

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ХІТЕН (NITEN)

Склад:

діюча речовина: периндоприл у тертбутиламіні;

1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу тертбутиламіну;

допоміжні речовини: лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)

Код АТС С09А А04.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія
- Серцева недостатність (тільки для таблеток з дозуванням 4 мг)
- Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.
- Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документовано підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Підвищена чутливість до інших інгібіторів АПФ.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі під час попереднього лікування інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіоматичний ангіоневротичний набряк.
- II або III триместри вагітності.

Спосіб застосування та дози.

Хітен рекомендовано приймати перорально 1 раз на добу, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад води) вранці перед прийомом їжі.

Дозу препарату необхідно підбирати індивідуально згідно з індивідуальними особливостями пацієнта та показниками артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія. Периндоприл можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими фармакологічними класами антигіпертензивних препаратів.

Початкова доза Рекомендована початкова доза становить 4 мг 1 раз на добу, вранці. У пацієнтів з дуже активною ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (зокрема з реноваскулярною артеріальною гіпертензією, дефіцитом натрію та/або дегідратацією, серцевою декомпенсацією або тяжкою формою артеріальної гіпертензії) також у пацієнтів літнього віку може спостерігатися надмірне зменшення артеріального тиску після прийому першої дози. Тому початок лікування таких пацієнтів повинен проходити під ретельним наглядом лікаря, а початкова рекомендована доза становить 2 мг (1/2 таблетки препарату Хітен - 4 мг).

Підтримуюча доза Через 1 місяць лікування доза препарату може бути збільшена до 8 мг на добу.

На початку лікування периндоприлом може розвинути артеріальна гіпотензія. Це найбільш вірогідно у пацієнтів, які одночасно застосовують діуретики. Оскільки у цих пацієнтів може спостерігатися дегідратація та/або надлишкове виведення натрію хлориду, препарат необхідно застосовувати з обережністю. Якщо це

можливо, прийом діуретиків слід припинити за 2-3 доби до початку терапії периндоприлом. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які не можуть припинити застосування діуретиків, терапію Хітеном потрібно розпочинати з дози 2 мг. Необхідно проводити моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові. Подальший режим дозування периндоприлу слід встановлювати відповідно до показників артеріального тиску. За необхідності можна поновити терапію діуретиками.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати у дозі 2 мг, яку через 1 місяць від початку лікування поступово можна збільшувати від 4 мг, а потім до 8 мг, залежно від функції нирок (див. таблицю).

Серцева недостатність (для таблеток по 4 мг). Лікування периндоприлом у комбінації з некалійзберігаючими діуретиками та/або дигоксином та/або бета-блокаторами рекомендовано розпочинати під ретельним медичним наглядом. Початкова доза становить 2 мг зранку. Через 2 тижні, за умов доброї переносимості, дозу підвищують до 4 мг на добу. При коригуванні дози необхідно враховувати клінічну реакцію кожного окремого пацієнта.

Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю та таким, які відносяться до групи високого ризику (пацієнти з порушенням функції нирок та схильністю до розвитку електролітного дисбалансу, пацієнти, які одночасно застосовують діуретики та/або судинорозширювальні засоби), прийом препарату слід розпочинати під ретельним медичним наглядом.

За можливості, перед початком лікування периндоприлом пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної гіпотензії, наприклад з надлишковим виведенням солі з або без гіпонатріємії, з гіповолемією або які отримують інтенсивну терапію діуретиками, необхідно провести корекцію вищезазначених станів. Необхідно ретельно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок і рівень калію в сироватці крові як перед початком, так і протягом лікування периндоприлом.

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями Рекомендована початкова доза становить 2 мг (½ таблетки Хітен 4 мг). Через 2 тижні лікування дозу збільшують до 4 мг. Якщо через 2 тижні лікування препаратом у дозуванні 4 мг пацієнт потребує додаткового контролю артеріального тиску, можна призначити додатково 1 таблетку індапаміду. Лікування можна розпочати будь-коли у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документованою стабільною ішемічною хворобою серця. Застосування препарату Хітен розпочинають із дози 4 мг, потім через 2 тижні, за умов доброї переносимості та з урахуванням функції нирок, дозу підвищують до 8 мг.

