

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ИНСТРУКЦИЯ****по применению лекарственного препарата для медицинского применения****АККУЗИД®****Регистрационный номер:****Торговое название препарата:** АККУЗИД®**Международное непатентованное или группировочное название:**

гидрохлоротиазид + хинаприл

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, дозировкой 12,5 мг + 10 мг содержит:

Активные вещества: хинаприла гидрохлорид – 10,832 мг (эквивалентно 10,00 мг хинаприла), гидрохлоротиазид – 12,50 мг;*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 32,348 мг, магния карбонат – 35,320 мг, повидон - К25 – 4,000 мг, кросповидон – 4,000 мг, магния стеарат – 1,000 мг,*Пленочная оболочка:* Опадрай розовый ОУ-S-6937* – 3,000 мг, воск травяной – 0,050 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, дозировкой 12,5 мг + 20 мг содержит:

Активные вещества: хинаприла гидрохлорид – 21,664 мг (эквивалентно 20,00 мг хинаприла), гидрохлоротиазид – 12,50 мг;*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 77,196 мг, магния карбонат – 70,640 мг, повидон - К25 – 8,000 мг, кросповидон – 8,000 мг, магния стеарат – 2,000 мг,*Пленочная оболочка:* Опадрай розовый ОУ-S-6937* – 6,000 мг, воск травяной – 0,100 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, дозировкой 25 мг + 20 мг содержит:

Активные вещества: хинаприла гидрохлорид – 21,664 мг (эквивалентно 20,00 мг хинаприла), гидрохлоротиазид – 25,00 мг;*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 64,696 мг, магния карбонат – 70,640 мг, повидон - К25 – 8,000 мг, кросповидон – 8,000 мг, магния стеарат – 2,000 мг;*Пленочная оболочка:* Опадрай розовый ОУ-S-6937* – 6,000 мг, воск травяной – 0,100 мг.

*Опадрай розовый ОУ-S-6937 содержит: гипромеллозу, гипролозу, титана диоксид, макрогол-400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

Описание

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

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

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

Фармакотерапевтическая группа

гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензинпревращающего фермента ингибитор)

Код АТХ: C09BA06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аккузид® – комбинированный препарат, в состав которого входят ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – хинаприл и тиазидный диуретик – гидрохлортиазид.

АПФ представляет собой фермент, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает сосудосуживающее действие и контролирует тонус сосудов, в том числе за счет стимуляции секреции альдостерона корой надпочечников. Хинаприл конкурентно ингибирует циркулирующий в плазме крови и тканевой АПФ и вызывает снижение вазопрессорной активности и секреции альдостерона. Устранение отрицательного влияния ангиотензина II на секрецию ренина по механизму обратной связи приводит к увеличению активности ренина плазмы крови. При этом снижение артериального давления (АД) сопровождается уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и сопротивления почечных сосудов, в то время как изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции являются незначительными или отсутствуют.

Хинаприл повышает толерантность к физической нагрузке. При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной

гипертензией; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Усиливает коронарный и почечный кровоток. Снижает агрегацию тромбоцитов.

Кроме того, хинаприл несколько снижает выведение калия, вызываемое гидрохлоротиазидом, который за счет своего диуретического действия также повышает активность ренина плазмы крови, секрецию альдостерона, снижает содержание калия в сыворотке крови и увеличивает его экскрецию почками.

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

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

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

Фармакокинетика

Хинаприл и гидрохлоротиазид не влияют на показатели фармакокинетики друг друга. Концентрация хинаприла в плазме крови при приеме внутрь достигает максимума в течение 1 ч. Хинаприл быстро метаболизируется до хинаприлата путем отщепления эфирной группы (основной метаболит – двухосновная кислота хинаприла), который является мощным ингибитором АПФ.

С учетом выведения хинаприла и его метаболитов почками степень всасывания составляет примерно 60 %. Около 38 % от принятой внутрь дозы хинаприла циркулирует в плазме крови в виде хинаприлата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) хинаприла из плазмы крови составляет около 1 ч. Концентрация хинаприлата в плазме крови достигает максимума примерно через 2 ч после приема внутрь хинаприла. Хинаприлат выводится в основном почками, $T_{1/2}$ - около 3 ч. Примерно 97 % хинаприла и хинаприлата циркулируют в плазме крови в связанном с белками виде. Хинаприл и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер.

У больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина (КК). Выведение хинаприлата снижается также у пожилых

пациентов (старше 65 лет) и тесно коррелирует со степенью нарушения функции почек, однако, в целом различий в эффективности и безопасности лечения пациентов пожилого и более молодого возраста не выявлено.

Всасывание гидрохлоротиазида несколько медленнее (1–2,5 ч) и полнее (50–80 %). Гидрохлоротиазид не метаболизируется в печени и выводится в неизменном виде почками. $T_{1/2}$ составляет от 4 до 15 ч. Около 61 % от принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде в течение 24 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и в грудное молоко, но не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Показания к применению

Артериальная гипертензия у пациентов, которым показана комбинированная терапия хинаприлом и гидрохлоротиазидом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активным веществам, другим вспомогательным компонентам препарата, к производным сульфонида.

Ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ.

Идиопатический и наследственный ангионевротический отек.

Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин).

Анурия.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Болезнь Аддисона.

Рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия и гипонатриемия.

Обструкция выносящего тракта левого желудочка сердца.

Сахарный диабет с наличием хронической болезни почек с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин).

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Не следует принимать одновременно алискирен и препарат Аккузид[®] у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гиперкалиемией (> 5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным артериальным давлением.

Не следует применять хинаприл и гидрохлоротиазид одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II или другими ингибиторами АПФ у пациентов с сахарным

диабетом и поражением органов-мишеней в терминальной стадии, у пациентов с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гиперкалиемией (> 5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным артериальным давлением.

С осторожностью

У пациентов, ранее принимавших диуретики и соблюдающих диету с ограничением поваренной соли или находящихся на гемодиализе; тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в т.ч. рвота и диарея); угнетение костномозгового кроветворения; аортальный стеноз; цереброваскулярные заболевания (резкое снижение АД на фоне терапии ингибиторами АПФ может ухудшить течение данных заболеваний); состояние после трансплантации почки; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени; сахарный диабет; обширные хирургические вмешательства и общая анестезия, одновременный прием других гипотензивных средств, а также ингибиторов ферментов mTOR и ДПП-4; нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия); подагра, симптоматическая гиперурикемия, пожилой возраст, при одновременном применении сердечных гликозидов и других препаратов, способных привести к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт»; системная красная волчанка, закрытоугольная глаукома.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Аккузид[®] противопоказано во время беременности, женщинам планирующим беременность, а также женщинам репродуктивного возраста, не применяющим надежные методы контрацепции.

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

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

Назначение ингибиторов АПФ во время беременности сопровождается увеличением риска развития аномалий сердечно-сосудистой и нервной системы плода. Кроме того, на фоне применения ингибиторов АПФ во время беременности, описаны случаи маловодия,

преждевременных родов, рождения детей с артериальной гипотензией, нарушением функции почек, включая острую почечную недостаточность, гипоплазией костей черепа, контрактурами конечностей, черепно-лицевыми аномалиями, гипоплазией легких, задержкой внутриутробного развития, открытым артериальным протоком, а также случаи внутриутробной гибели плода и смерти новорожденных. Часто маловодие диагностируется после того, как плод был необратимо поврежден.

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

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

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

Способ применения и дозы

Внутри 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

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

Эффективный контроль артериального давления обычно достигается при применении препарата Аккузид® в диапазоне доз от 10 мг+12,5 мг до 20 мг+12,5 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК > 60 мл/мин) начальная доза препарата Аккузид® составляет 10 мг+12,5 мг.

Препарат Аккузид® не следует назначать в качестве начальной терапии у пациентов с нарушением функции почек с КК < 60 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 60 – 30 мл/мин) следует применять хинаприл в начальной дозе 5 мг с дальнейшей титрацией.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы препарата Аккузид® у пожилых пациентов не требуется. Начальная доза препарата Аккузид® составляет 10 мг+12,5 мг.

