|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|

|  |
| --- |
|  |

 | Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті төрағасының 201\_ жылғы “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_ бұйрығыменБЕКІТІЛГЕН |

Дәрілік затты медициналық қолдану

жөніндегі нұсқаулық

**ХАРТИЛ®- Д**

**Cаудалық атауы**

Хартил ®-Д

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

**Дәрілік түрі**

2,5 мг/12,5 мг, 5 мг/25 мг таблеткалар

**Құрамы**

2,5 мг/12,5 мг бір таблетканың құрамында

*белсенді заттар:* рамиприл 2,5 мг

 гидрохлоротиазид 12,5 мг,

5 мг/25 мг бір таблетканың құрамында

*белсенді заттар*: рамиприл 5 мг

 гидрохлоротиазид 25 мг,

*қосымша заттар:* лактоза моногидраты, гипромеллоза, кросповидон, микрокристалды целлюлоза, натрий стеарил фумараты.

**Сипаттамасы**

Ақ түсті, сопақша пішінді, екі бетінде сызығы бар, бір бетінде сызығының екі жағында «2.5» және «12.5» ойылып жазылған таблеткалар (2.5/12.5 мг дозалау үшін)

Ақ түсті, сопақша пішінді, екі бетінде сызығы бар, бір бетінде сызығының екі жағында «5» және «25» ойылып жазылған таблеткалар (5/25мг дозалау үшін).

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүрек-қантамыр жүйесі. Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Диуретиктермен біріктірілген ангиотензин-конвертациялайтын фермент (АКФ) тежегіштері. Диуретиктермен біріктірілген рамиприл.

АТХ коды C09BA05

**Фармакологиялық қасиеттері**

***Фармакокинетикасы***

Рамиприл

*Сіңуі*

Рамиприл ішке қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан жылдам сіңеді. Сіңу дәрежесі қабылданған дозаның кемінде 56%-ын құрайды және тамақ ішуге байланысты емес. Ішке қабылдағаннан кейін 2,5 мг рамиприлаттың және 5 мг рамиприлдің белсенді метаболитінің биожетімділігі 45%-ды құрайды. Рамиприлаттың плазмалық концентрациясының шыңына рамиприлді қабылдағаннан кейін 2-4 сағаттан соң жетеді. Рамиприлаттың плазмалық концентрациясының тепе-тең жағдайына рамиприлді емдік дозада қабылдауда шамамен 4-күні жетеді.

*Таралуы*

Қан плазмасының ақуыздарымен байланысуы рамиприл үшін - 73%, рамиприлат үшін -56%.

*Биотрансформациясы*

Рамиприл бір ғана белсенді метаболиті рамиприлатқа толығымен дерлік метаболизденеді, рамиприл және рамиприлат сонымен қатар аздаған мөлшерде глюкуронданады. Рамиприл сондай-ақ рамиприлдің дикетопиперазинді күрделі эфиріне және дикетопиперазин қышқылына айналады.

*Шығарылуы*

Метаболиттерінің шығарылуы, негізінен, бүйрек арқылы жүреді. Рамиприлаттың плазмадағы концентрациясының төмендеуі көп фазалы сипатқа ие. Рамиприлаттың АӨФ-мен берік байланысуына, өзіне тән қанығуына және оның АӨФ-мен баяу диссоциациясына орай, рамиприлат төмен концентрацияларда жартылай ыдырау кезеңі ұзақ болатын ақырғы шығарылу фазасына ие.

Рамиприлді күніне бір дозадан көп рет қабылдағаннан кейін, рамиприлаттың тиімді жартылай шығарылу кезеңі (5-10 мг доза үшін) 13-17 сағатты құрады, ал дозаны 1,25-2,5 мг-ға дейін төмендеткеннен кейін бұл кезең ұзарды. Бұл айырмашылық рамиприлатпен байланысатын ферменттің қанықтырғыш қабілетіне байланысты. Рамиприлдің дозасын бір рет қабылдағаннан кейін, емшек сүтінде рамиприлдің және оның метаболиттерінің болу белгілері анықталмады. Дегенмен, препараттың дозаларын көп рет қабылдау кезінде, емшек сүтіне рамиприлдің әсері анықталмаған болып қалады.

*Пациенттердің ерекше топтары*

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде* рамиприлаттың бүйректік шығарылуы төмендеген, рамиприлаттың бүйректік клиренсі креатинин клиренсіне тура пропорционал. Бұл бүйрек функциясы қалыпты субъектілерге қарағанда, өте баяу төмендейтіндерде, плазмадағы рамиприлат концентрациясының жоғарылауына әкеледі.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде* рамиприлатқа рамиприлдің метаболизмі бауыр эстеразалардың төмендеген белсенділігі себепті созылады. Мұндай пациенттер плазмада рамиприлдің жоғары деңгейлерін көрсетеді, ал бұл пациенттерде рамиприлдің плазмалық деңгейлері жоғарылайды. Мұндай пациенттерде рамиприлат концентрациясының ең жоғары мәндері бауыр функциясы қалыпты пациенттердегілермен бірдей.