Хворим літнього віку призначають початкову дозу 2 мг на добу протягом 1 тижня, потім 4 мг 1 раз на добу протягом наступного тижня, надалі підвищують до 8 мг 1 раз на добу залежно від функції нирок (див. таблицю). Дозу можна збільшувати тільки за умов доброї переносимості більш низької дози.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок залежить від кліренсу креатиніну (див. таблицю).

Таблиця
Коригування дози при нирковій недостатності

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг на добу
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг на добу
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг через день
Пацієнти, яким проводять гемодіаліз*, $Cl_{CR} < 15$	2 мг у день проведення діалізу

* - Кліренс периндоприлату при діалізі становить 70 мл/хв. Пацієнти, яким проводять гемодіаліз, повинні приймати дозу після завершення діалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Необхідність у коригуванні дози для пацієнтів із порушеннями функції печінки відсутня.

Побічні реакції.

Під час лікування периндоприлом повідомлялося про виникнення нижчезазначених побічних реакцій, які класифіковано відповідно до частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ та $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

З боку кровотворної та лімфатичної системи. Зменшення рівня гемоглобіну і гематокриту, тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія (дуже рідко), а також випадки агранулоцитозу або панцитопенії. У пацієнтів з уродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази дуже рідко повідомлялося про випадки гемолітичної анемії.

Порушення обміну речовин і живлення. Гіпоглікемія (частота невідома).

З боку нервової системи та психічні розлади. Головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія (часто), зміни настрою або сну (нечасто), сплутаність свідомості (дуже рідко).

З боку органів зору. Порушення зору (часто).

З боку органів слуху та рівноваги. Шум у вухах (часто).

З боку серцево-судинної системи. Артеріальна гіпотензія і явища, пов'язані з гіпотензією (часто), аритмія, стенокардія, інфаркт міокарда та інсульт, імовірно як ускладнення на тлі надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, інсульт, імовірний як ускладнення на тлі надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком (дуже рідко), васкуліт (частота невідома).

З боку дихальної системи. Кашель, диспное (часто), бронхоспазм (нечасто), еозинофільна пневмонія, риніт (дуже рідко).

З боку травного тракту. Діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль, дисгевзія, диспепсія, діарея, запор (часто), сухість у роті (нечасто), панкреатит (дуже рідко).

З боку гепатобіліарної системи. Гепатит цитолітичний або холестатичний (дуже рідко).

З боку шкіри та підшкірних тканин. Висипання, свербіж (часто), ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані, кропив'янка (нечасто), мультиформна еритема (дуже рідко).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. М'язові судоми (нечасто).

З боку сечовидільної системи. Зниження функції нирок (нечасто), гостра ниркова недостатність (дуже рідко).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Імпотенція (нечасто).

Загальні розлади. Астенія (часто), підвищена пітливість (нечасто).

Лабораторні показники. Збільшення рівня сечовини крові і креатиніну плазми крові, може виникати гіперкаліємія, яка має оборотний характер, особливо за наявності зниженої функції нирок, тяжка серцева недостатність і реноваскулярна гіпертензія. Рідко повідомлялося про зростання рівня ферментів печінки і білірубину в сироватці крові.

Передозування.

Існує обмежена кількість даних про випадки передозування периндоприлу. Симптоми пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність і кашель.

У випадку передозування препаратом рекомендованим лікуванням є внутрішньовенна інфузія фізіологічного розчину. У випадку виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення з низьким узголів'ям. За необхідності проводять лікування інфузією ангіотензину II та/або призначають катехоламіни внутрішньовенно. Периндоприл і периндоприлат можуть бути виведені із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. За наявності резистентної до лікування брадикардії може бути показана імплантація водія ритму. Необхідно постійно контролювати показники життєво важливих функцій, рівень електролітів у сироватці крові та концентрацію креатиніну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування інгібіторів АПФ не рекомендоване протягом I триместру вагітності. При плануванні або встановленій вагітності лікування препаратом слід припинити. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане протягом II та III триместрів вагітності.