Побочное действие

Нежелательные явления, встречавшиеся более чем у 1,0 % пациентов, получавших хинаприл в сочетании с гидрохлоротиазидом, включали в себя следующие: головная боль, головокружение, кашель, непродуктивный стойкий кашель (проходил после прекращения терапии); повышенная утомляемость, миалгии, вирусные инфекции, ринит, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, бессонница, бронхит, диспепсия, астения, фарингит, симптомы вазодилатации, вертиго, боль в грудной клетке, боль в животе, боль в спине.

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

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

Нежелательные явления, встречавшиеся у 0,5-1,0 % больных, получавших хинаприл в сочетании с гидрохлоротиазидом, включали в себя следующие:

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

Со стороны нервной системы: повышенная возбудимость, парестезия, депрессия, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, обморок, нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферические отеки (в том числе и генерализованные), гипертонический криз, стенокардия, сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: одышка, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта и горла, запор или диарея, метеоризм, панкреатит, гепатит, ангионевротический интестинальный отек, желудочно-кишечное кровотечение, нарушение функциональных «печеночных» тестов.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит,

пузырчатка, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции, повышенное потоотделение.

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

Со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевых путей, нарушения функции почек, острая почечная недостаточность, снижение потенции.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Прочие: алопеция, гиперкалиемия.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат, внутривенно) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту, снижение АД и гриппоподобный синдром.

Побочные реакции, отмечавшиеся при применении гидрохлоротиазида:

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия и гипохлоремический алкалоз (сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, нарушение ритма сердца, изменения в настроении или психике, судороги и боли в мышцах, тошнота, рвота, повышенная утомляемость или слабость). Гипохлоремический алкалоз может вызывать печеночную энцефалопатию или печеночную кому.

Гипонатриемия (спутанность сознания, конвульсии, летаргия, замедление процесса мышления, повышенная утомляемость, возбудимость, мышечные судороги).

Метаболические нарушения: гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия с развитием приступа подагры.

Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе, и латентно протекающий сахарный диабет может манифестировать. При применении высоких доз могут повышаться концентрации липидов в плазме крови.

Со стороны пищеварительной системы: холецистит, сиаладенит, анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, ортостатическая гипотензия, васкулит.

Со стороны нервной системы: временно расплывчатое зрение.

Со стороны органов кроветворения: апластическая анемия.

Аллергические реакции: пурпура, некротический васкулит, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легкого), фоточувствительность, анафилактические реакции вплоть до шока.

Со стороны органа зрения: преходящая острая миопия и острая открытоугольная глаукома.

Прочие: снижение потенции, нарушение почечной функции, интерстициальный нефрит.

Постмаркетинговые исследования

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, «легочное» сердце, васкулит, тромбоз глубоких вен.

Со стороны пищеварительной системы: опухоли желудочно-кишечного тракта, холестатическая желтуха, гепатит, эзофагит, рвота, диарея.

Со стороны системы кроветворения: анемия.

Со стороны обмена веществ: снижение массы тела.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миопатия, миозит, артрит.

Со стороны нервной системы: паралич, гемиплегия, нарушения речи, нарушение походки, явления менингизма, амнезия.

Со стороны дыхательной системы: пневмония, бронхиальная астма.

Со стороны кожных покровов: крапивница, макулопапулезная сыпь, петехии.

Со стороны мочевыделительной системы: альбуминурия, пиурия, гематурия, нефроз.

Прочие: шок, случайные травмы, воспаление подкожной жировой клетчатки, генерализованные отеки, грыжа.

Передозировка

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

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

Лечение: прекратить прием препарата, промыть желудок, принять активированный уголь, внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида, восстановление водно-электролитного баланса крови, симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ мало влияет на выведение хинаприла и хинаприлата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Тетрациклин и другие препараты, взаимодействующие с магнием

При одновременном применении препарата Аккузид® и тетрациклина всасывание последнего снижается примерно на 28-37 % из-за наличия в составе препарата Аккузид® магния карбоната в качестве наполнителя. Следует принимать во внимание данное

взаимодействие при одновременном применении препарата Аккузид® и тетрациклина или других препаратов, способных взаимодействовать с магнием.

Литий

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

Диуретики

При одновременном применении хинаприла с диуретиками отмечается усиление антигипертензивного действия (см. раздел «Особые указания»).