*Лактация кезеңі*

10 мг рамиприлді бір рет пероральді қабылдағаннан кейін, қан плазмасында оның концентрациясының жоғарылауы өлшенетін деңгейге жетпеді. Алайда көп реттік дозалардың тиімділігі белгісіз.

Гидрохлоротиазид

*Сіңуі*

Ішке қабылдағаннан кейін 70% гидрохлоротиазид асқазан-ішек жолынан сіңеді. Плазмада ең жоғарғы концентрацияға жететін орташа уақыты –1,5-5 сағат.

*Таралуы*

Қан плазмасының ақуыздарымен байланысуы шамамен 40%.

*Биотрансформациясы*

Гидрохлоротиазид елеусіз мөлшерде бауырда метаболизденеді.

*Шығарылуы*

Гидрохлоротиазид өзгермеген күйде іс жүзінде толығымен (>95%) бүйрек арқылы шығарылады. Ішу арқылы бір рет қабылдаудан кейін 24 сағаттың ішінде 50-70% препарат шығарылады. Гидрохлоротиазидтің T1/2 5-6 сағат.

*Пациенттердің ерекше топтары*

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде* гидрохлоротиазидтің шығарылуы төмендейді. Гидрохлоротиазидтің бүйректік клиренсі креатинин клиренсімен өзара байланысты, бұл оның плазмадағы концентрациясының жоғарылауына әкеледі. Бұл науқастарда гидрохлоротиазид деңгейінің төмендеуі бүйрек функциясы қалыпты науқастарға қарағанда баяуырақ жүреді.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттердегі* гидрохлоротиазидтің фармакокинетикасында бауыр циррозы бар пациенттерде елеулі өзгерістер байқалмайды. Гидрохлоротиазидтің фармакокинетикасы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде зерттелмеген.

Рамиприл және гидрохлоротиазид

Рамиприлді және гидрохлоротиазидті бір мезгілде қабылдау препараттардың әрқайсысының биожетімділігіне ықпал етпейді. Құрамында оның жеке компоненттері бар препараттарға бекітілген біріктірілімнің биологиялық тұрғыда баламалы екені дәлелденген.

***Фармакодинамикасы***

Хартил-Д – құрамына АКФ тежегіші (рамиприл) және тиазидті диуретик (гидрохлоротиазид) кіретін біріктірілген гипертензияға қарсы препарат. Гипертензияға қарсы және диуретикалық әсер береді.

Рамиприл

Рамиприлат, рамиприл ізашар дәрісінің белсенді метаболиті, дипептидилкарбоксипептидаза I ферментін (сондай-ақ ангиотензин-конвертациялаушы фермент (АКФ) аталымымен белгілі, кининаза II) тежейді, ол қан плазмасында және тіндерде ангиотензин I-дің белсенді қантамырларын тарылтқыш зат – ангиотензин II-ге өзгеруін катализдейді, сондай-ақ брадикинин-вазодилататордың ыдырауын туғызады. Ангиотензин II-нің қалыптасуын төмендету және брадикининнің деградациясын тежеу қантамырларының кеңеюіне әкеледі. Ангиотензин II сондай-ақ альдостеронның босатылуын стимуляциялайтындықтан, рамиприлат альдостеронның сөлінісін төмендетеді.

АӨФ тежегішін тағайындаумен монотерапияға орташа жауап деңгейі терісінің түсі басқа пациенттерге қарағанда, артериялық гипертензиясы бар (гипертензиясы бар, әдетте рениннің құрамы төмен пациенттердің популяциясында) қара түсті (афро-кариб) пациенттердің популяциясында төмен болды.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлортиазид тиазидтік диуретиктер тобына жатады. Бұл препараттардың гипотензивтік әсер ету механизмі толық зерттелмеген. Олар дистальді бүйрек өзекшелерінде натрийдің және хлоридтің қайта сіңірілуіне әсер ететіні белгілі. Натрий мен хлорид иондарының несеппен шығарылуының артуы диурездің жоғарылауымен қатар жүреді (судың осмостық байланысуы нәтижесінде). Калийдің және магнийдің шығарылуы жоғарылайды, ал несеп қышқылыныкі – төмендейді. Гидрохлоротиазидтің диурезге қарсы әсерінің ықтимал механизмдері болуы мүмкін: натрий теңгерімінің өзгеруі, жасушадан тыс су және плазма көлемінің азаюы, бүйрек тамырларындағы кедергінің өзгеруі және норадреналин мен ангиотезин II-ге жауаптың төмендеуі.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

Рамиприл

Рамиприлді қабылдау жүректің жиырылу жиілігінің (ЖЖЖ) компенсаторлық ұлғаюынсыз, жатқан және тұрған жағдайда артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі. Рамиприл бүйрек қанағымында және шумақтық сүзіліс жылдамдығында іс жүзінде өзгерістерді туғызбай, жалпы шеткері қантамырлары кедергісін (ЖШҚК) едәуір төмендетеді.