Період годування груддю. Не рекомендовано застосування периндоприлу під час періоду годування груддю, у зв'язку з відсутністю даних щодо проникнення периндоприлу у грудне молоко.

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату у дітей не встановлені, тому не рекомендується застосування Хітену дітям.

Особливості застосування.

Стабільна ішемічна хвороба серця

Якщо протягом першого місяця застосування периндоприлу спостерігалася нестабільна стенокардія (обширна або ні), необхідно ретельно оцінити співвідношення користь/ризик перед можливим продовженням терапії.

Артеріальна гіпотензія Інгібітори АПФ можуть спричиняти зниження артеріального тиску. Клінічні прояви гіпотензії рідко зустрічаються у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією і з більшою імовірністю виникають у пацієнтів з дегідратацією, наприклад при терапії діуретиками, діареї, внаслідок блювання, застосування безсольової дієти, діалізу, або у тих, хто має тяжку форму ренінзалежної гіпертензії. У пацієнтів з клінічними проявами серцевої недостатності з або без супутньої ниркової недостатності може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Вірогідність її виникнення вища у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, про що свідчить застосування високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або при функціональній нирковій недостатності. Початок терапії і корекція дози у пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії повинні проводитися під ретельним медичним наглядом. Такі ж самі застереження для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину та, за необхідності, ввести шляхом внутрішньовенної інфузії фізіологічний розчин. Транзиторне зниження артеріального тиску не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Як тільки артеріальний тиск підвищиться після відновлення об'єму рідини, препарат можна застосовувати без застережень. У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, при застосуванні периндоприлу може спостерігатися додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не є причиною припинення лікування. Якщо прояви артеріальної гіпотензії набувають клінічного характеру, можливо, необхідно зменшити дозу або припинити застосування Хітену.

Стеноз аортального і мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл слід з обережністю призначати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією виходу з лівого шлуночка, наприклад стенозом аорти або гіпертрофічною кардіоміопатією.

Порушення функції нирок У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу необхідно призначати згідно з кліренсом креатиніну пацієнта (див. таблицю), а надалі – згідно з реакцією пацієнта на лікування. У таких пацієнтів регулярний моніторинг рівня калію та креатиніну є складовою звичайної медичної практики.

У пацієнтів з клінічними проявами серцевої недостатності, артеріальна гіпотензія, що виникає на початку лікування інгібіторами АПФ, може призвести до подальшого порушення ниркової функції. У таких випадках повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які приймають інгібітори АПФ, спостерігалася збільшення рівня сечовини крові та креатиніну у сироватці, що зазвичай носить оборотний характер після припинення терапії. Це особливо характерно для пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо розвивається реноваскулярна гіпертензія, то ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності збільшується. Лікування таких пацієнтів слід починати під пильним медичним наглядом із призначенням низьких доз препарату та ретельним точним титруванням дози.

Зважаючи на те, що лікування діуретиками може бути фактором, що сприяє виникненню вищезазначених явищ, перед застосуванням периндоприлу їх прийом необхідно відмінити і контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування Хітену.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією безявних проявів порушень судин нирок, спостерігалася збільшення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки, зазвичай незначне та оборотного характеру, особливо при комбінованому застосуванні Хітену з діуретиками. Вірогідність появи таких явищ вища у пацієнтів з існуючою нирковою недостатністю. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або припинення прийому діуретиків та/або периндоприлу.

Пацієнти, яким проводять гемодіаліз Повідомлялося про виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз з використанням високопроточних мембран, які одночасно застосовують інгібітори АПФ. В таких випадках необхідно використовувати або інший тип мембран для діалізу, або інший клас антигіпертензивних препаратів.