Этанол, барбитураты или наркотические анальгетики

При одновременном применении с препаратом Аккузид® возможно усиление риска ортостатической гипотензии (в состав препарата входит тиазидный диуретик - гидрохлоротиазид).

Гипогликемические средства (гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин)

Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Гипергликемия, индуцированная тиазидными диуретиками, может нарушить контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Снижение содержания калия в плазме крови приводит к повышению толерантности к глюкозе. Следует контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, по необходимости, назначать препараты калия, с целью поддержания содержания калия в плазме крови и корректировать гипогликемическую терапию.

Другие гипотензивные средства

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

Глюкокортикостероиды, кортикотропин (АКТГ)

Усиление потери электролитов, особенно калия.

Прессорные амины (например, норэпинефрин)

Возможно снижение терапевтического эффекта прессорных аминов (клиническая значимость незначительна).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид)

Возможное усиление действия миорелаксантов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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

Кроме того, у пожилых пациентов, у пациентов со сниженным ОЦК (включая пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушенной функцией почек, одновременное применение НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2), с ингибиторами АПФ, в том числе хинаприлом, может приводить к ухудшению почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность. Следует регулярно контролировать состояние функции почек у пациентов, получающих одновременно НПВП и хинаприл.

Также может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ, в том числе хинаприла, при одновременном применении с НПВП.

Препараты, способные вызывать гиперкалиемию

Хинаприл – ингибитор АПФ, снижающий концентрацию альдостерона, что в свою очередь может привести к гиперкалиемии. В связи с этим, при лечении препаратом Аккузид®, препараты калия и заменители соли, содержащие калий, следует применять с осторожностью, контролируя содержание калия в сыворотке крови. Так как в состав препарата Аккузид® входит диуретик, добавление калийсберегающего диуретика не рекомендуется.

Дигоксин

Водно-электролитные нарушения, вызванные тиазидными диуретиками (т.е. гипокалиемия, гипомагниемия), повышают риск развития симптомов токсичности дигоксина, которые могут приводить к фатальным нарушениям ритма (см. раздел «Особые указания»).

Ионообменные смолы

Всасывание гидрохлортиазида уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. При однократном применении эти препараты связывают гидрохлортиазид и снижают его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85 и 43 %, соответственно.

Лекарственные препараты для лечения подагры (аллопуринол, урикозурические препараты, ингибиторы ксантинооксидазы)

Гиперурикемия, индуцированная тиазидными диуретиками может нарушать контроль состояния пациентов с подагрой, осуществляемый аллопуринолом и пробенецидом. Одновременное применение гидрохлоротиазида и аллопуринола может повысить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Другие препараты

Признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия хинаприла с пропранололом, гидрохлоротиазидом или циметидином не выявлено. Применение хинаприла 2 раза в день существенно не отражалось на антикоагулянтном эффекте варфарина при его однократном применении (оценивали на основании протромбинового времени).

Одновременное многократное применение аторвастатина в дозе 10 мг с хинаприлом в дозе 80 мг не приводило к значительным изменениям в равновесных фармакокинетических параметрах аторвастатина.

Гипотензивные препараты, наркотические анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии усиливают антигипертензивное действие хинаприла.

Хинаприл увеличивает риск развития лейкопении при одновременном применении с аллопуринолом, цитостатическими средствами, иммунодепрессантами, прокаинамидом.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат, внутривенно) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту, снижение АД и гриппоподобный синдром.

При одновременном применении сердечных гликозидов и других препаратов, способных привести к развитию желудочковой тахикардии по типу «пируэт» следует соблюдать осторожность в связи с возможностью развития гипокалиемии и, вследствие этого, усиления токсического эффекта этих препаратов.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена может приводить к двойной блокаде активности РААС. Данный эффект может проявляться снижением АД, гиперкалиемией и изменениями в функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

Не следует применять хинаприл и гидрохлоротиазид одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени тяжести ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гиперкалиемией (> 5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным артериальным давлением (см. раздел «Противопоказания»).

