

Состав

действующие вещества: рамиприл, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит рамиприла 10 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал кукурузный кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат, оксид железа красный (E172), оксид железа желтый (E 172).

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: продолговатой таблетки оранжевого цвета с разделительной линией с обеих сторон. Верхний штамп 42/AV.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками.

Код АТХ C09B A05.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Рамиприл. Рамиприлат, активный метаболит пролекарства-рамиприла, является ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы II (также известный как АПФ, или киназа II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, активно суживающее вещество, и расщепление брадикинина, который является активным вазодилатором. Уменьшение образования ангиотензина II и угнетение расщепления брадикинина приводят к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат приводит к уменьшению секреции альдостерона. У пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция, для которой, как правило, характерен низкий уровень активности ренина) реакция на монотерапии ингибиторами АПФ в среднем была менее выраженной, чем у пациентов, которые являются представителями других рас.

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид - это тиазидный диуретик. Что касается тиазидных диуретиков, то механизм их антигипертензивного действия пока окончательно не выяснен. Они подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах. Усиленная почечная экскреция этих ионов сопровождается увеличением мочеобразования (вследствие осмотического связывания воды). Выведение калия и магния также увеличивается, тогда как выведение мочевой кислоты уменьшается. Возможные механизмы гипотензивного действия гидрохлоротиазида заключаются в изменении натриевого баланса, уменьшении объема внеклеточной жидкости и плазмы, изменении сопротивления почечных сосудов или снижении реакций на норадреналин и ангиотензин II.

Рамиприл. Применение рамиприла приводит к значительному снижению периферического артериального сопротивления. Как правило, значительных изменений почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации не происходит. У пациентов с артериальной гипертензией назначения рамиприла приводит к снижению артериального давления как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает примерно через 1-2 часа после приема разовой дозы. Максимальный эффект после приема разовой дозы обычно наступает через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект после приема разовой дозы обычно сохраняется в течение 24 часов.

При длительном лечении с применением рамиприла максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-4 недели. Доказано, что при длительной терапии антигипертензивный эффект сохраняется в течение 2 лет.

Внезапное прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления (феномен рикошета).

Гидрохлоротиазид. Что касается гидрохлоротиазида, то начало диуретического эффекта наступает примерно через 2 часа и продолжается в течение 6-12 часов, а максимальный эффект достигается через 4 часа.

Антигипертензивный эффект наступает через 3-4 дня лечения и может продолжаться в течение 1 недели после завершения лечения.

Антигипертензивный эффект сопровождается незначительным увеличением скорости клубочковой фильтрации, сосудистого сопротивления почечного русла и активности ренина в плазме крови.

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида. В ходе клинических исследований было установлено, что применение этой комбинации приводит к более значительному снижению артериального давления, чем применение каждой из действующих веществ отдельно. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида уменьшает потерю калия, сопровождается диуретический эффект, вероятно, вследствие угнетения активности ренин-ангиотензин-. Комбинирование ингибитора АПФ с тиазидными диуретиками приводит синергический эффект, а также уменьшает риск возникновения гипокалиемии, вызванной применением самого диуретика.

Клиническая эффективность и безопасность.

Артериальная гипертензия легкой или средней степени тяжести.

Эффективность препарата Тритаце Плюс была продемонстрирована в двух исследованиях, в которых принимали участие пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией легкой или средней степени тяжести. Целью первого исследования (534 пациента) был поиск оптимальной дозы путем сравнения рамиприла (в дозах от 2,5 мг до 10 мг) и гидрохлоротиазида (в дозах 12,5 мг или 25 мг), которые застосовывались отдельно и в комбинации.

Исследуемые препараты применялись в течение 6 недель после 2-4-недельной начальной фазы, во время которой пациенты принимали плацебо.

Эффективность оценивали по показателю снижения артериального давления в положении лежа на спине и в положении стоя за период от окончания начальной фазы с приемом плацебо до конечной точки исследования (последнее измерения для каждого пациента). Было подтверждено, что эффективной антигипертензивной дозой рамиприла есть 10 мг. Комбинированная терапия рамиприлом и гидрохлоротиазидом обеспечивала статистически значимо большее снижение артериального давления по сравнению с рамиприлом или гидрохлоротиазидом как монотерапии ($p < 0,05$ для большинства сравнений) рамиприл в дозе 10 мг был более эффективным при применении в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг или 25 мг, чем в качестве монотерапии. В целом наибольшее среднее снижение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) достигалось при применении рамиприла в дозе 5 мг или 10 мг в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг или 25 мг.