Рамиприлді ішке бір рет қабылдағаннан кейін, оның гипертензияға қарсы әсері 1-2 сағат шегінде байқалады, 3-6 сағаттан соң ең жоғары шегіне жетеді және 24 сағат бойы созылады.

Рамиприлді күнде қабылдаған кезде, оның гипертензияға қарсы әсері 3-4 апта ішінде біртіндеп ұлғаяды. Бұл әсер 2 жыл ішінде ұзақ емдеу кезінде сақталатыны көрсетілген.

Рамиприлді кенеттен тоқтату артериялық қысымның жылдам жоғарылауымен қатар жүрмейді.

Гидрохлоротиазид

Диуретикалық әсері қабылдаудан кейін шамамен 2 сағаттан соң басталады, ең жоғарғысына шамамен 4 сағатта жетеді және 6-12 сағат бойы жалғасады. Гипотензивтік әсеріне 3-4 күн емдегенде жетеді және препаратты қабылдау аяқталғаннан кейін 1 апта бойы жалғасады.

Гидрохлоротиазидтің гипотензивтік әсері сүзілу фракциясының, бүйректің тамырлық кедергісінің және плазмадағы ренин белсенділігінің аздап жоғарылауымен қатар жүреді.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы бойынша клиникалық зерттеулердің мәліметтері.

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) және VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) екі зерттеуінде АРБ-мен АӨФт препараттарын біріктіру пайдасын зерделеді. ONTARGET зерттеуінде анамнезінде жүрек-қантамыр немесе цереброваскулярлық аурулары бар пациенттер немесе анықталған мүшелік зақымданумен 2 типті диабеті бар пациенттер қосылған. VA NEPHRON-D зерттеуінде 2 типті диабетпен және диабеттік нефропатиямен пациенттер қосылған.

Мұндай зерттеулерде бүйрек, жүрек-қантамырлар жүйесі немесе өлім жағдайы тарапынан клиникалық нәтиже тұрғысынан қандай да болсын сенімді басымдылықтар анықталмады. Дегенмен, АӨФт және АРБ біріктірілімі гиперкалиемия қаупінің жоғарылауымен, бүйрек функциясының жедел бұзылуымен және/немесе монотерапиямен салыстырғанда, гипотензиямен байланыстырылған.

Себебі, АӨФт және АРБ препараттарының фармакодинамикалық бейіні ұқсас, бұл нәтижелер сондай-ақ АӨФ басқа тежегіштеріне және АРБ-ға да қатысты.

Сөйтіп АӨФт және АРБ препараттарын диабеттік нефропатиясы бар пациенттерге біріктіріп қолдануға болмайды.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) зерттеуінде бүйректің созылмалы ауруымен 2-типті диабетпен, жүрек-қантамыры ауруларымен немесе аурулардың екі типімен пациенттерде АӨФт-мен немесе АРБ-мен стандартты емге алискиренді қосу пайдасын зерделеді. Зерттеу жағымсыз әсерлер қаупінің жоғарылауы салдарынан мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантамырлары себептерінен немесе инсульттен өлім жағдайы плацебо тобына қарағанда, алискирен қабылдайтын топта жиі байқалды. Ұқсас жағдай, жағымсыз әсерлер және неғұрлым елеулі күрделі жағымсыз әсерлер (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) плацебо тобына қарағанда, алискирен қабылдайтын топта жиі орын алды.

Рамиприлді және гидрохлоротиазидті бірге қолдану

Клиникалық зерттеулерде аталған препараттардың біріктірілімі оларды монотерапия ретінде қолданумен салыстырғанда артериялық қысымды көбірек дәрежеде төмендетті. Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің блокадасы салдарынан, рамиприлдің гидрохлоротиазидпен біріктірілімі гидрохлоротиазид түрткі болатын калий жоғалтуды азайтуы мүмкін деп болжанады. АӨФт тиазидтік диуретиктермен біріктіру синергиялық әсерге әкеледі, сондай-ақ бір ғана диуретикті қолданудан туындайтын гипокалиемия қаупін азайтады.

**Қолданылуы**

- рамиприл немесе гидрохлоротиазидті монотерапия ретінде қолданғанда артериялық қысым талапқа сай бақыланбаған пациенттерде артериялық гипертензияны емдеу

**Қолданылу тәсілі және дозалары**

Таблеткалар ішке қабылдауға арналған.