Не следует применять хинаприл и гидрохлоротиазид одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II или другими ингибиторами АПФ у пациентов с сахарным диабетом и поражением органов-мишеней в терминальной стадии, у пациентов с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гиперкалиемией (> 5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным артериальным давлением (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, одновременно получающие терапию ингибиторами ферментов mTOR (например, темсиролимус) и ДПП-4 (например, вилдаглиптин) могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов с препаратом Аккузид®.

Особые указания

Ангионевротический отек

При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи ангионевротического отека лица и шеи, в том числе у 0,1 % больных, получавших хинаприл. При появлении гортанного свиста или ангионевротического отека лица, глаз, языка или голосовых складок, трудностей при проглатывании пищи или дыхании препарат Аккузид® следует немедленно отменить. Пациенту необходимо назначить адекватное лечение и наблюдать его до исчезновения симптомов отека. Для уменьшения симптомов могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу. Если отек языка, голосовых складок или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходима адекватная неотложная терапия, включающая в себя подкожное введение раствора адреналина 1: 1000 (0,3-0,5 мл).

При лечении ингибиторами АПФ описаны также случаи ангионевротического отека кишечника. У пациентов отмечали боль в области живота (с/без тошноты и рвоты); в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальной активностью С1-эстеразы. Диагноз устанавливали с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового обследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ.

Больные, которые перенесли ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут иметь риск его развития при лечении препаратами этой группы.

Пациенты, одновременно получающие терапию ингибиторами ферментов mTOR (например, темсиролимус) и ДПП-4 (например, вилдаглиптин) могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека.

Этнические отличия

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у европеоидной. Так же, как при применении других ингибиторов АПФ, хинаприл может оказаться менее эффективным для снижения АД у пациентов негроидной расы.

Проведение десенсибилизирующей терапии

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

Гемодиализ

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

Необходимо применять альтернативную гиполипидемическую терапию или использовать другие мембраны для гемодиализа.

Артериальная гипотензия

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

Хроническая сердечная недостаточность

У больных хронической сердечной недостаточностью с наличием почечной недостаточности, и/или хронической сердечной недостаточностью без наличия почечной недостаточности терапия ингибитором АПФ по поводу артериальной гипертензии может

привести к чрезмерному снижению АД, которое может сопровождаться олигурией, азотемией и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью и даже летальным исходом. Лечение таких больных препаратом Аккузид® следует начинать под тщательным медицинским контролем и наблюдением в течение первых 2 недель терапии и при увеличении дозы препарата.

Агранулоцитоз

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

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

Системная красная волчанка

Тиазидные диуретики могут иногда вызывать обострение течения системной красной волчанки.

Функция почек

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

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

У больных артериальной гипертензией без явных признаков исходного нарушения функции почек при применении хинаприла, особенно в сочетании с диуретиком, отмечено повышение концентрации азота мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, которое обычно выражено слабо и носит, как правило, преходящий характер. Подобные

изменения наиболее вероятны у больных с исходными нарушениями функции почек. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Аккузид®. У всех больных артериальной гипертензией следует контролировать функцию почек.

Не следует применять препарат Аккузид® в качестве начальной терапии у пациентов с КК менее 60 мл/мин.

Влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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

Двойная блокада активности РААС

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена может приводить к двойной блокаде активности РААС. Данный эффект может проявляться снижением АД, гиперкалиемией и изменениями в функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией. Следует тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих препарат Аккузид® и другие препараты, влияющие на РААС. Следует избегать одновременного применения РААС-активных средств и хинаприла. Применение этой комбинации следует сузить до индивидуальных случаев с тщательным контролем функции почек и содержания калия в плазме крови.

Стеноз почечных артерий

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

Нарушение функции печени

Препарат Аккузид® следует применять с осторожностью у больных с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, так как даже небольшие нарушения водно-электролитного баланса могут вызывать развитие «печеночной» комы.

