначении эноксапарина развивались у 4,2% пациентов и в некоторых из этих случаев носили летальный характер. Возможны точечные кровоизлияния

(петехии), экхимозы. Очень часто — кровотечения при профилактике венозных тромбозов при хирургических вмешательствах и лечении тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; часто — кровотечения при профилактике венозных тромбозов у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; нечасто — забрюшинные кровотечения или внутричерепные кровоизлияния при лечении тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; редко — забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов, и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. В случае кровотечения необходимо отменить введение препарата, установить причину кровотечения и начать соответствующую терапию. При применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии и послеоперационного использования проникающих катетеров описаны случаи нейроаксиальных гематом (0,01–0,1% случаев), которые приводили к неврологическим нарушениям различной степени выраженности, включая длительно сохраняющийся или необратимый паралич (см. «Особые указания»).

Тромбоцитопения и тромбоцитоз: в течение первых дней после начала терапии может развиваться незначительно выраженная преходящая бессимптомная тромбоцитопения. Очень часто — тромбоцитоз при профилактике венозных тромбозов при хирургических вмешательствах и лечении тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; часто — тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов при хирургических вмеша-

тельствах и лечении тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; нечасто — тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; очень редко — возможно развитие аутоиммунной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом, который иногда осложнялся инфарктом органа или ишемией конечности.

Аллергические реакции: часто — крапивница, зуд, покраснение кожных покровов; редко — анафилактические и анафилактоидные реакции, аллергический васкулит.

Со стороны кожи и реакции в месте введения: часто — гематома, боль в месте инъекции; редко — буллезный дерматит; очень редко — некроз кожи, которому предшествует появление пурпуры или инфильтрированных и болезненных эритематозных бляшек. В этих случаях терапию препаратом следует прекратить. В некоторых случаях в месте введения препарата возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов, содержащих препарат, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата.

Со стороны ССС: редко — тромбоз искусственных клапанов сердца (обычно при неадекватной дозировке).

Изменения лабораторных показателей: очень часто — бессимптомное и обратимое повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН); редко — гипоальдостеронизм, гиперкалиемия (в особенности у пациентов с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом, метаболическим ацидозом).

Прочее: в случае продолжительного лечения повышается риск развития остеопороза.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нельзя смешивать Эниксум® с другими ЛС в одном шприце.

Не следует чередовать применение эноксапарина натрия с другими низкомолекулярными гепаринами, т.к. они отличаются друг от друга способом производства, молекулярной массой, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. Вследствие этого, препараты низкомолекулярных гепаринов характеризуются различной фармакокинетикой и биологической активностью (анти-Па активность, взаимодействие с тромбоцитами).

Эниксум® не рекомендуется применять в комбинации со следующими ЛС:

- салицилаты и ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие — повышение риска возникновения кровотечения (за счет угнетения функции тромбоцитов под действием салицилатов и повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки);

- НПВС для системного применения — повышение риска возникновения кровотечения (угнетение функции тромбоцитов под действием НПВС и повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки). Если нельзя избежать одновременного применения, необходимо проводить тщательный клинический контроль состояния пациента;

- декстран (парентеральное введение) — повышение риска возникновения кровотечения (угнетение функции тромбоцитов под действием декстрана 40).

Возможно возникновение гиперкалиемии при одновременном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II, циклоспоринами, такролимусом и триметопримом.

Противосвертывающий эффект эноксапарина натрия усиливается при одновременном применении с пероральными антикоагулянтами.

При одновременном применении с ингибиторами агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах при кардиологических и неврологических заболеваниях, клопидогрел, абиксимаб, тиклопидин, энтифибатид, тирофибан, берапрост, илопрост) возрастает риск возникновения кровотечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* геморрагические осложнения при случайной передозировке при п/к введении эноксапарина натрия. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

Лечение: нейтрализуют действие эноксапарина натрия медленным в/в введением протамина сульфата (или гидрохлорида). Перед применением протамина сульфата, в связи с возможностью возникновения побочных явлений (в частности анафилактический шок), необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск.

1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина натрия, если препарат вводился не более чем за 8 ч до введения протамина сульфата.

0,5 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина натрия, если он вводился более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина сульфата.

Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введе-

ние протамина сульфата не требуется. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата анти-Ха активность эноксапарина натрия полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата в профилактических целях не была выявлена тенденция к увеличению кровоточивости. При назначении препарата в лечебных целях существует риск развития кровотечений у пациентов старшего возраста (особенно старше 80 лет). Рекомендуются проведение тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Перед началом терапии рекомендуется отменить другие лекарственные препараты, влияющие на систему гемостаза, из-за опасности развития кровотечения (салицилаты, ацетилсалициловая кислота, НПВС, включая кеторолак, диклган 40, тиклопидин, клопидогрел, ГКС, тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов П2/П3а), за исключением тех случаев, когда их применение строго показано.

В случае необходимости сочетанного применения эноксапарина натрия с указанными лекарственными препаратами необходимо проводить тщательное наблюдение за состоянием больного и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения анти-Ха активности эноксапарина натрия. В связи с тем, что анти-Ха активность значительно возрастает у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (С1 креатинина менее 30 мл/мин), рекомендуется проводить коррекцию дозы, как при профилактическом, так и при терапевтическом назначении эноксапарина на-

трия у таких пациентов. Пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек (С1 креатинина соответственно 50–80 или 30–50 мл/мин) коррекция дозы не требуется, но следует тщательно контролировать состояние таких пациентов.

При однократном п/к введении эноксапарина натрия в дозе 40 мг анти-Ха активность увеличивается на 52% у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Риск иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, существует и при использовании низкомолекулярных гепаринов. Если развивается тромбоцитопения, то ее признаки обычно выявляются между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапаринем натрия. В связи с этим следует регулярно контролировать количество тромбоцитов до начала применения препарата и в ходе его применения. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Эниксум® и перевести пациента на другую терапию.