Второе исследование (192 пациента) было вдвойне слепым, рандомизированное исследование в параллельных группах с 4-недельным начальным периодом, во время которого пациенты принимали плацебо, и следующими 12 неделями активного лечения. В первые 6 недель фазы активного лечения пациенты получали в качестве монотерапии или рамиприл в дозе 10 мг, гидрохлоротиазид в дозе 50 мг. Эффективность определяли путем измерения САД и ДАД в

положении лежа на спине и в положении стоя. Ответ на лечение определялась как уровень ДАД в положении лежа на спине и в положении стоя ≤ 90 мм рт. ст. на конец первой фазы монотерапии. Во время второй фазы активного лечения пациенты, которые не ответили на лечение на конец 6-недельной фазы монотерапии, получали нефиксированную комбинацию рамиприла в дозе 10 мг и гидрохлоротиазида в дозе 50 мг. К концу первой 6-недельной фазы монотерапии среднее снижение САД в положении лежа на спине составляло 15,5 мм рт. ст. в группе применения гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и 11,1 мм рт. ст. в группе применения рамиприла в дозе 10 мг соответствующие значения САД в положении стоя составляли 14,5 и 8,4 мм рт. ст. Среднее снижение ДАД в положении лежа на спине составляло 10,7 мм рт. ст. в группе применения гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и 9,0 мм рт. ст. в группе применения рамиприла в дозе 10 мг соответствующие значения ГАО в положении стоя составляли 11,3 и 7,9 мм рт. ст. Уровень ответы через 6 недель лечения составлял 52,1% в группе применения гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и 37,7% в группе применения рамиприла в дозе 10 мг (точный критерий Фишера, $p = 0,061$). С 49 пациентов, не ответивших на лечение на конец 6-недельной фазы монотерапии рамиприлом в дозе 10 мг, 21 (42,9%) ответили на лечение после добавления к этой дозы рамиприла 50 мг гидрохлоротиазида. Подобным образом, из 35 пациентов, не ответивших на лечение на конец 6-недельной фазы монотерапии гидрохлоротиазидом в дозе 50 мг, 13 (37,1%) ответили на лечение после добавления к этой дозы гидрохлоротиазида 10 мг рамиприла.

Исследование HOPE. Кроме антигипертензивного эффекта, рамиприл в дозе 10 мг оказывает благоприятные защитные эффекты для сердечно-сосудистой системы и почек, не зависящие от снижения артериального давления.

Было проведено плацебо-контролируемое исследование профилактических свойств препарата (исследования HOPE), в котором рамиприл добавлялся к стандартной терапии более чем в 9200 пациентов. В это исследование были включены пациенты с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в результате или атеротромботического сердечно-сосудистого заболевания (наличия в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или заболевания периферических сосудов), или сахарного диабета, которые имеют по крайней мере один дополнительный фактор риска (документально подтвержденная микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности или курения).

Исследование показало, что рамиприл статистически значимое снижает частоту инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых причин и инсульта (события комбинированной первичной конечной точки), как при монотерапии, так и в

комбинациях.

Таблица 1. Исследование HOPE: основные результаты.

Показатели	Рамиприл, % (n = 4645)	Плацебо, % (N = 4652)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	значение p
События комбинированной первичной конечной точки	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Инфаркт миокарда</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Смерть в результате сердечно-сосудистых причин</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Инсульт</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Вторичные конечные точки				
<i>Смерть по любой причине</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Потребность в реваскуляризации</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	Статистически незначимо
<i>Госпитализация по поводу сердечной недостаточности</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Осложнения сахарного диабета</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС). В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (исследование влияния тельмизартана качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом на общую конечную точку) и VA NEPHRON-D (исследования диабетической нефропатии у доноров)] изучалось применение комбинации ингибитора АПФ с антагонистом

рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или с сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D приняли участие пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значимых преимуществ комбинированной терапии по почечным и/или сердечно-сосудистым последствиям и смертности, в то время как при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Несмотря на подобные фармакодинамические характеристики этих препаратов, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

В связи с этим ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (изучение влияния алискиреном на состояние пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) оценивали преимущества добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или обеими патологиями. Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискиреном по сравнению с группой приема плацебо была отмечена количественно большая частота случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам и инсульта, а также повышение частоты серьезных нежелательных явлений (гиперкалиемии, артериальной гипотензии и дисфункции почек).