Трансплантація нирки. Немає даних про застосування Хітену пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк Зрідка повідомлялося про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, такі як периндоприл. Ці явища можуть виникнути у будь-який час протягом лікування. У таких випадках потрібно негайно відмінити прийом периндоприлу, призначити відповідне лікування і проводити постійний моніторинг до повного зникнення симптомів у пацієнта. У випадках, коли набряк обмежений обличчям та губами, стан, як правило, нормалізується без проведення лікування, хоча застосування антигістамінних препаратів є ефективним для полегшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може мати летальні наслідки. У випадку виникнення набряку в ділянці язика, голосової щілини або гортані можлива обструкція дихальних шляхів. У цьому випадку необхідно негайно вжити заходів невідкладної допомоги. Вони можуть включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен знаходитися під ретельним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів.

Інгібітори АПФ спричиняють у пацієнтів негроїдної раси ангіоневротичний набряк набагато частіше, ніж у пацієнтів, які мають іншу расову належність.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, навіть якщо його розвиток не пов'язаний з інгібіторами АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку під час терапії інгібіторами АПФ. Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНН) Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, протягом аферезу ЛПНН із сульфатом декстрану спостерігалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. Виникнення таких реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ перед проведенням аферезу.

Анафілактоїдні реакції, які спостерігалися під час десенсибілізації У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізації (наприклад бджолиною отрутою), можуть виникнути анафілактоїдні реакції. Вони зникають при тимчасовому припиненні застосування інгібіторів АПФ, але можуть знову з'явитися при необережному повторному призначенні препарату.

Печінкова недостатність Рідко застосування інгібіторів АПФ пов'язують із синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до фульмінантного некрозу печінки та (іноді) смерті. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, розвинулася жовтяниця або помічено зростання рівня ензимів печінки, то необхідно припинити застосування препарату і надати відповідну медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія Повідомлялося про випадки розвитку нейтропенії /агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок, які не мають інших ускладнень, нейтропенія виникає рідко. Слід дуже обережно застосовувати Хітен пацієнтам, які мають колагеноз судин, приймають імуносупресивну терапію, лікуються алопуринолом або прокаїнамідом або мають декілька із цих ускладнюючих факторів, особливо у випадку вже наявних порушень функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвиваються серйозні інфекції, при яких інтенсивна антибіотикотерапія не дає бажаного результату. Якщо периндоприл призначають таким пацієнтам, то рекомендується проводити періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а також необхідно проінформувати пацієнтів про необхідність повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Раса. Інгібітори АПФ з більш високою частотою спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл може бути менш ефективним за необхідності зменшити артеріальний тиск у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас, можливо, завдяки більш поширеному серед пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією стану, що характеризується низькою активністю реніну.

Кашель. Повідомлялося про випадки виникнення кашлю, що був спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. У типових випадках це був непродуктивний та стійкий кашель, але такий, що швидко зникає після припинення лікування. Під час диференційної діагностики кашлю необхідно враховувати, що виникнення кашлю може бути спричинено лікуванням інгібіторами АПФ.

Хірургічні втручання/анестезія У пацієнтів, які потребують проведення обширних хірургічних втручань або анестезії засобами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, периндоприл може блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторної секреції реніну. Лікування потрібно призупинити за добу до хірургічного втручання. Якщо у результаті дії цього механізму виникла артеріальна гіпотензія, необхідно відновити рівень рідини.

Гіперкаліємія Збільшення рівня калію у сироватці крові спостерігається у деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, включаючи Хітен. Підвищений ризик виникнення гіперкаліємії існує у пацієнтів з нирковою недостатністю, цукровим діабетом або тих, які одночасно застосовують калійзберігаючі діуретики або солезамінники, що містять калій, або у пацієнтів, які приймають інші ліки, застосування яких пов'язане зі зростанням рівня калію в сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо одночасне застосування вищезгаданих речовин є необхідним, рекомендується проводити регулярний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Пацієнти з цукровим діабетом Протягом першого місяця застосування інгібіторів АПФ хворими на цукровий діабет, які застосовують протидіабетичні препарати перорально або інсулін, необхідно ретельно проводити глікемічний контроль.