Спинальная/эпидуральная анестезия
Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при использовании эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении эноксапарина натрия в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при увеличении дозы препарата, а также при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции или при сопутствующем использовании дополнительных препаратов, оказывающих такое же влияние

на гемостаз, как НПВС (см. «Взаимодействие»). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции, а также у пациентов, имеющих анамнестические указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

Для снижения риска кровотечения из спинномозгового канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. «Фармакокинетика»). Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия. Установка или удаление катетера должны проводиться спустя 10–12 ч после применения профилактических доз эноксапарина натрия при тромбозе глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают более высокие дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата должно осуществляться не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.

Если больному назначена антикоагулянтная терапия во время проведения спинальной/эпидуральной анестезии, необходимо особо тщательное постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушения сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента следует проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы ствола мозга, необходима

срочная диагностика и лечение, включающее, при необходимости, декомпрессию спинного мозга.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

С крайней осторожностью следует назначать Эниксум® пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о возможной тромбоцитопении, вызванной гепарином, в сочетании с тромбозом или без него. Риск гепарининдуцированной тромбоцитопении может сохраняться в течение нескольких лет. Если анамнестически предполагается наличие тромбоцитопении, вызванной гепарином, то тесты на агрегацию тромбоцитов *in vitro* имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении эноксапарина натрия в таком случае можно принимать только после консультации с соответствующим специалистом.

ЧКА

С целью уменьшения риска кровотечения, связанного с ЧКА, при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, следует строго придерживаясь рекомендованных интервалов между введением препарата Эниксум® и извлечением катетера. Необходимо достижение гемостаза в месте пункции периферической артерии после ЧКА. Если используется закрывающее устройство, то катетер можно извлечь сразу после завершения процедуры. Если используется метод ручной компрессии, то катетер не следует удалять в течение 6 ч после последнего п/к введения эноксапарина натрия. Если необходимо продолжить терапию, то следующую расчетную дозу эноксапарина натрия следует вводить не ранее чем через 6–8 ч после удаления катетера. За местом введения следует вести наблюдение, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Искусственные клапаны сердца

Исследования эффективности и безопасности применения эноксапарина натрия в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца не проводились. Профилактические дозы эноксапарина натрия недостаточны для предотвращения тромбоза искусственных клапанов. Отмечены случаи тромбоза протезированных сердечных клапанов у беременных при применении эноксапарина натрия в лечебных дозах. Применение препарата Эниксум® у данной категории пациентов не может быть рекомендовано (см. «Противопоказания»).

Лабораторные тесты

В дозах, используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, Эниксум® существенно не влияет на время кровотечения и общие коагуляционные показатели, а также на агрегацию тромбоцитов или на их связывание с фибриногеном. При повышении дозы эноксапарина натрия может удлиняться АЧТВ и время свертывания крови. Увеличение этих показателей не находится в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности эноксапарина натрия, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний, профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из следующих факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст 75 лет и старше;
- злокачественные новообразования;
- тромбозы и эмболии в анамнезе;
- ожирение;

- гормональная терапия;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нет данных, указывающих на отрицательное влияние эноксапарина натрия на способность к вождению автотранспорта и другую потенциально опасную деятельность, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ (100 мг)/мл.* В шприцах стеклянных, с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 и 1 мл. 1 или 2 шприца в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или полиэтилентерефталата и пленки из комбинированного материала или полипропиленовой, или пленки ПЭ, или бумаги упаковочной с полимерным покрытием, или бумаги для упаковки медицинских изделий, или фольги. 1 или 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Эноксапарин натрия* (Enoxaparin sodium*)



Клексан®: р-р д/ин. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 261
Эниксум®: р-р д/ин. (Сотекс ФармФирма) 682

Эплеренон* (Eplerenone*)



Инспра®: табл. п.о. (Pfizer H.C.P. Corporation) 242

ЭСЛИДИН® (ESLIDINE)

STADA CIS (Россия)



капс. уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3
Эслидин®

СОСТАВ* **Капсулы** 1 капс.

активное вещество:

липоид ППЛ-400 (фос-
фолипиды) 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. Капсулы: твердые желатиновые, размер №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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гепатопротективное. **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. Рекомендваемый курс лечения — 3 мес, минимальный — 1 мес.

При псориазе — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендваемый курс лечения — 2 нед.

Дети старше 7 лет при заболеваниях печени, сахарном диабете, жировой дистрофии печени — по 2 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Дети старше 7 лет при псориазе — по 2 капс. 3 раза в день в течение 2 нед.

Дети 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.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой 10 шт. В банке полимерной 30, 50, 60 или 100 шт. В банке из стекломассы ОС (оранжевого стекла) с треугольным венчиком 30 шт. В банке из стекломассы с винтовой горловиной 50 или 60 шт. 1 банка или 3, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ЭТАЦИЗИН (ETHACYZIN)

Диэтиламинопропионил-этоксикарбониламинофенотиазин 216

Олайнфарм (Латвия)



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 (E104) — 0,025 мг; краситель «солнечный закат» желтый (E110) — 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антиаритмическое.

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, АВ 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, АВ блокаде I степени, ИБС, тяжелых нарушениях периферического кровообращения, хронической сердечной недостаточности IФК, закрытоугольной глаукоме, ДГПЖ, кардиомегалии (повышается риск развития аритмогенного действия), нарушении электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagnesемия), 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, АВ 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 мышц 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 accommodation.

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 MAO.

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 T, брадикардия, синоатриальная и AV блокада, асистолия, пароксизмы полиморфной и мономорфной желудочковой тахикардии, снижение сократимости миокарда, стойкое снижение АД, головокружение, затуманенность зрения, го-

ловная 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 гипоклиемию;
- 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 P 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 суццинат
(*Ethylmethylhydroxypyridine succinate*)

 Синонимы

Мексидол®: р-р для в/в и в/м введ. (ФАРМАСОФТ) 419
Мексикор®: капс., р-р для в/в и в/м введ. (ЭкоФармИнвест) 422

ГЛАВА 3. НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (*Взаимодействие антикоагулянтов*)

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.