Немеланомного рак кожи (НМРШ). На основании данных эпидемиологических исследований было выявлено взаимосвязи между совокупной дозой гидрохлоротиазида и развитием НМРШ. Одно исследование включало 71 533 пациентов с БКК (Базальноклеточный карцинома) и 8629 пациентов с ПКК (плоскоклеточная карцинома), которым соответствовали 1430833 и 172462 пациенты в контрольной группе соответственно. При высоком уровне применения гидрохлоротиазида (совокупная доза ≥ 50000 мг) выявлено скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68 -4,31) для ПКК. Как для БКК, так и ПКК наблюдался четкая взаимосвязь между совокупной дозой и эффектом. Другое исследование

показало наличие возможной взаимосвязи между раком губы (ПКК) и применением гидрохлоротиазида: было выявлено 633 пациентов с раком губы на 63067 пациентов в контрольной группе (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Зависимость эффекта от общей дозы была продемонстрирована с помощью скорректированного ВШ, которое составило 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). ВШ увеличивалось до 3,9 (3,0-4,9) при применении высокой общей дозы гидрохлоротиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении высокой общей дозы препарата (~ 100 000 мг) (см. также раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика

Рамиприл.

Всасывания. После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, всасывания составляет не менее 56%, и на него существенно не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема препарата в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

Максимальная концентрация в плазме крови рамиприлата, единого активного метаболита рамиприла достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. После применения обычных доз рамиприла 1 раз в сутки равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 4 дня лечения.

Распределение. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 73% для рамиприла и 56% для рамиприлата.

Метаболизм. Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата и к дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

Вывод. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазным. Из-за мощного насыщающих связывания с АПФ и медленную диссоциации по связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированной терминальной фазой вывода при очень низких концентрациях в плазме крови. Эффективный период полувыведения рамиприла после приема повторных доз 5-10 мг рамиприла 1 раз в сутки составляет 13-17 часов и дольше при применении низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с Рамиприлат является насыщающей. После приема разовой дозы рамиприла ни

рамприл, ни его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция рамприлата снижена, а почечный клиренс рамприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамприлата в плазме крови, которые снижаются медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции печени преобразования рамприла в рамприлат происходит медленнее из-за снижения активности печеночных эстераз. У таких пациентов наблюдается увеличение уровней рамприла в плазме крови. Однако максимальная концентрация рамприлата в плазме крови этих пациентов не отличалась от таковой у лиц с нормальной функцией печени.

Гидрохлоротиазид.

Всасывания. После приема из желудочно-кишечного тракта всасывается 70% гидрохлоротиазида. Максимальные концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-5 ч.

Распределение. Для гидрохлоротиазида связывания с белками плазмы крови составляет около 40%.

Метаболизм. Гидрохлоротиазид метаболизируется в печени в очень незначительных количествах.

Вывод. Гидрохлоротиазид выводится почками практически полностью (> 95%) в неизменном виде; 50-70% разовой дозы выводится в течение 24 часов. Период полувыведения составляет 5-6 часов.

Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция гидрохлоротиазида снижена, а почечный клиренс гидрохлоротиазида пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови, снижается медленнее, чем у лиц со здоровыми почками.

Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида не претерпит существенных изменений.

Не проводилось никаких исследований фармакокинетики гидрохлоротиазида у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида НЕ следовало на их биодоступность. Комбинированный препарат может считаться биоэквивалентным к препаратам, которые содержат отдельные действующие вещества.

Доклинические данные по безопасности. У крыс и мышей применения комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида в дозе до 10000 мг /кг массы тела не приводило к возникновению острых токсических явлений. Исследования с введением повторных доз крысам и обезьянам продемонстрировали лишь возникновения нарушений электролитного баланса. Исследования мутагенности и канцерогенности этой комбинации не проводились, поскольку исследования отдельных компонентов не обнаружили никаких рисков. Исследования репродуктивной токсичности показали, что комбинация несколько более токсичным, чем любая из действующих веществ, взятая отдельно, однако ни одно из исследований не показало тератогенных эффектов этой комбинации.