Водно-электролитный баланс

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

Калий сыворотки крови

Гиперкалиемия ($\geq 5,8$ ммоль/л) отмечалась примерно у 2 % больных, принимавших хинаприл, но в большинстве случаев это отклонение являлось единичным и проходило в ходе дальнейшей терапии. Факторами риска развития гиперкалиемии являются: нарушения функции почек, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и/или заменителей соли, содержащих калий. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков с препаратом Аккузид[®], в состав которого входит тиазидный диуретик, не рекомендуется. Лечение тиазидными диуретиками наоборот сопровождается гипокалиемией, гипонатриемией и гипохлоремическим алкалозом. Эти нарушения иногда проявляются следующими симптомами: сухостью слизистой оболочки полости рта, жаждой, слабостью, вялостью, сонливостью, беспокойством, мышечной слабостью, мышечной болью или спазмом, снижением АД, олигурией, тахикардией, тошнотой, спутанностью сознания, судорогами и рвотой.

Гипокалиемия может также усиливать токсический эффект сердечных гликозидов. Риск гипокалиемии повышен при циррозе печени, форсированном диурезе, неадекватном применении препаратов, улучшающих метаболизм миокарда, сопутствующей терапии глюкокортикостероидами или кортикотропином (АКТГ), одновременном применении с препаратами, которые повышают риск развития гипокалиемии на фоне приема тиазидных диуретиков. У большинства пациентов следует ожидать уравнивание противоположных эффектов хинаприла и гидрохлоротиазида в отношении содержания калия в сыворотке крови.

В отдельных случаях эффект одного компонента препарата Аккузид[®] может преобладать над другим. До начала и во время лечения препаратом Аккузид[®] следует периодически контролировать содержание электролитов с целью выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса.

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

Гипонатриемия

В жаркую погоду у больных с периферическими отеками может развиваться гипонатриемия. При гипонатриемии необходима адекватная заместительная терапия.

Гипокальциемия

Тиазидные диуретики снижают выведение кальция почками.

Парацитовидные железы

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

Магний

Тиазидные диуретики увеличивают выведение магния почками и могут вызывать гипомагниемия.

Глюкоза

Тиазидные диуретики повышают сывороточные уровни холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты. Эти эффекты, как правило, незначительные, но развитие явной подагры или сахарного диабета может быть спровоцировано у пациентов с предрасположенностью к данным заболеваниям.

Сахарный диабет

Гипергликемия, индуцированная высокими дозами тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлортиазида в дозе ≥ 100 мг/сутки), может нарушить контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Снижение содержания калия в плазме крови приводит к повышению толерантности к глюкозе. Следует контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, по необходимости, назначать препараты калия, с целью поддержания содержания калия в плазме крови и корректировать гипогликемическую терапию.

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

Кашель

При лечении ингибиторами АПФ, включая хинаприл, отмечали развитие кашля. В типичном случае он является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения терапии. При

дифференциальной диагностике кашля следует учитывать его возможную связь с применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство

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

ОЦК

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

Острая миопия и закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид (производное сульфонамида) может приводить к развитию острой преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя острый приступ сниженной зрительной функции или боли в глазах и обычно возникает в течение первых часов - недель после начала терапии. Без соответствующего лечения закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Основным способом терапии данного состояния является отмена терапии гидрохлоротиазида как можно скорее. Может понадобиться скорейшее медицинское или хирургическое вмешательство в случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергические реакции на сульфонамиды и пенициллин в анамнезе.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, особенно в начале лечения препаратом Аккузид®.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 10 мг; 12,5 мг + 20 мг; 25 мг + 20 мг. 10 таблеток в блистер из ПА/А1/ПВХ фольги; по 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

«Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия.

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу представительства корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» в Российской Федерации:

Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):

123317, Москва, Пресненская наб., д.10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).

Тел. + 7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Руководитель отдела регистрации

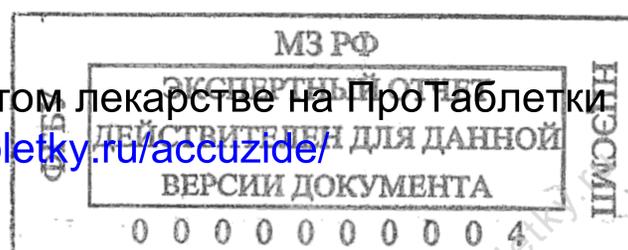
Представительства корпорации

«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн», США



А.В. Сергеев

Больше информации об этом лекарстве на ProTabletky.ru
<https://protabletky.ru/accuzide/>



8 4 0 5 2