Препаратты тәулігіне күн сайын, әрдайым тәуліктің бір мезгілінде, дұрысы таңертең қабылдау ұсынылады. Таблеткаларды тамақ ішуге байланыссыз, сұйықтың көп мөлшерімен іше отырып, сызығымен сындырып, бірдей екі дозаға бөлуге болады. Таблеткаларды ұсақтауға және шайнауға болмайды. Препарат дозасын және емнің ұзақтығын жекелей анықтайды. Артериялық гипертензияны емдеуді бекітілген біріктірілімді қабылдаудан бастауға болмайды. Хартил-Д препаратымен емді бастамас бұрын жеке компоненттерінің сәйкес дозасын анықтап алу керек.

Бастапқы ұсынылатын дозасы – 2,5 мг/12,5 мг таблеткалар. Қажет болса дозаны артериялық қысымның көзделген мәндеріне жеткенге дейін біртіндеп арттыруға болады. Ең жоғарғы тәуліктік доза: рамиприл монокомпоненті үшін – 10 мг және гидрохлоротиазид монокомпоненті үшін – 25 мг.

*Пациенттердің ерекше топтары*

*Егде жастағы пациенттерді* емдеуді неғұрлым төмен дозалардан бастау керек, ал дозаларды арттыруды баяуырақ жүргізген жөн, өйткені жағымсыз әсерлердің даму ықтималдығы, әсіресе егде және әлсіреген пациенттерде зор.

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге*

Хартил-Д бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар (КК 30 мл/мин аз) пациенттерге қолдануға болмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге Хартил-Д дозасын төмендету қажеттігі туындауы мүмкін. КК 30-60 мл/мин болатын пациенттерге әуелі рамиприлді монотерапия ретінде, және осыдан кейін ғана құрамында рамиприлдің және гидрохлоротиазидтің ең төмен дозалары бар біріктірілімді тағайындау керек. Ең жоғарғы тәуліктік доза - 5 мг/25 мг таблеткалар.

*Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерге*

Хартил-Д препаратымен емдеудің бастапқы кезеңінде мұқият медициналық бақылау қажет. Ең жоғарғы тәуліктік доза 2,5 мг рамиприлді және 12,5 мг гидрохлоротиазидті құрайды. Хартил-Д препаратын бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерге қолдануға болмайды.

*Диуретиктерді қабылдайтын пациенттер*

Диуретиктерді қабылдайтын пациенттерді Хартил-Д препаратымен емдеудің бастапқы кезеңінде гипотония дамуы мүмкін, сондықтан емдеудің бас кезінде сақтық таныту керек. Хартил-Д препаратымен емдеуді бастағанға дейін диуретиктің дозасын азайту немесе оны тоқтату мүмкіндігін ойластыру керек.

Егер диуретикті тоқтату мүмкін болмаса, емдеуді рамиприлдің ең төмен дозасымен (1,25 мг/тәулік) еркін біріктірілімде бастау ұсынылады. Осыдан кейін құрамында 2,5 мг рамиприл / 12,5 мг гидрохлоротиазид бар біріктірілген препаратқа көшкен жөн.

*Ангионевроздық ісіну*

Препаратты сакубутрилмен/вальсартанмен бір мезгілде қолданған кезде ангионевроздық ісінудің даму мүмкіндігіне байланысты, сакубутрил/вальсартан тоқтатылғаннан кейін Хартил-Д препаратын, кем дегенде, 36 сағат бойы тағайындамау керек.

*18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер*

Қауіпсіздік және тиімділік бойынша деректердің мөлшері жеткіліксіз болғандықтан, балаларға және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге Хартилді қолдану ұсынылмайды.

**Жағымсыз әсерлері**

Жағымсыз әсерлер жиілігінің төменде пайдаланылған параметрлері былай анықталған: өте жиі (≥1/10); жиі (≥1/100 – <1/10); жиі емес (≥1/1000 – <1/100); сирек (≥1/10 000 – <1/1000); өте сирек ( ≥1/10 000); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес).

Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса):

*жиілігі белгісіз*: меланомалық емес тері обыры (базальді-жасушалы карцинома және жалпақ жасушалы тері карциномасы)

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар:

*жиі емес:* лейкопения, эритроциттер санының азаюы, гемоглобин концентрациясының төмендеуі, гемолиздік анемия, тромбоцитопения

*жиілігі белгісіз*: сүйек кемігі функциясының жеткіліксіздігі, нейтропения (агранулоцитозды қоса), панцитопения, эозинофилия, сусызданудан туындаған гемоконцентрация

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

*жиілігі белгісіз:* рамиприлмен байланысты анафилаксия және анафилактоидты реакциялар, және гидрохлоротиазидпен байланысты анафилаксия, ядроға қарсы антиденелер титрінің жоғарылауы

Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар

*жиілігі белгісіз:* антидиуретикалық гормон сөлінісінің талапқа сай болмау синдромы

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар

*жиі:* гидрохлоротиазидпен байланысты әсерлер (қант диабетінің талапқа сай бақыланбауы, глюкоза көтерімділігінің нашарлауы, қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауы, несеп қышқылы деңгейінің жоғарылауы, подаграның нашарлауы, холестериннің және/немесе триглицеридтердің жоғарылауы)