Показания

Лечение артериальной гипертензии. Применение этой фиксированной комбинации показано пациентам, у которых артериальное давление не контролируется должным образом при монотерапии рамиприлом или гидрохлоротиазидом.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприла или другим ингибиторам АПФ (ангиотензин-превращающего фермента), гидрохлоротиазида, других тиазидных диуретиков, сульфаниламидам или к любой из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел «Состав»).
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Артериальная гипотензия или гемодинамически нестабильные состояния.
- Одновременное применение с сакубитрилом/вальсартаном (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- Одновременное применение ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно

заряженными поверхностями (такое применение может привести к анафилактических реакций тяжелой степени). Такие экстракорпоральных методов лечения включают диализ или гемофильтрации с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии единственной почки.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) у пациентов, которым не проводится гемодиализ.
- Клинически значимые нарушения электролитного баланса, течение которых может ухудшаться во время лечения (см. раздел «Особенности применения»).
- Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия (подагра).
- Анурия.
- Тяжелое нарушение функции печени, печеночная энцефалопатия.
- Беременность и планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Одновременное применение препарата Тритаце Плюс с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Фармакологические »).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Клинические исследования показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с повышенной частотой возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности), по сравнению с применением только одного средства, влияет на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности

применения» и «Фармакологические»).

Противопоказаны комбинации.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск возникновения ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Лечение рамиприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана. Применение сакубитрилу/валсартана следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Тритаце Плюс.

Методы экстракорпоральной терапии, в результате чего происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата - учитывая повышенный риск развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных средств.

Комбинации, требующие особой осторожности.

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм и комбинацию фиксированных доз с сульфаметоксазол, такролимус, циклоспорин). Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Антигипертензивные лекарственные средства (например диуретики) и другие действующие вещества, которые могут снижать артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь в больших дозах, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Возможно увеличение риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы» применительно диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие действующие вещества (например эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла. Рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление. Кроме того, гидрохлоротиазид может ослаблять эффект

симпатомиметиков-вазопрессоров.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить картину крови. Повышенная вероятность возникновения гематологических реакций (см. Раздел «Особенности применения»).

Соли лития. Поскольку ингибиторы АПФ способны уменьшить выведение лития, это может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо регулярно контролировать уровень лития в плазме крови. При одновременном применении тиазидных диуретиков может повышаться риск токсичности лития и увеличиваться уже повышенный такой риск, вызванный применением ингибиторов АПФ. Поэтому не рекомендуется одновременно применять комбинацию рамиприл/гидрохлоротиазид и литий.

Противодиабетические средства, включая инсулин. Могут возникнуть гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид способен ослаблять действие противодиабетических препаратов. Поэтому в начале одновременного применения этих препаратов необходимо особенно тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата Тритаце Плюс. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском нарушения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

Пероральные антикоагулянты. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом антикоагулянтный эффект может ослабляться.

Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицина В, карбеноксолон, употребление большого количества лакрицы, слабительные средства (при длительном применении) и другие при одновременном назначении препараты или действующие вещества, которые уменьшают количество калия в плазме крови. Повышенный риск возникновения гипокалиемии.

Препараты наперстянки, действующие вещества, которые способны увеличивать продолжительность интервала QT, антиаритмические средства. При наличии нарушений электролитного баланса (например гипокалиемии, гипомagneмией) Проаритмические эффекты могут усиливаться, а антиаритмические эффекты - ослабляться.

Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови. Рекомендуется периодический контроль уровня калия

в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлоротиазид применяют одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови (например гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства) и со следующими препаратами, вызывающими полиморфное тахикардию пируэт типа (желудочковой тахикардии) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии:

- антиаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид)
- некоторые нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циаемазин, сульпирид, сультопридом, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- другие лекарственные средства (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Метилдопа. Возможен гемолиз.

Холестирамин или другие ионообменные смолы, которые применяют внутрь. Нарушение абсорбции гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать не менее чем за 1 час до или через 4-6 ч после применения этих препаратов.

Курареподобные миорелаксанты. Возможно усиление и увеличение продолжительности действия миорелаксантов.

Соли кальция и препараты, увеличивающие уровень кальция в плазме крови. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно увеличение концентрации кальция в плазме крови, поэтому необходимо тщательно контролировать уровень кальция в плазме крови.

Карбамазепин. Существует риск возникновения гипонатриемии вследствие усиления эффекта гидрохлоротиазида.

Контрастные вещества, содержащие йод. В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно в случае введения значительных доз контрастного вещества, содержащего йод.

Пенициллин. Экскреция гидрохлоротиазида происходит в дистальных канальцах нефрона, из-за чего экскреция пенициллина снижается.

Хинин. Гидрохлоротиазид уменьшает выведение хинина.

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) или вилдаглиптин. Наблюдалось повышение частоты развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно принимали ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Следует соблюдать осторожность в начале такой терапии (см. Раздел «Особенности применения»).

Гепарин. Возможно повышение сывороточных концентраций калия.