Банк данных по лекарственному взаимодействию растет, и в таблицах представлены уже дополненные, по сравнению со справочниками, сведения. Мы будем и далее расширять ваши знания по этой проблеме.

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 антикоагулянтов

действующие вещества	аценокумарол	варфарин	гепарин	гепарин натрия	даптепарин натрия	надропарин кальция	тинзапарин натрия	фениндион	эноксапарин натрия
абциксимаб			↑↑		↑↑		↑↑		↑↑
азитромицин		↑↑	ФН						
акривастин		↓↓		↓↓					
алпростадил		⇅		⇅			⊗		
алтеплаза		⇅	⇅						
ацетилсалициловая кислота		↑↑	!	⇅	!		⊗		↑↑
бензатина бензилпенициллин		←		↑↑					
бетаметазон		↓↓	↓↓						
варфарин			⇅	⇅	⇅				
гидроксихлорохин				⊗					
декстран			⇅	⊗		↑↑			
диклофенак		↑↑		!	!				
дипиридамол			⇅	⇅	⇅				
дифлунизал		!	⊗		⊗				
доксикалин		↑↑		↓↓					
ибупрофен		!		⊗	!				
индометацин		!	⇅	⊗	↑↑				
клемастин		↑↑	↓						
клопидогрел		↑↑	!	⇅	!				
левотиросин натрия		↑↑	↑↑						
мелоксикам		!	⇅	!	!				
мефеновая кислота		↑↑	⊗		↑↑				
набуметон		↑↑	⊗		↑↑				
напроксен		!		!	!				
офлоксацин		↑↑	↑↑ / ФН						
пентоксифиллин		⊗	⇅		↑↑		↑↑		↑↑
пироксикам		!		!	!				
пэгаспаргаза		↑	↑↑	↑↑	↑↑		↑↑		↑↑
рокситромицин	!	!							
рофекоксиб		!	⊗		↑↑				
спиронолактон		↓↓	↓↓					↓↓	
сулиндак		!	⊗		↑↑				
терфенадин		↑↑	↓						
тетрациклин		↑↑	↓						
тиклопидин		↑↑	⊗		↑↑		×		×
толметин		!	⊗		↑↑				
фенилбутазон		!	⊗	⊗	↑↑				
фенопрофен		!	⊗		↑↑				

Изменения артериального давления (НЛР)

проф. Г.Л. Выховский

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 прогнозировать 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.

Для справочника **Доктор. Кардиология и ангиология 2014 г.** (18-й выпуск) редколлекцией РЛС® создана подборка ЛС, спектр побочного действия которых включает изменения АД.

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)	Изменения АД
Авелокс® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Зарегистрированы при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии — в/в введение препарата с последующим его приемом внутрь — и только в/в), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений: редко — повышение/снижение АД. При применении ступенчатой терапии моксифлоксацином (при в/в введении препарата с последующим приемом внутрь) чаще, чем при приеме препарата внутрь: нечасто — гипотензия.
Адаптол (Олайнфарм)	Редко — понижение АД.
Азилект (Teva)	В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших 1 мг/сут азагиллина (группа азагиллина — n=380, группа плацебо — n=388): часто — ортостатическая гипотензия (3,9/0,8%). При применении азагиллина в пострегистрационный период сообщалось о повышении АД, включая редкие случаи гипертонических кризов, у пациентов, использующих в рационе питания неопределенное количество продуктов, богатых тирамином. В пострегистрационном периоде сообщалось о случае повышения АД у пациента, применявшего офтальмологический вазоконстриктор тетрагидрозолин и одновременно получавшего лечение азагиллином.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Акинетон® (Мединторг ЗАО)	Снижение АД.
Альвеско® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Редко ($>1:10000$, $<1:1000$) — повышение АД.
Альгерика (Teva)	Нечасто — снижение АД, повышение АД.
Альфа Д ₃ -Тева (Teva)	Повышение АД.
Амарил® (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	Могут возникать проявления адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию, в т.ч. повышение АД; в редких случаях — возможны аллергические и псевдоаллергические реакции, которые могут переходить в тяжелые реакции, в т.ч. с резким снижением АД.
Амарил® М (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	<i>Глимепирид</i> : могут отмечаться признаки развития адренергической реакции на гипогликемию, в т.ч. повышение АД; аллергические или псевдоаллергические реакции могут переходить в тяжелую форму, в т.ч. с понижением АД.
Амдоал® (Gedeon Richter)	Нечасто — ортостатическая гипотензия. <i>Постмаркетинговое применение</i> : повышение АД.
Амелотекс® (Сотекс ФармФирма)	Повышение АД (0,1–1%).
Амзаар (МСД Фармасьютикалс ООО)	<i>В ходе исследований препарата Амзаар</i> : нечасто — ортостатическая гипотензия. <i>Амлодипин</i> : нечасто — чрезмерное снижение АД; очень редко — ортостатическая гипотензия. <i>Лозартан</i> : нечасто — ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия.
Амприлан® (KRKA)	Часто — выраженное снижение АД (в начале терапии, при увеличении дозы или присоединении к терапии диуретика), ортостатическая гипотензия.
Ангиаканд (Канонфарма продакшн ЗАО)	Наиболее часто ($\geq 1/100$, $<1/10$) — артериальная гипертензия; выраженное снижение АД.
Ангиозил® ретард (Сотекс Фарм-Фирма)	Редко — ортостатическая гипотензия.
Анжелик® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях или симптомы которых развиваются через очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной заместительной гормональной терапии</i> : в т.ч. артериальная гипертензия.
Апровель® (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	<i>При лечении артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 с почечной недостаточностью</i> : часто — ортостатическая гипотензия.
Арава® (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	Часто — повышение АД.
Ардуан (Gedeon Richter)	Редко ($<1\%$) — снижение или повышение АД.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Арител® Арител® Кор (Канонфарма продакшн ЗАО)	Часто — выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; нечасто — ортостатическая гипотензия.
Арител® Плюс (Канонфарма продакшн ЗАО)	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синдром отмены (артериальная гипертензия).
Арифон® ретард (Les Laboratoires Servier)	Очень редко — выраженное снижение АД; неутонченной частоты — гипонатриемия, сопровождающаяся в т.ч. ортостатической гипотензией.
Артезин® (Валента Фармацевтика)	<i>При лечении артериальной гипертензии:</i> в клинических исследованиях наиболее часто — особенно в начале лечения — ортостатическая гипотензия. <i>При лечении ДГПЖ:</i> снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Аторис® (KRKA)	Повышение АД.
АЦЦ® 100 АЦЦ® 200 АЦЦ® Лонг (Сандоз ЗАО)	Крайне редко — снижение АД.
Аэртал® (Gedeon Richter)	Редко — артериальная гипертензия, отягощенная артериальная гипертензия.
Белара® (Gedeon Richter)	Часто — повышение АД; редко — гипертензия, гипотензия.
Бидоп® (Gedeon Richter)	Часто — выраженное снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия; редко — синдром отмены, в т.ч. повышение АД.
Бинокрит® (Сандоз ЗАО)	Часто — повышение АД; частота неизвестна — гипертонический криз.
Бипрол (STADA CIS)	Часто — выраженное снижение АД (особенно у пациентов с ХСН); нечасто — ортостатическая гипотензия; редко — синдром отмены, в т.ч. повышение АД.
Бритомар (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Частота неизвестна — чрезмерная артериальная гипотензия.
Бусерелин (Фарм-Синтез ЗАО)	Повышение АД (у больных с артериальной гипертензией).
Вазомаг (Олайнфарм)	Редко — снижение АД.
Вайдаза (Celgene International Holdings Corporation)	Часто — повышение или снижение АД.
Валеокор-Q10® (ФАРМАКОФТ)	Возможно снижение АД.
Вальсакор® (KRKA)	Часто — выраженное снижение АД и ортостатическая гипотензия.
Велаксин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Артериальная гипертензия; нечасто — ортостатическая гипотензия.
Венофер® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Снижение АД.
Вентавис (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто — гипотензия (угрожающие жизни и/или смертельные случаи).