*жиі емес:* анорексия, тәбеттің азаюы, гипокалиемия, шөлдеу (гидрохлоротиазидпен байланысты)

*өте сирек:* рамиприлмен байланысты гиперкалиемия

*жиілігі белгісіз:* гипонатриемия, глюкозурия, метаболизмдік алкалоз, гипохлоридемия, гипомагнезиемия, гиперкальциемия, дегидрация (гидрохлоротиазидпен байланысты)

Психиканың бұзылулары

*жиі емес:* депрессивті көңіл күй, апатия, үрейлену жай-күйі, ашушаңдық, ұйқының бұзылуы, ұйқышылдықты қоса

*жиілігі белгісіз:* сананың шатасуы, мазасыз қозғалыс, зейін қоюдың бұзылуы

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

*жиі:* бас ауыруы, бас айналуы

*жиі емес:* вертиго, парестезиялар, тремор, тепе-теңдіктің бұзылуы, күйдіру сезімі, дәм сезудің бұзылуы немесе болмауы

*жиілігі белгісіз:* ми ишемиясы, ишемиялық инсультті және транзиторлы ишемиялық шабуылды қоса, психомоторлық функцияның бұзылуы, иіс сезудің бұзылуы

Көру ағзасы тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* көрудің бұзылуы, анық көрмеуді қоса, конъюнктивит

*жиілігі белгісіз:* ксантопсия, көз жасы сұйықтығы бөлінуінің азаюы, салдарлы жедел жабықбұрышты глаукома және/немесе жедел миопия (гидрохлоротиазидпен байланысты)

Есту ағзасы тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* құлақтағы шуыл

*жиілігі белгісіз:* естудің бұзылуы

Жүрек тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* миокард ишемиясы, стенокардияны қоса, тахикардия, аритмия, жүректің қатты соғуын сезіну, шеткері ісінулер

*жиілігі белгісіз:* миокард инфарктісі

Тамырлар тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* гипотензия, артериялық қысымның ортостаздық төмендеуі, синкопалар, қан кернеулері

*жиілігі белгісіз:* ауыр сусызданумен байланысты тромбоздар, тамырлар стенозы, гипоперфузия, Рейно ауруы, васкулит

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар

*часто:* өнімсіз, тітіркендіргіш жөтел, бронхит

*жиі емес:* синусит, ентігу, мұрын бітелуі

*жиілігі белгісіз:* бронх түйілуі, демікпенің нашарлауын қоса, альвеолит, гидрохлоротиазидтен туындаған аллергиялық, кардиогенді емес өкпе ісінуі

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* асқазан-ішек жолының қабынуы, асқорытудың бұзылуы, іштегі жайсыздық, диспепсия, гастрит, жүрек айнуы, іш қату

*өте сирек:* құсу, афтозды стоматит, глоссит, диарея, іштің жоғарғы тұсының ауыруы, ауыздың құрғауы; гидрохлоротиазидпен байланысты гингивит.

*жиілігі белгісіз:* панкреатит (өте сирек жағдайларда АӨФт қабылдаған кезде өліммен аяқталған жағдайлар туралы хабарланды), ұйқы безі ферменттері деңгейінің жоғарылауы, аш ішектің ангионевроздық ісінуі, сиалоаденит (гидрохлоротиазидпен байланысты)

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* холестаздық немесе цитолитикалық гепатит (өте сирек жағдайларда өліммен аяқталған), бауыр ферменттері және/немесе конъюгацияланған билирубин деңгейінің жоғарылауы, калькулезді холецистит (гидрохлоротиазидпен байланысты)

*жиілігі белгісіз:* жедел бауыр жеткіліксіздігі, холестаздық сарғаю, бауырдың гепатоцеллюлярлы зақымданулары

Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* ангионевроздық ісіну: өте сирек жағдайларда ангионевроздық ісіну нәтижесіндегі тыныс жолдарының обструкциясы өліммен қатар жүрді, псориазоформты дерматит, тер бөлінудің күшеюі, тері бөртпесі, әсіресе макулопапулезді, қышыну, шаштың түсуі

*жиілігі белгісіз:* уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема, пемфигус, псориаздың өршуі, эксфолиативті дерматит, жарыққа сезімталдық реакциялары, онихолизис, пемфигоидті немесе лихеноидті экзантема немесе энантема, есекжем, жүйелі қызыл жегі (гидрохлоротиазидпен байланысты)

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіні тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* миалгия

*жиілігі белгісіз:* артралгия, бұлшықет түйілулері, бұлшықет әлсіздігі, қаңқа-бұлшықеттік сіресу, тетания (гидрохлоротиазидпен байланысты)