Ингибиторы неприлизину (НЭП). Сообщалось об увеличении риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора НЭП, например рацекадотрилу (см. Раздел «Особенности применения»).

Салицилаты. При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастет риск осложнений вроде подагры.

Алкоголь. Рамиприл может приводить к повышенной вазодилатации и таким образом усиливать эффект алкоголя.

Алкоголь, барбитураты, наркотики или антидепрессанты. Могут усиливать ортостатическую гипотензию.

Соль. Возможно ослабление антигипертензивного эффекта препарата при увеличении потребления соли.

Бета-блокаторы и диаксозида. Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами повышает риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

Амантадин. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, увеличивают риск побочных эффектов, амантадина.

Прессорные амины (например адреналин). Возможно ослабление эффекта прессорных аминов, но не в той мере, которая исключила бы их применения.

Антиподагричные средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол). Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в

сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические средства (например атропин, биперидена). Из-за ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости эвакуации из желудка биодоступность диуретиков тиазидного типа возрастает.

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов

Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. Раздел «Особенности применения»).

Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.

Особенности применения

Особые группы пациентов

Беременность. Лечение ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибитором АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II является абсолютно необходимым, пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого в период беременности признано безопасным. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение другим препаратом (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы(РААС).

Существуют доказательные данные в пользу того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе развития острой почечной недостаточности). В связи с этим двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий» и «Фармакологические»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, она должна применяться только под наблюдением специалиста и при частого и тщательного контроля функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

Пациенты, у которых существует высокий риск возникновения артериальной гипотензии.

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ. Это особенно касается случаев, когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые повышают дозу. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, требующее медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- с гемодинамически значимой обструкцией путей притока или оттока крови из левого желудочка (например со стенозом аортального или митрального клапана)
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки
- с существующей или возможной нехваткой жидкости или электролитов (включая пациентов, получающих диуретики);
- с циррозом печени и/или асцитом;
- которым выполняют большие хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотонию.

Перед началом лечения, как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить с точки зрения риска перегрузки объемом).

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом Тритаце Плюс® может быть либо усиленной или уменьшенной. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и/или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

Хирургическое вмешательство. Если это возможно, то лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, следует прекратить за 1 день до проведения хирургического вмешательства.

Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии. В начальной фазе лечения пациент требует тщательного медицинского наблюдения.

Первичный гиперальдостеронизм. Комбинация рамиприла + гидрохлоротиазид не является препаратом выбора при лечении первичного гиперальдостеронизма. Однако, если рамиприл + гидрохлоротиазид применять пациенту с первичным гиперальдостеронизмом, необходимо тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Способ применения и дозы».

Пациенты с заболеваниями печени. У пациентов с заболеваниями печени нарушения электролитного баланса, возникающих вследствие лечения диуретиками гидрохлоротиазид, могут привести к развитию печеночной энцефалопатии.

При печеночных расстройствах и в случае прогрессирующих заболеваний печени, тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызвать внутрипеченочный холестаз, а даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Контроль функции почек. Функцию почек необходимо контролировать до и во время проведения лечения и соответствующим образом корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы») требуют особенно тщательного контроля. Существует риск ухудшения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки, с поражением почечных сосудов, в том числе у пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с заболеванием почек тиазиды могут спровоцировать появление уремии. У пациентов с нарушением функции почек могут возникать кумулятивные эффекты действующих веществ. Если прогрессирования почечной дисфункции становится очевидным, на что указывает увеличение количества остаточного азота, то следует тщательно взвесить вопрос продолжения лечения. Нужно рассмотреть возможность прекращения лечения диуретиком (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Нарушение электролитного баланса. Как и у всех пациентов, получающих лечение диуретиками, необходимо регулярно через соответствующие промежутки времени измерять уровень электролитов в плазме крови. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемии, гипонатриемии и гипохлоремический алкалоз).

Хотя при применении тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, одновременное применение рамиприла может уменьшить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск возникновения гипокалиемии является самым высоким у пациентов с циррозом печени, пациентов с увеличенным диурезом, у пациентов, получающих недостаточное количество электролитов, а также у пациентов, которые одновременно получают лечение кортикостероидами и АКТГ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В течение первой недели лечения следует определить начальные уровни калия в плазме крови. При обнаружении пониженных уровней калия необходимо провести коррекцию.

Может возникнуть дилуцийна гипонатриемия. Низкие уровни натрия сначала могут быть бессимптомными, поэтому очень важно регулярное определение его количества. У пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени такие анализы следует проводить значительно чаще.

Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипوماгнезии.

Контроль содержания электролитов гиперкалиемия. У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, такие как Тритаце Плюс, возникала гиперкалиемия. В группу риска развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, лица пожилого возраста (от 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом или те, кто принимает соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация или метаболический ацидоз. Если показано одновременное применение указанных выше препаратов,

рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Контроль содержания электролитов гипонатриемия. В отдельных пациентов, получавших рамиприл, наблюдалось развитие синдрома неадекватной секреции АДГ (СНСАГ) с последующим возникновением гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке крови у больных пожилого возраста и у других пациентов с риском развития гипонатриемии.

Печеночная энцефалопатия. У пациентов с заболеваниями печени нарушения электролитного баланса, возникающее вследствие лечения диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом, может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В случае возникновения печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно отменить.

Гиперкальциемия. Гидрохлоротиазид стимулирует реабсорбцию кальция в почках, что может привести к возникновению гиперкальциемии. Это может искажать результаты тестов, которые проводят с целью исследования функции паращитовидных желез.

Ангионевротический отек. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»). Этот риск может быть выше у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства, способные вызвать ангионевротический отек, такие как ингибиторы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус), ингибиторы ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4) (вилдаглиптин и, возможно, такие как саксаглиптин или линаглиптин) или ингибиторы неприлизину (НЭП), такие как рацекадотрил. Комбинированное лечение рамиприлом и сакубитрилом/вальзартаном противопоказано из-за риска возникновения ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае возникновения ангионевротического отека лечения Тритаце Плюс следует немедленно прекратить и начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по крайней мере 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как Тритаце Плюс, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой/рвотой или без них). После прекращения приема ингибитора АПФ

симптомы ангионевротического отека кишечника исчезали.

Анафилактические реакции при гипосенсибилизации. При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением гипосенсибилизации временно прекратить прием препарата Тритаце Плюс.

Нейтропения/агранулоцитоз. Случаи нейтропении/агранулоцитоза наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желателен проводить в начале лечения и при нарушении функции почек, а также у пациентов с сопутствующим коллагенозом (например системной красной волчанкой или склеродермией) и у тех, кто одновременно принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Острая миопия и глаукома. Гидрохлоротиазид, который относится к сульфаниламидов, может обуславливать идиосинкратический реакции, приводящие к острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптоматика характеризуется острым началом снижения остроты зрения или боли в глазах и в типичных случаях развивается в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичные лечебные мероприятия предусматривают отмену гидрохлоротиазида как можно скорее. Если внутриглазное давление остается после этого неконтролируемым, необходимо немедленное медикаментозное или хирургическое вмешательство. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы относятся применение сульфаниламидов в анамнезе или аллергия на пенициллин.

Этнические различия. Ингибиторы АПФ значительно чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выраженной у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

Спортсмены. Гидрохлоротиазид может дать положительный результат при проведении допинг-теста.

Метаболические и эндокринные эффекты. Лечение тиазидами может повлечь нарушение толерантности к глюкозе. В некоторых случаях пациентам с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина и пероральных противодиабетических средств. При лечении тиазидами латентная форма сахарного диабета может перерасти в манифестную.

Терапия тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых больных применение тиазидных диуретиков может спровоцировать развитие гиперурикемии или острого приступа подагры.

Кашель. При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Как правило, этот кашель является непродуктивным, длительным и исчезает после прекращения лечения. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить при возможности возникновения кашля, вызванного ингибиторами АПФ.

Немеланомного рак кожи. В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Национального реестра онкологических заболеваний Дании, было обнаружено повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРШ) [базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК)] при увеличении общей дозы гидрохлоротиазида. Возможно механизмом развития НМРШ может быть фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациентам, принимающим гидрохлоротиазид, следует сообщить о риске развития НМРШ и посоветовать регулярно проверять состояние кожных покровов на наличие новообразований, а также немедленно сообщать врачу о появлении любых подозрительных образований на коже. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациентов следует проинформировать о возможных мерах, такие как ограничение влияния солнечных и ультрафиолетовых лучей и обеспечения надлежащей защиты кожи в случае такого влияния. Необходимо как можно быстрее провести исследования подозрительных образований на коже, в том числе выполнить биопсию с гистологическим исследованием материала. Пациентам с НМРШ в анамнезе также может быть необходимо пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. Также раздел «Побочные реакции»).