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Визанна (Bayer Pharmaceuticals AG)	Нечасто — артериальная гипотензия.
Викс Актив СимптоМакс (Teva)	<i>Парацетамол</i> : редко — повышение АД. <i>Фенилэфрин</i> : редко — повышение АД.
Винпроприл® (Канонфарма продакшн ЗАО)	Лабильность АД.
Витапрост® Плюс (STADA CIS)	Снижение АД.
ВПРИВ (Shire Pharmaceutical Contracts Limited)	<i>Отмеченные более чем у 1 пациента с болезнью Гоше I типа</i> : часто — повышение АД, снижение АД.
Гадовист® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>При проведении клинических исследований и в ходе постмаркетинговых исследований</i> : нечасто — повышение АД.
Генеролон® (BELUPO d.d.)	Колебания АД.
Гордокс® (Gedeon Richter)	Гипотензия.
Дальнева (KRKA)	Часто — выраженное снижение АД.
Депренорм® МВ (Канонфарма продакшн ЗАО)	Редко — ортостатическая гипотензия (таблетки 35 мг); редко — ортостатическая гипотензия, выраженное снижение АД (таблетки 70 мг).
Джевтана® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Часто — снижение/повышение АД, ортостатическая гипотония; нечасто — снижение/повышение АД ≥ 3 -й степени тяжести, ортостатическая гипотония ≥ 3 -й степени тяжести.
Джес® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>С очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы пероральных комбинированных контрацептивов</i> : гипертензия.
Джес® Плюс (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>С очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы КОК</i> : повышение АД.
Диабетон® МВ (Les Laboratoires Servier)	Также могут отмечаться адренергические реакции, в т.ч. повышение АД.
Дилапрел® (БЕРТЕК)	Часто — чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Диротон® (Gedeon Richter)	С частотой (<1%) — выраженное снижение АД; редко — ортостатическая гипотензия.
Диувер (Teva)	Чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия.
ДУПЛЕКОР® (Gedeon Richter)	<i>Амлодипин</i> : нечасто — снижение АД.
Жанин® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>У женщин, получающих КПК</i> , сообщалось о развитии в т.ч. гипертензии.
Залдиар (STADA CIS)	Ортостатическая гипотензия.
Занидип®-Рекордати (Recordati Ireland)	Очень редко — выраженное снижение АД.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Зарсио (Сандоз ЗАО)	Нечасто — транзиторное снижение АД.
Зилт® (KRKA)	Очень редко — артериальная гипотензия.
Зитролид® форте (Валента Фармацевтика)	Снижение АД.
Зозли® (МСД Фармасьютикалс ООО)	<i>При приеме КОК, содержащих этинилэстрадиол: повышение АД.</i>
Зульбекс® (KRKA)	Редко — реакции повышенной чувствительности, в т.ч. снижение АД.
Ибуклин® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Повышение АД.
Идринол® (Сотекс ФармФирма)	Редко — снижение или повышение АД.
Изакардин® (Фармамед ООО)	Часто — ортостатическая гипотензия.
Иломедин® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто — гипотензивные реакции.
Импланон НКСТ® (МСД Фармасьютикалс ООО)	<i>Во время постмаркетингового наблюдения: в редких случаях наблюдалось клинически значимое повышение АД.</i>
Интралект (Biotest Pharma)	В редких случаях в результате введения Ig возможно внезапное понижение кровяного давления.
Инспра (Pfizer H.C.P. Corporation)	Часто — снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия.
Инфлюнет® (АнвиЛаб)	Повышение АД.
Ирифрин® (Promed Exports)	Повышение АД.
Кавинтон® (Gedeon Richter)	Лабильность АД, изменение АД (чаще снижение).
Кавинтон® форте (Gedeon Richter)	Лабильность АД.
Калетра (Abbott Laboratories)	<i>Взрослые:</i> часто — артериальная гипертензия.
Кардионат (STADA CIS)	Редко — снижение АД.
Кетилепт® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Самым частым побочным эффектом является в т.ч. ортостатическая гипотензия.
Кетонал® (Сандоз ЗАО)	<i>Раствор для в/в и в/м введения:</i> частота неизвестна — гипертония. <i>Суппозитории для ректального применения:</i> неизвестной частоты — артериальная гипертензия. <i>Капсулы, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки пролонгированного действия:</i> нераспространенные (>0,1%, <1%) — артериальная гипертензия.
Кетонал® ДУО (Сандоз ЗАО)	Нераспространенные (>0,1%, <1%) — артериальная гипертензия.
Клайра (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>При применении препарата:</i> нечасто — повышение АД; редко — снижение АД.
Клопидекс® (BELUPO d.d.)	Очень редко — снижение АД.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Ко-Диротон (Gedeon Richter)	Выраженное снижение АД; редко — ортостатическая гипотензия.
Ко-Перинева® (KRKA)	Часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия.
Козаар (МСД Фармасьютикалс ООО)	<i>У ≥1% пациентов отмечались ортостатические реакции, зависящие от дозы препарата. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 и протеинурией и пациентов с ХСН: наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с приемом препарата, было в т.ч. выраженное снижение АД. В клиническом исследовании HEAAL клинически значимая нежелательная реакция, связанная с приемом препарата, наблюдалась более часто в группе пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 150 мг, по сравнению с группой пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 50 мг: в т.ч. выраженное снижение АД.</i>
Конкор® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Очень часто — выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; нечасто — ортостатическая гипотензия.
Конкор® АМ (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	<i>Амлодипин: нечасто — выраженное снижение АД; очень редко — гипертония. Бисопролол: часто — выраженное снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия.</i>
Конкор® Кор (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Часто — выраженное снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия.
Коплавикс® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	<i>В постмаркетинговом периоде применения клопидогрела в монотерапии и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой: снижение АД (обусловленное клопидогрелом).</i>
Кораксан® (Les Laboratoires Servier)	Нечасто — кратковременное повышение АД, выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией.
Кордарон® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	<i>Раствор для инъекций: часто — снижение АД, обычно умеренное и преходящее. Случаи выраженной артериальной гипотензии наблюдались при передозировке или слишком быстром введении препарата.</i>
Кординик (ПИК-ФАРМА)	Снижение АД.
Корипрен® (Recordati Ireland)	<i>Лерканидипин + эналаприл: нечасто — выраженное снижение АД. Эналаприл: часто — выраженное снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия.</i>
Ксарелто® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>В период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы: часто — гипотензия.</i>
Ксефокам® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	<i>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: повышение АД. Ллиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения: редко — гипертония.</i>
Ксефокам® рапид (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Редко — повышение или снижение АД.
Лаквель (Teva)	Часто — ортостатическая гипотензия.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Левемир® Пенфилл® Левемир® ФлексПен® (Novo Nordisk)	Реакции генерализованной гиперчувствительности: в т.ч. снижение АД — встречаются очень редко, но являются потенциально опасными для жизни.
Леводопа/Бенсеразид-Тева (Teva)	Очень редко — ортостатическая гипотензия (ослабевает после уменьшения дозы препарата), повышение АД.
Леволет® Р (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Редко — снижение АД; очень редко — резкое снижение АД.
Ленуксин® (Gedeon Richter)	Нечасто — ортостатическая гипотензия.
Ликферр100® (Сотекс ФармФирма)	Снижение АД.
Линдинет 20 Линдинет 30 (Gedeon Richter)	Артериальная гипертензия.
Листаб® 75 (Сотекс ФармФирма)	Отмечались случаи гипотензии.
Лодоз (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Нечасто — ортостатическая гипотензия.
Лориста® Лориста® Н 100 (KRKA)	Ортостатическая гипотензия (дозозависимая).
Меманталь® (Сотекс ФармФирма)	Редко — артериальная гипертензия; отдельные сообщения (при применении мемантина в клинической практике) — повышение АД.
Методжект (Medac)	Снижение АД.
Мидиана® (Gedeon Richter)	Нечасто — повышение или снижение АД.
Мидокалм® Мидокалм®-Рихтер (Gedeon Richter)	Артериальная гипотензия.
Мирена® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Частота неизвестна — повышенное АД.
Найзилат (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Часто — подъем АД.
Наком® (Сандоз ЗАО)	Ортостатические эффекты, включая эпизоды повышения или снижения АД.
Налтрексон ФВ (Московская фармацевтическая фабрика)	Редко — повышение АД.
Нантарид® (Gedeon Richter)	Часто — ортостатическая гипотензия, повышение АД.
Нексавар® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Очень часто — повышение АД; нечасто — гипертонический криз.
Немулекс® (Сотекс ФармФирма)	Артериальная гипертензия.
Неогенатект (Biotest Pharma)	В редких случаях возможно неожиданное понижение АД.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Неосинефрин-ПОС® (Ursapharm Arzneimittel GmbH)	Повышение АД.
НеоЦитотект (Biotest Pharma)	<i>При введении препарата:</i> возможно снижение АД; в редких случаях в результате введения Ig возможно резкое понижение АД. Нечасто/очень редко — низкое АД; редко — реакции гиперчувствительности с внезапным падением АД.
Нивалин® (Sopharma AD)	<i>Раствор для инъекций:</i> гипотензия или гипертензия. <i>Таблетки:</i> снижение или повышение АД.
Нимотоп® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>Неблагоприятные реакции, о которых сообщалось, в связи с применением препарата при ишемических неврологических расстройствах:</i> нечасто — снижение АД. <i>Неблагоприятные реакции, о которых сообщалось, в связи с применением препарата при выраженных нарушениях функции мозга у пациентов пожилого возраста:</i> часто — снижение АД.
Нипертен (KRKA)	Снижение АД, ортостатическая гипотензия, синдром отмены, в т.ч. повышение АД.