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* бүйрек функциясының бұзылуы, жедел бауыр жеткіліксіздігі, несеп бөлінудің артуы, қалдық азоттың және сарысулық креатининнің жоғарылауы

*жиілігі белгісіз:* бұрыннан бар протеинурияның нашарлауы, интерстициальді нефрит (гидрохлоротиазидтен туындаған)

Ұрпақ өрбіту ағзалары және сүт безі тарапынан бұзылулар

*жиі емес:* эректильді функцияның өтпелі бұзылуы, белсіздік

*жиілігі белгісіз:* либидоның төмендеуі, гинекомастия

Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі тіндердің жай-күйі

*жиі:* шаршау, астения

*жиі емес:* кеуденің ауыруы, пирексия

Рамиприл + гидрохлоротиазид қауіпсіздік бейініне диурездің жоғарылауымен байланысты гипотензия және/немесе сусыздану симптомдары жатады. АӨФ тежегіштері (рамиприл) тұрақты құрғақ жөтелді тудыруы мүмкін екені, ал гидрохлоротиазид глюкозаның, липидтердің және несеп қышқылының метаболизмін нашарлататыны белгілі. Әсер етуші заттардың екеуі де қан сарысуындағы калий деңгейіне қарама-қарсы әсер көрсетеді. Ауыр жағымсыз әсерлердің арасында ангионевроздық ісінуді, анафилаксиялық реакцияларды, бүйректің немесе бауырдың зақымдануын, панкреатитті, тері тарапынан ауыр реакцияларды, нейтропения/агранулоцитозды атап айтуға болады.

Меланомалық емес тері обыры (МЕТО)

Қолда бар эпидемиологиялық деректер гидрохлоротиазид пен МЕТО арасындағы дозаға тәуелді өзара байланысты көрсетеді*.*

*Жағымсыз реакциялары туралы хабарлау*

Препараттың болжамды жағымсыз реакциялары туралы берілген деректер дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына ұдайы мониторинг жүргізуге мүмкіндік беретін маңызды кезең болып табылады. Медицина қызметкерлері кез келген болжамды жағымсыз реакциялар туралы ақпаратты нұсқаулықтың соңында берілген байланысу деректері, сондай-ақ ақпаратты жинаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлау керек.

**Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- рамиприлге немесе АКФ басқа тежегіштеріне, гидрохлортиазидке және басқа тиазидтік диуретиктерге немесе сульфонамидтің туындыларына, сондай-ақ препараттың кез келген басқа қосымша заттарына жоғары сезімталдық

- анамнезде АКФ тежегіштерін немесе ангиотензин II блокаторларын бұрын қолдануға байланысты тұқым қуалаған немесе идиопатиялық ангионевроздық ісіну

- шұғыл гемодиализ немесе жоғары өткізгіштігімен диализді жарғақшаларды пайдаланумен гемофильтрация

- бүйрек артериясының гемодинамикалық елеулі екі жақты (немесе бір бүйрегімен пациенттерде бір жақты) стенозы

- бүйрек функциясының айқын бұзылулары (гемодиализдегі емес пациенттерде КК 30мл /мин төмен)

- Хартил-Д препаратымен емдеуден кейін нашарлауы мүмкін, электролиттік теңгерімнің клиникалық мәні бар бұзылуы

- бауыр функциясының айқын бұзылулары, бауыр энцефалопатиясы

- артериялық гипотензия немесе гемодинамиканың тұрақсыздығы

- құрамында алискирен бар препараттарды қабылдайтын қант диабеті бар немесе бүйрек функциясының орташа/ауыр бұзылуы бар (КК дене беткейі ауданының 60 мл/мин/1,73м2 төмен) пациенттер

- сакубутрилмен / вальсартанмен бір мезгілде қабылдау. АӨФ тежегіштерін (рамиприл сияқты) сакубутрилді/вальсартанды тоқтатқаннан кейін кем дегенде 36 сағат бойы тағайындамау керек

- жүктіліктің II және III триместрлері және лактация кезеңі

- балаларға және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге (қолдану қауіпсіздігі және тиімділігі бойынша деректердің болмауынан)

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Клиникалық зерттеулер көрсеткендей, АӨФ тежегіштерінің, ангиотензин II рецепторлары блокаторларының немесе алискиреннің біріктірілімі кезінде ренин-ангиотензин-альдостерондық жүйенің (РААЖ) қосарланған блокадасы жағымсыз әсерлердің, мысалы гипертензия, гиперкалиемия және РААЖ әсер ететін бір препаратты қабылдаумен салыстырғанда, бүйрек функциясының бұзылуына (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) жиілеуіне әкеледі.