Другие. У пациентов, независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы, могут возникать реакции повышенной чувствительности. Сообщалось о возможности обострения или активизации системной красной волчанки.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводилось. Некоторые побочные эффекты (например симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, является рискованным в тех ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами).

Это особенно касается начала лечения или перехода на применение других препаратов. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять транспортным средством или работать с механизмами в течение нескольких часов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Кормления грудью. Препарат Тритаце Плюс противопоказано применять в период кормления грудью. Количество рамиприла и гидрохлоротиазида, проникающего в грудное молоко, такова, что при применении терапевтических доз рамиприла и гидрохлоротиазида младенец, который находится на грудном вскармливании, может понести их влияния. Поскольку нет надлежащих данных относительно применения рамиприла во время кормления грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых в период кормления грудью является более безопасным, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Применение тиазиду кормления грудью, сопровождалось уменьшением или даже полным прекращением выработки молока. Может возникать повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Поскольку их сочетание действующих веществ может приводить к тяжелым нежелательным эффектам у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении или грудного вскармливания или лечения, в зависимости от важности этой терапии для женщины.

Способ применения и дозы

Для перорального применения. Для достижения передозировке применяют таблетки с соответствующим содержанием действующих веществ.

Препарат рекомендуется принимать 1 раз в сутки в одно и то же время, желательно утром.

Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата (см. Раздел «Фармакокинетика»). Таблетки следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

Взрослые. Дозу корректировать индивидуально, в зависимости от особенностей пациента (см. Раздел «Особенности применения») и уровней артериального давления. Применение фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида, как правило, рекомендуется только после титрования доз каждого из ее отдельных компонентов.

Начинают лечение с низкой возможной дозы. В случае необходимости дозу можно постепенно увеличивать до достижения целевого показателя артериального давления. Максимальная суточная доза составляет 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки, что соответствует 2 таблеткам Тритаце Плюс 5 мг/12,5 мг.

Особые группы пациентов.

Пациенты, получающие диуретики. Рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у пациентов, получающих диуретики, в начале лечения может возникать артериальная гипотензия. Перед тем как начать лечение препаратом, следует уменьшить дозу диуретика или прекратить.

Если отменить диуретик невозможно, рекомендуется начинать лечение с низкой возможной дозы рамиприла (1,25 мг) в виде нефиксированной комбинации. В дальнейшем рекомендуется перейти на начальную суточную дозу, которая не превышает 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлоротиазида *.

Пациенты с нарушением функции почек. Из-за наличия гидрохлоротиазидного компонента препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью [(клиренс креатинина <30 мл/мин (см. Раздел «Противопоказания»)]. Пациентам с нарушением функции почек могут быть показаны низкие дозы препарата. Пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин следует лечить только с применением низкой дозы фиксированной комбинации рамиприла/гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальная суточная доза * составляет 5 мг рамиприла и 25 мг

гидрохлоротиазида, поэтому препарат Тритаце Плюс 10 мг/12,5 мг запрещено применять пациентам с нарушением функции почек среднего степени тяжести.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени лечение следует начинать исключительно под тщательным контролем. Максимальная суточная доза * в таких случаях составляет 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Поэтому высокие дозы, в том числе препарат Тритаце Плюс 10 мг/12,5 мг, запрещено применять пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Препарат противопоказан в случае тяжелого нарушения функции печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, особенно в очень старых и немощных пациентов, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения побочных реакций.

* Для достижения необходимой дозировки следует применять комбинацию препаратов в соответствующей дозировке.

Дети

Препарат не рекомендуется применять детям, поскольку недостаточно данных о его эффективности и безопасности для таких пациентов.

Передозировка

Симптомами передозировки являются устойчивый диурез, чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, нарушение сознания, в том числе кома, эпилептические припадки, мозговые судороги, парез и паралитическая кишечная непроходимость .

Передозировка гидрохлоротиазида может привести к острой задержки мочи у пациентов, склонных к этому (например с гиперплазией предстательной железы), тахикардии, слабости, головокружения, спазмов мышц, полиурии, олигурии, анурии, гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии, алкалоза, повышение уровня азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Лечение симптоматическое и поддерживающее. К лечебных мероприятий относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамиду). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится путем гемодиализа.