Нитроминт® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Снижение АД.
Нитроспринт (Фармамед ООО)	Снижение АД.
Но-шпа® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»)	Редко — снижение АД.
НоваРинг® (МСД Фармасьютикалс ООО)	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) — повышение АД.
Новиган® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Повышение АД.
Новинет® (Gedeon Richter)	Артериальная гипертензия.
НовоМикс® 30 Пенфилл® НовоМикс® 30 ФлексПен® (Novo Nordisk)	Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности, в т.ч. снижение АД.
НовоРapid® Пенфилл® НовоРapid® ФлексПен® (Novo Nordisk)	Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности, в т.ч. снижение АД.
Нолипрел® А Нолипрел® А Би-форте Нолипрел® А форте (Les Laboratoires Servier)	Часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия.
Нооджерон (Teva)	Повышение АД.
Норваск (Pfizer H.C.P. Corporation)	Нечасто — чрезмерное снижение АД; очень редко — ортостатическая гипотензия.
Нормодипин® (Gedeon Richter)	Нечасто — чрезмерное снижение АД; очень редко — ортостатическая гипотензия.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Нортиван® (Gedeon Richter)	Нечасто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Оксикамокс (Сандоз ЗАО)	Нечасто — повышение АД.
Оралкон (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Редко — повышение АД.
Паглюферал®-3 (Московская фармацевтическая фабрика)	Снижение или повышение АД.
Панангин (Gedeon Richter)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий: при быстром в/в введении возможно развитие симптомов гипермагниемии, в т.ч. снижение АД. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: гипермагниемия, в т.ч. снижение АД.
Парнасан® (Gedeon Richter)	Часто — артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая).
Пентаглобин (Biotest Pharma)	В редких случаях — внезапное понижение АД.
Перинева® (KRKA)	Часто — выраженное снижение АД.
Прегабалин-Рихтер (Gedeon Richter)	Нечасто — снижение АД, повышение АД.
Предизин® (Gedeon Richter)	Редко — ортостатическая гипотензия.
Предуктал® MB (Les Laboratoires Servier)	Редко — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Престанс (Les Laboratoires Servier)	Часто — выраженное снижение АД.
Престариум® A (Les Laboratoires Servier)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: чрезмерное снижение АД; крайне редко — возможно развитие вторичной выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы риска. Таблетки, диспергируемые в полости рта: часто — чрезмерное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия. В исследовании EUROPA: в группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД. Частота отмены препарата из-за выраженного снижения АД была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.
Проноран® (Les Laboratoires Servier)	Крайне редко (<1/10000) — гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием, или лабильностью АД.
Ревлимид (Celgene International Holdings Corporation)	В клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид: часто — артериальная гипотензия, артериальная гипертензия.
Регулакс® Пикосульфат (Krewel Meuselbach GmbH)	Снижение АД.
Регулон (Gedeon Richter)	Гипертензия.
Резорба (Фарм-Синтез ЗАО)	Иногда — выраженное повышение или снижение АД.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Ренагель (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	Очень часто — гипотензия, гипертензия.
Репларгал (Shire Pharmaceutical Contracts Limited)	Часто — повышение АД.
Рисперидон Органика (Органика)	Нечасто — ортостатическая гипотензия или повышение АД, снижение АД; редко — нестабильность автономных функций, в т.ч. колебания АД.
Риссет® (Teva)	Ортостатическая гипотензия, повышение АД.
Сафодид (STADA CIS)	<i>Азитромицин</i> : снижение АД.
Сетегис® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Ортостатическая гипотензия.
Силуэт® (Gedeon Richter)	Нечасто — артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.
Снуп® (STADA CIS)	Редко — повышение АД.
Сонизин® (Gedeon Richter)	В единичных случаях — ортостатическая гипотензия.
Сонирид Дуо (Gedeon Richter)	<i>При монотерапии тамсулозином</i> : нечасто — постуральная гипотензия.
Сумамед® Сумамед® форте (Teva)	Очень редко — снижение АД.
Супрастин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Снижение АД.
Табекс® (Sopharma AD)	<i>В начале лечения</i> возможно в т.ч. повышение АД.
Таксотер® (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	Повышение или понижение АД.
Тералиджен® (Валента Фармацевтика)	Снижение АД.
Терафлекс Адванс (Bayer Consumer Care AG)	Повышение АД.
Тизерцин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Самый частый побочный эффект со стороны CCC — снижение АД и ортостатическая гипотензия.
Тимоглобулин® (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	Часто — гипотензия. <i>Реакции на инфузию (РИ) могут возникнуть на введение препарата после 1-й или 2-й инфузии в ходе одного курса лечения:</i> в т.ч. артериальная гипотензия или гипертензия. Сообщалось о РИ, проявляющихся в виде синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), связанного с высвобождением цитокинов активированными моноцитами и лимфоцитами: в период постмаркетингового наблюдения отмечены редкие случаи тяжелого СВЦ, сопровождавшегося кардиореспираторной дисфункцией, включая в т.ч. гипотензию.
Топсавер (Teva)	Нечасто — ортостатическая гипотензия.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Торнетис® (Сандоз ЗАО)	Редко — повышение или снижение АД.
Траклир® (Actelion Pharmaceuticals)	Часто — снижение АД (данная реакция может быть обусловлена основным заболеванием).
Транексам® (STADA CIS)	<i>Раствор для в/в введения:</i> гипотензия (при быстром в/в введении).
Трентал® 400 (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)	Снижение АД.
Тромбозим® (Сибирский центр фармакологии и биотехнологии)	<i>При быстром в/в введении</i> возможно снижение АД. Возникшая гипотония не требует отмены препарата и устраняется снижением скорости введения препарата.
Ультоп® (KRKA)	<i>Капсулы:</i> повышение АД.
Фенотропил® (Валента Фармацевтика)	Повышение АД.
Феринжект® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	<i>По данным клинических исследований:</i> часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — гипертония; нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) — гипотония.
Феррум Лек® (Сандоз ЗАО)	<i>Раствор для в/м введения:</i> артериальная гипотензия.
Фирмагон (Ferring Pharmaceuticals)	Нечасто — повышение АД.
Фламакс® (Сотекс ФармФирма)	Повышение АД.
Флексид® (Сандоз ЗАО)	Редко — снижение АД.
Флорацид® (Валента Фармацевтика)	Редко — снижение АД.
Фозинап (Канонфарма продакшн ЗАО)	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотония. <i>Влияние на плод и новорожденных:</i> снижение АД у плода и новорожденного.
Форадил Комби (Novartis Pharma)	<i>Формотерол:</i> очень редко — реакции повышенной чувствительности, в т.ч. артериальная гипотензия. <i>По данным постмаркетинговых наблюдений:</i> повышение АД (включая артериальную гипертензию).
Хайлефлоск (HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)	Снижение АД.
Хайрумат (HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)	Повышение АД.
Хартил® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Снижение АД, ортостатическая гипотензия. <i>Влияние на плод:</i> снижение АД у плода и новорожденного.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Хартил®-Д (EGIS Pharmaceuticals PLC)	<i>В начале курса лечения и после увеличения дозы</i> наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. Данный эффект особенно характерен для некоторых групп риска. Отдельные случаи в т.ч. выраженной артериальной гипертонии наблюдались во время приема ингибиторов АПФ на фоне артериальной гипотензии.
Цераксон® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	В некоторых случаях может вызывать кратковременное изменение АД.
Эбрентил® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	<i>Капсулы пролонгированного действия:</i> иногда ($\geq 1:1000$, $< 1:100$) — ортостатическая гипотензия.
Эвказолин Аква (Фармак ПАО)	<i>При частом и/или длительном применении:</i> повышение АД.
Эгилор® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Часто — ортостатическая гипотензия (в некоторых случаях возможны синкопальные состояния).
Эгилор® С (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Часто — ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком).
Эгитромб (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Очень редко — гипотензия.
ЭГОЛАНЗА (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Часто — артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); очень редко — может развиваться злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Клиническими проявлениями ЗНС является нестабильность вегетативных функций, в т.ч. непостоянные уровни АД.
Экватор® (Gedeon Richter)	<i>Лизиноприл:</i> часто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия. <i>Амлодипин:</i> нечасто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Эксалиеф® (Eisai Europe Limited)	Нечасто — повышение или снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Эланпаса® (Shire Pharmaceutical Contracts Limited)	Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с введением препарата, в т.ч. повышение АД; очень часто — повышение АД; часто — снижение АД.
Эликвис® (Bristol-Myers Squibb)	<i>Профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:</i> нечасто — артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры).
Элицей® (KRKA)	Очень редко — ортостатическая гипотензия.
Элоксатин® (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»)	<i>Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолиноматом:</i> часто — повышение АД, анафилактические реакции, включая в т.ч. снижение АД.
Энап® (KRKA)	Часто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия.
Энзиск Энзиск дуо Энзиск дуо форте (STADA CIS)	<i>Эналаприл:</i> чрезмерное снижение АД. <i>Индапамид:</i> ортостатическая гипотензия.