Літій. Одночасний прийом літію та Хітену зазвичай не рекомендується.

Калійзберігаючі діуретики, добавки, що містять калій, або замітники солі, що містять калій

Одночасне призначення Хітену та калійзберігаючих діуретиків, добавок, що містять калій, або заміників солі, що містять калій, зазвичай не рекомендоване.

Лактоза. До складу препарату входить лактоза. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або глюкозо-галактознамальабсорбція, не повинні застосовувати даний препарат.

Вагітність та період годування груддю Під час вагітності не слід розпочинати застосування інгібіторів АПФ. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, необхідно призначити альтернативне антигіпертензивне лікування зі встановленим профілем безпеки щодо застосування в період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і за необхідності розпочати альтернативну терапію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Хітен не чинить безпосереднього впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з технікою, але у деяких пацієнтів можуть спостерігатися індивідуальні реакції, пов'язані з низьким артеріальним тиском (запаморочення або слабкість) особливо на початку лікування або при комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Як результат, здатність керувати автомобілем або працювати з технікою може бути порушена.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Діуретики. У пацієнтів з порушеннями водно-електролітного обміну, які приймають діуретики, при застосуванні інгібітору АПФ можливе виникнення різкого зниження артеріального тиску. Вірогідність виникнення симптоматичної гіпотензії, спричиненої периндоприлом, можна зменшити шляхом відміни діуретика, проведення регідrataції або застосування солі перед початком лікування низькими або поступово зростаючими дозами Хітену.

Одночасний прийом харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або солезамінників, що містять калій, може спричинити гіперкаліємію. Вищезазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом. У разі призначення вищезазначених речовин їх застосовують з обережністю. Необхідно проводити моніторинг калію плазми.

Літій При одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові і зростання токсичності. Одночасне призначення тiazидних діуретиків з інгібіторами АПФ збільшує ризик отруєння літієм і посилює вже підвищений ризик токсичності літію в комбінації з інгібіторами АПФ. Одночасний прийом літію і периндоприлу не рекомендований, але якщо їх сумісне застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі ≥ 3 г/доб Призначення НПЗП може послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗП та інгібітори АПФ спричиняють зростання рівня калію в сироватці крові, і, як наслідок, – погіршення функції нирок. Ці явища зазвичай носять оборотний характер. Рідко спостерігається гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, таких як пацієнти літнього віку або пацієнти з дегідратацією.

Антигіпертензивні препарати та вазодилататори. Одночасне застосування таких ліків може посилити гіпотензивний ефект периндоприлу. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може призвести до подальшого зменшення артеріального тиску.

Протидіабетичні препарати. Одночасний прийом інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсулінів, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити подальше зменшення рівня глюкози у крові з ризиком виникнення гіпоглікемії. Цей ефект частіше спостерігається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори, нітрати Хітен можна застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/або нітратами.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотропні препарати/анестетики. Одночасне застосування певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних засобів разом з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антациди можуть зменшувати біодоступність периндоприлу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ)). АПФ, або кіназа, представляє собою екзопептидазу, яка дозволяє ангіотензину I перетворюватися у вазоконстриктор ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилататора брадикініну до неактивного гептапептиду. Пригнічення АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II в плазмі крові, що призводить до зростання активності реніну в плазмі (за рахунок пригнічення негативного зворотного зв'язку на вивільнення реніну) і зниження секреції альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, пригнічення АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової систем (і, таким чином, до активації системи простагландину). Цей механізм зумовлює антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ частково відповідає за появу певних небажаних ефектів (наприклад кашлю).

Фармакологічна активність препарату виявляється за рахунок активного метаболіту периндоприлу периндоприлату. Інші метаболіти не виявили *invitro* пригнічення активності АПФ.