Побочные реакции

Профиль безопасности препарата рамиприл + гидрохлоротиазид содержит данные о побочных эффектах, возникающих вследствие артериальной гипотензии и / или уменьшения объема циркулирующей крови вследствие увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызвать постоянный кашель, тогда как действующее вещество гидрохлоротиазид может нарушать метаболизм глюкозы, жиров и мочевой кислоты. Оба вещества оказывают необратимое воздействие на уровень калия в плазме крови. К тяжелым побочным реакциям относятся ангионевротический отек или анафилактоидные реакции, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения / агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$) очень редко ($<1/10\ 000$) неизвестно (не может быть рассчитана по имеющимся данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Таблица 2

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Очень редко	Неизвестно
Сердечные расстройства		Ишемия миокарда, включая стенокардию; тахикардия аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки		Инфаркт миокарда ортостатическая гипотензия

Со стороны крови и лимфатической системы		Уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение количества тромбоцитов	Апластическая анемия	Угнетение костного мозга, нейтропения, снижение числа агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, гемокоагуляция, случаи жидкого стула
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезии, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения, дисгевзия, агевзия		Церебральная ишемия, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нарушение психомоторных функций
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит		Ксантома, уменьшение слезоотделения, результаты гидрохлорид, вторичная глаукома, острая ретинопатия, результаты гидрохлорид
Со стороны органов слуха и лабиринта		Звон в ушах		Нарушение слуха

Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа		Бронхоэктазы, число сputum, бронхит, аллергия, альвеолит, респираторная дистресс-синдром, число плевральных экссудатов, отек легкого вследствие гидроторакса
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, неприятные ощущения в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит вследствие действия гидрохлоротиазида	Рвота, стоматит, глоссит, диарея, боль в верхней части живота, сухость во рту	Панкреатит, редких случаях сообщается летальность, последствие применения ингибиторов, повышение ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек толстого кишечника, сиалоаденопатия, вследствие гидроторакса
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение мочеобразования; повышение уровня мочевины в крови и креатинина		Ухудшение фонового протеинурии, интерстициальный нефрит, действие гидроторакса

Со стороны кожи и подкожных тканей		Ангионевротический отек в очень исключительных случаях - нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; псориаатический дерматит гипергидроз; сыпь, в частности макулопапулезные; зуд алопеция		Токсич эпидерм некрол Стивен Джонсо мульти эритем обостре псориат эксфол дерматит фотосенси онихол пемфиг лихеноид или энан крапив систем. волчан. действи гидрохл
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Миалгия		Артралг мышеч мышеч мышеч скованн тетаник судорог действи гидрохл
Со стороны эндокринной системы				Синдром секрец

Метаболические и алиментарные расстройства	неудовлетворительный контроль сахарного диабета, уменьшение толерантности к глюкозе, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня мочевой кислоты, обострение подагры, повышение уровня холестерина и / или триглицеридов в результате действия гидрохлоротиазида	Анорексия, снижение аппетита, снижение уровня калия в плазме, жажда вследствие действия гидрохлоротиазида	Повышение уровня калия в плазме вследствие действия рамиприла	Снижение натрия в крови, метаболический ацидоз, гипохлоремия, гипонатриемия, гиперкалиемия, дегидратация, гипохлоремический ацидоз, индуцированная печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность, гидрохлорид
Сосудистые расстройства		Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе, приливы		Тромбоз, значительное уменьшение циркуляции крови, стеноз, гипоперфузия, синдром васкулита, некроз, ангиит
Нарушение общего состояния	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, пирексия		Истощение

Со стороны иммунной системы				Анафилактическая или анафилактическая реакция рамп анафилактическая реакция гидрохлорид повышение антигенов антител
Гепатобилиарные системы		Холестатический или цитолитический гепатит (в очень исключительных случаях - с летальным исходом), повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгатов билирубина, калькулезный холецистит в результате действия гидрохлоротиазида		Острая недостаточность холестерина желтуха печеночная
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Транзиторная эректильная импотенция		Снижение гинекологическое
Со стороны психики		Угнетенное настроение, апатия, тревожность, нервозность, нарушения сна, включая сонливость		Спутанность сознания беспокойство нарушение

Опухоли доброкачественные, злокачественные и неопределенные (в том числе кисты и полипы)				Немеланомы кожи (Базально-клеточные карциномы, плоско-клеточные карциномы) на основе эпидемиологических исследований выявлены взаимосвязи совокупности гидрохлорида с развитием (см. таблицу «Особенности применения» «Фармакологические свойства»
--	--	--	--	--

Сообщение о подозреваемых побочные реакции. Сообщение о подозреваемых побочные реакции после утверждения лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочные реакции, используя системы фармаконадзора.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

САНОФИ С.П.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

С.С. 17 КМ 22 - 67019 СКОППИТО (АКВИЛА), Италия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).