Торговое название (фирма)	Изменения АД
Эрالفон® (Сотекс ФармФирма)	Дозозависимое повышение АД, ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с хронической почечной недостаточностью), в отдельных случаях — гипертонический криз, резкое повышение АД с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованными тонико-клоническими судорогами; осложнения, связанные со снижением АД.
Эреспал® (Les Laboratoires Servier)	Неустановленной частоты (данные пострегистрационного применения) — гипотензия, возможно связанная с тахикардией.
Ярина® (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>Побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы комбинированных пероральных контрацептивов: повышение АД.</i>
Ярина® Плюс (Bayer Pharmaceuticals AG)	Нечасто — повышение АД, снижение АД. У женщин, применяющих КОК: повышение АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. - М.: Когито-Центр, 2004. - 200 с.
2. 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.
3. Беленков Ю.Н., Чазов Е.И. Первичная легочная гипертензия.- М., 1999.- 144 с.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.- М., 2000.- 266 с.
5. Большая медицинская энциклопедия. - М.: АСТ: Астрель, 2007. - 736 с.
6. Большой медицинский энциклопедический словарь /Под ред. В.И. Бородулина. - Изд. 4-е, испр. и доп. - М.: РИПОЛ классик, 2007. - 960 с. - (Библиотека энциклопедических словарей).
7. Большой словарь медицинских терминов /Сост. Федотов В.Д. - М.: Центрполиграф, 2007. - 960 с.
8. Большой справочник лекарственных средств /Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3344 с.
9. 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.
10. 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.
11. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под. ред. И.М. Перцева.- Харьков: Мегалополс, 2002.- 784 с.
12. 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.
13. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище.- М.: Триада-Х, 2006. - 264 с.
14. Глезер М.Г., Киселева И.В., Новикова М.В., Шокина Т.В. Артериальная гипертензия: Пособие для врачей общей практики.- М.: ООО «Медиком», 2011.- 152 с.
15. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - Ч. 1. - 704 с.
16. 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.
17. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. ОСТ ГИСЛС №91500.05.0002. - 2001.
18. Государственный реестр лекарственных средств.- Интернет-версия Госреестра лекарственных средств, 2013 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
19. 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.

20. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.- М.: РГМУ, 1998.- 274 с.
21. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 2002.- 1440 с.
22. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения.- СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
23. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. USP DI, рус. изд.: в 6 вып. - М.: РЦ Фармединфо. - Вып. 2: Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему. - 1997. - 388 с.
24. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
25. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 1648 с.
26. 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.
27. Клинические рекомендации. Кардиология/ Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 640 с.
28. 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.
29. Лазебник Л.Б., Милюкова О.М., Комиссаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. - Москва, 2001. - 56 с.
30. Лекарственные средства. Вып. 3/ Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина; Отв. ред. Л.Е. Зиганшина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 800 с.
31. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010. - 1216 с.
32. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.- М.: Медицинское информационное агентство, 2005. - 1540 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. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии.- М.: Медицина, 1998.- 304 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. Письмо Минздрава РФ № 25-4/10/2-1971 от 21 марта 2013 г. «Об изменении требований к обороту некоторых сильнодействующих веществ».
40. Письмо Роспотребнадзора от 08.02.2013 № 01/1359-13-27 «О надзоре за биологически активными добавками к пище».

41. Полный медицинский справочник/Пер. с англ. Е. Махияновой и И.Древаль. - М.: АСТ, Астрель, 2006. - 1104 с.
42. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 7 февраля 2013 г. №2 «О надзоре за биологическими активными добавками к пище».
43. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 02 мая 2012 г. №28 «О запрете производства и оборота БАД к пище, содержащих в составе растения, обладающие психотропным действием».
44. Постановление Правительства РФ от 22 февраля 2012 г. №144 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
45. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2013 г. № 342 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам обращения лекарственных средств для медицинского применения».
46. Постановление Правительства РФ от 10 июля 2013 г. №580 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ».
47. Постановление Правительства РФ от 13 июня 2013 г. №496 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств».
48. 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.).
49. Постановление Правительства РФ от 1 октября 2012 г. №1003 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».
50. Постановление Правительства РФ от 19 ноября 2012 г. №1178 «О внесении изменений в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
51. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ».
52. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- Смоленск: МАКМАХ, 2007.- 464 с.
53. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 7 июня 2013 года №877 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации РФ по предоставлению государственной услуги по лицензированию производства лекарственных средств по медицинскому применению».
54. Приказ Минздрава России от 13 августа 2012 г. № 82н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения».

55. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 мая 2012 г. №562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».
56. 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».
57. 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».
58. 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».
59. Приказ Роспотребнадзора от 22 июля 2013 года №478 «О прекращении действия свидетельств о государственной регистрации».
60. Приказ Роспотребнадзора от 29 августа 2012 г. №874 «Об аннулировании свидетельств о государственной регистрации».
61. Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г.».
62. 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).
63. 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).
64. 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).
65. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию. - Интернет-версия реестра санитарно-эпидемиологических заключений Роспотребнадзора, 2013 г.- www.rosпотребнадzor.ru.
66. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ.- М.: Мир, 2000. - 592 с.
67. Российская энциклопедия биологически активных добавок к пище: Учебное пособие/ Под общ. ред. В.И. Петрова, А.А. Спасова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 1056 с.
68. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета. - М.: Ньюдиамед, 2009. - 480 с.
73. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я /Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1328 с.
74. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. - 2-е изд. - М.: Практика, 2000. - 880 с.
75. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. - Вып. XIV. - М.: Эхо, 2013. - 996 с.
76. Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
77. Федеральный закон №262-ФЗ от 25 декабря 2012 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».
78. Федеральный закон №200-ФЗ от 23 июля 2013 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "О рекламе" и статью 14.3 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях».
79. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Когелет, 2002. - 432 с.
80. Шашкова Г.В., Лепяхин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств - 13-е изд., перераб. и доп. - М.: ФАРМЕДИНФО, 2011. - 592 с.
81. 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.
82. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский. - 2-е изд. - М.: Медицина, 2001. - 960 с.
83. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц. - М.: Литтерра, 2008. - 576 с.
84. Энциклопедия взаимодействия лекарственных препаратов /Под ред. Е.Г. Лобановой, Г.Л. Вышковского. - М.: Либрофарм, 2012. - 1032 с.
85. Южаков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник. - М.: Эксмо, 2010. - 672 с.
86. ATC Index with DDDs /WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005. - 128 p.
87. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. - Geneva: World Health Organization, 1996. - №9. - 890 p.
88. PDR Medical Dictionary. - 2nd ed. - Medical Economics Company, 2000. - 2098 p.
89. PDR Generics. - 3rd ed. - Medical Economics Data, 1997. - 3214 p.
90. PDR for Herbal Medicines. - 2nd ed. - Thomson PDR, 2000. - 862 p.
91. Physicians Desk Reference. - 66th ed. - 2012. - 3152 p.

-
92. Physicians Desk Reference. Companion Guide.- Medical Economics Company, 2002.- 1736 p.
 93. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Pharmacology.- 4th ed.- Edinburgh; London; New York; Philadelphia; Sydney; Toronto: Churchill Livingstone, 1999.- 830 p.
 94. Red Book 2002 Drug Topics.- Thomson Medical Economics, 2002.- 840 p.
 95. Rote Liste 2012. - Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.- 2012. - 2224 p.
 96. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson. - Elsevier.- 2012. - 1104 p.
 97. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter.- 9th ed.- London - Chicago, Pharmaceutical Press, 2010.- 1798 p.
 98. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.- 13th ed.- Merck and Co., Inc., USA, 2001. - 2590 p.
 99. 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.
 100. USP Dispensing Information. V. 1.- 23rd ed.- Micromedex, Inc., USA, 2003.- 3052 p.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 18
Доктор. Кардиология и ангиология

Подписано в печать 15.07.2014.

Выход в свет 15.08.2014.

Формат 70х100/32. 22,5 печ.л.

Тираж 5 000 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