Периндоприл активний при всіх ступенях артеріальної гіпертензії (легкої, помірної та тяжкої); знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск у положенні стоячи і лежачи. Він зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень. Як правило, збільшується нирковий кровотік, у той час як швидкість клубочкової фільтрації зазвичай не змінюється.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після прийому разової дози і зберігається щонайменше протягом 24 годин: залишковий ефект становить близько 87 - 100 % від максимального ефекту.

Зниження артеріального тиску відбувається швидко. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця і зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення лікування не призводить до ефекту відміни. Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Підтверджено, що у людини периндоприл виявляє судинорозширювальні властивості. Це поліпшує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення товщини стінки до просвіту судини для малих артерій.

Додаткова терапія тiazидним діуретином призводить до синергії адитивного типу. Комбінування інгібіторів АПФ та тiazидного діуретика також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої лікуванням діуретиками.

Периндоприл зменшує роботу серця шляхом зменшення перед- і постнавантаження.

Дослідження пацієнтів із серцевою недостатністю показало:

- зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;
- зниження системного периферичного опору;
- збільшення серцевого індексу та покращання серцевого викиду

У порівняльних дослідженнях із плацебо та іншими інгібіторами АПФ застосування початкової дози – 2 мг периндоприлу пацієнтам із серцевою недостатністю легкої та середньої тяжкості не призводило до будь-якого достовірного зниження артеріального тиску порівняно з плацебо.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом 1 години. Біодоступність становить від 65 до 70 %. Близько 20 % від загальної кількості абсорбованого периндоприлу перетворюється у периндоприлат, активний метаболіт. Додатково до активного периндоприлату периндоприл утворює 5 метаболітів, які є неактивними. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години. Оскільки прийом їжі сповільнює перетворення периндоприлу в периндоприлат, відповідно зменшуючи біодоступність, периндоприл необхідно приймати перорально 1 раз на добу зранку перед їдою. Відзначається лінійна залежність між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі.

Об'єм розподілу становить приблизно 0,2 л/кг для незв'язаного периндоприлату. Зв'язування периндоприлату з білками крові незначне (зв'язування периндоприлату з ангіотензином менше 30 %), але залежить від концентрації препарату.

Периндоприлат виводиться з сечею і період напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно від 3 до 5 годин. За рахунок поступової дисоціації комплексу периндоприлату з ангіотензином, перетворюючим ензимом, «ефективний» період напіввиведення становить 25 годин, що веде до встановлення рівноважного стану через 4 доби від початку прийому. Після повторного прийому не спостерігається кумуляції периндоприлу.

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Для пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендовано проводити корекцію дози залежно від ступеня недостатності (кліренсу креатиніну). Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у пацієнтів з цирозом печінки: печінковий кліренс вихідної молекули зменшується наполовину. Однак кількість периндоприлату, який утворюється, не зменшується. Тому для таких пацієнтів не потрібно коригувати дозу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг: таблетки білого або майже білого кольору, капсулоподібної форми, без оболонки, з одного боку мають тиснення «D», з іншого – «5» та «8» і риску між ними

таблетки по 8 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглі, двоопуклі, без оболонки, з одного боку мають тиснення «D», з іншого – «5» та «9» і риску між ними

Термін придатності.

2 роки.

Після відкриття алюмінієвого пакету термін придатності становить 60 днів.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Таблетки по 4 мг, по 10 таблеток у блістері. По 3 блістери разом з 1 саше силікагелю пакують у тришаровий алюмінієвий пакет. По 1 пакету у пачці з картону.

Таблетки по 8 мг по 10 таблеток у блістері. По 3 блістери разом з 1 саше силікагелю пакують у тришаровий алюмінієвий пакет. По 1 пакету у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АуробіндоФармаЛімітед (Юніт III)

AurobindoPharma Limited(UnitIII)

Місцезнаходження. Юніт III, Сарвей № 313, БачупаліВіладж, КутубуллапурМандал, РанджаРедіДістрікт (А.Р.), Індія/

Unit III, Survey № 313, BachupallWillage, Quthubullapur Mandal, Ranga Reddy District (A. P.), India.