*Қолдануға болмайтын біріктірілімдер*

Экстракорпоральді емшаралар, олардың барысында қан теріс зарядты беткейлермен жанасады, мысалы диализ немесе қарқынды ағымның кейбір мембраналары (мысалы полиакрилонитрилдік қосылыстардан тұратын мембраналар) көмегімен, гемофильтрация немесе декстран сульфатын пайдаланып, тығыздығы төмен липопротеиндердің аферезі, ауыр анафилактоидты реакциялардың жоғары қаупі салдарынан. Егер мұндай ем қажет болса, онда диализ үшін басқа мембраналарды немесе гипертензияға қарсы дәрілердің өзге класын пайдалануды қарастыру керек.

АӨФ тежегіштерін (рамиприл сияқтылар) сакубутрилмен/вальсартанмен бірге қолдануға болмайды, өйткені неприлизинді (НЕП) және ангиотензин-өзгертуші ферментті (АӨФ) бірге бөгеу ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттыруы мүмкін. АӨФ тежегіштерін сакубутрил/вальсартанның ақырғы дозасынан кейін 36 сағат өтпейінше тағайындауға болмайды. Сакубутрил/вальсартанды АӨФт ақырғы дозасынан кейін 36 сағат өтпейінше тағайындауға болмайды.

*Айрықша сақтықты талап ететін біріктірімдер*

*Гепарин, калий тұзы, калийсақтағыш диуретиктер және сарысулық калийдің деңгейін жоғарылататын басқа да белсенді дәрілер (ангиотензин-II рецепторларының антагонистерін, триметопримді, такролимді, циклоспоринді қоса):* гиперкалиемия дамуы мүмкін. Сарысулық калийдің деңгейі үнемі бақылануы тиіс.

*Гипертензияға қарсы дәрілер (мысалы, диуретиктер) және артериялық қысымды төмендететін басқа да белсенді дәрілер (мысалы, нитраттар, үш циклді антидепрессанттар, ауыруды басатын дәрілер, алкогольді шамадан тыс қабылдау, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин):* гипотензия қаупін көтермелеуі мүмкін.

*Вазопрессорлық симпатомиметиктер және басқа белсенді дәрілер (мысалы, изопротеренол, добутамин, дофамин, эпинефрин)* Хартил-Д препаратының гипертензияға қарсы әсерін әлсіретуге қабілетті: артериялық қысымның жүйелі мониторингі ұсынылады.

Бұдан басқа, вазопрессиннің симпатомиметикалық әсері гидрохлоротиазидтің әсерімен төмендеуі мүмкін.

*Аллопуринол, иммунодепрессанттар, кортикостероидтар, прокаинамид, цитостатиктер және қан көрінісін өзгертуі мүмкін басқа да дәрілер:* гематологиялық реакциялардың жоғары ықтималдығы.

Тиазидтік диуретиктер аллопуринолды қабылдаумен байланысты жоғары сезімталдық реакцияларының даму қаупін арттыруы мүмкін, әсіресе бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде.

*Литий тұзы:* АӨФ тежегіштері литий экскрециясын төмендетуге және оның уытты әсерінің кейін жоғарылауымен, қанда литий концентрациясын тиісінше жоғарылатуға қабілетті. Литийдің сарысулық деңгейіне жүйелі мониторинг талап етіледі.

Рамиприлді / гидрохлоротиазидті литий тұздарымен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

*Инсулинді қоса, диабетке қарсы дәрілер:* гипогликемия болуы мүмкін. Гидрохлоротиазид диабетке қарсы препараттардың тиімділігін нашарлатады. Қан глюкозасы деңгейінің жүйелі мониторингі ұсынылады.

*Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) және ацетилсалицил қышқылы:* Хартил-Д антигипертензиялық әсерінің төмендеуі күтілуде. Бұдан басқа, АӨФ тежегіштерімен және ҚҚСП-мен бір мезгілде емдеу бүйрек дисфункциясы қаупін және сарысулық калий деңгейін жоғарылатуы мүмкін.

*Пероральді антикоагулянттар*: гидрохлоротиазидпен біріктірген кезде бұл препаратардың антикоагулянттық әсері төмендеуі мүмкін.

*Кортикостероидтар, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, қызылмия (көп мөлшерде), іш жүргізетіндер (ұзақ қолданғанда) және калийдің шығарылуын арттыратын немесе қан плазмасында калий деңгейін төмендететін басқа дәрілер*: гипокалиемияның даму қаупі артады.

*Жүрек гликозидтері (оймақгүл препараттары), QT аралығын ұзартатын белгілі препараттар, және аритмияға қарсы препараттар*: электролиттік теңгерім бұзылған кезде (мысалы, гипокалиемияда, гипомагнезиемияда) проаритмиялық уыттылық жоғарылауы немесе антиаритмиялық әсері төмендеуі мүмкін.

*Метилдопа*: гемолиз болуы мүмкін

*Холестирамин немесе басқа энтеральді ионалмастырушы шайырлар*: гидрохлоротиазидтің сіңуі азаюы мүмкін. Сульфонамидтік диуретиктерді ионалмастырушы шайырларды қабылдаудан бір сағат бұрын, немесе оларды қабылдаудан кейін 4-6 сағаттан соң қабылдау керек.

*Кураре типтес миорелаксанттар*: миорелаксанттық әсердің жоғарылауы немесе ұзаруы мүмкін.

*Кальций тұздары және қандағы кальций деңгейін арттыратын препараттар*: мұндай препараттарды гидрохлоротиазидпен біріктірген кезде қан сарысуындағы кальций деңгейі жоғарылауы мүмкін, сондықтан қандағы кальций деңгейін мұқият бақылау қажет.

*Карбамазепин*: аддитивті әсердің нәтижесінде гипонатриемияның даму қаупі жоғарылауы мүмкін.

*Құрамында йод бар контрастылы заттар*: әсіресе құрамында йод бар контрастылы заттардың көп мөлшерін қабылдағанда, диуретиктерден (гидрохлоротиазидті қоса) туындаған сусыздану бүйректердің зақымдану қаупін жоғарылатады.

*Пенициллин*: гидрохлоротиазид бүйректің дистальді өзекшелерімен шығарылады, ол пенициллиннің шығарылуын төмендетеді.

*Хинин*: гидрохлоротиазид хининнің организмнен шығарылуын төмендетеді.

*Гепарин:* қан сарысуындағы калий концентрациясының жоғарылауы мүмкін*.*

*Видаглиптин*: видаглиптин мен АӨФ тежегіштерін бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде ангионевроздық ісіну жиі кездеседі. Емдеуді бастаған кезде сақтық таныту керек.

*Рапамициннің mTOR нысанасының тежегіштері:* Ангионевроздық ісіну даму қаупі сүтқоректілерде рапамицин нысанасының тежегіштері препараттарымен (mTOR) (тенсиролимус, эверолимус, сиролимус) бірге ем қабылдайтын пациенттерде жоғарылайды.

Емнің басында сақтық шараларын сақтау керек.

*Рацекадотрил*: АӨФ тежегіштерін және бейтарап пептидаза (НЕП, неприлизин) тежегіштерін, мысалы рацекадотрилді бірге қолдану кезінде ангионевроздық ісіну даму қаупі жоғарылау мүмкіндігі туралы хабарлар бар.

**Айрықша нұсқаулар**

*Пациенттердің айрықша топтары*

***Жүктілік***

Жүктілік кезеңінде АӨФ тежегіштерімен немесе ангиотензин рецепторларының блокаторларымен (АРБ) емдеуді бастамау керек. Егер АӨФ тежегіштерін немесе АРБ қолданып емдеудің аса қажеттілігі болмаса, онда жүктілікті жоспарлаған пациент әйелдерге емдік режимді жүктілік кезіндегі қауіпсіздік бейіні жеткілікті зерттелген баламалы гипертензияға қарсы дәріге ауыстыру керек. Жүктілік расталған жағдайда АӨФ тежегіштерімен немесе АРБ емдеу дереу тоқтатылуы және, қажет болса, баламалы ем басталуы тиіс.

***Гипотензияның жоғары қаупі бар пациенттер***

*Ренин-ангиотензин-альдостеронды жүйенің белсенділігі өте жоғары пациенттер*

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің белсенділігі жоғары пациенттер АӨФ тежеу салдарынан, әсіресе АӨФ тежегіштерін пайдалану жағдайларында немесе алғаш рет немесе дозаны бірінші жоғарылату кезінде диуретикті бірге қолдану жағдайларында, артериялық қысымның жедел төмендеу және бүйрек функциясының төмендеу қаупін сезінеді.

Артериялық қысым деңгейін бақылаумен медициналық қадағалауды талап ететін ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің елеулі белсенділенуі келесі пациенттерде күтілетін болуы тиіс:

- ауыр гипертензиямен;

- декомпенсацияланған іркілген жүрек жеткіліксіздігімен;

- сол жақ қарыншаның енгізу/шығару гемодинамикалық елеулі обструкциясымен (яғни аорталық немесе митральді клапан стенозы);

- функциясы сақталған бір бүйректің бүйректік артериясының біржақты стенозымен;

- су-электролиттік теңгерімнің бұрыннан бар (немесе мүмкін) бұзылыстарымен (несеп жүргізетін дәрілерді қабылдайтын пациенттерді қоса);

- бауыр циррозымен және/немесе асцитпен;

- ауқымды оперативтік араласымдарға ұшыраған немесе анестезия барысында гипотензиялық әсері бар препараттарды қабылдайтын пациенттерде.

Ем басталарға дейін дегидратацияны, гиповолемияны немесе тұз тапшылығын түзету ұсынылады (жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, алайда, мұндай емдік шаралар қан ағымының көлемдік артық жүктемелену қаупін ескерумен таразылануы тиіс).

*Артериялық қысымның жедел түсуі салдарынан дамыған жүрек ишемиясының немесе церебральді ишемияның даму қаупі бар пациенттер*

Емдеуді бастаған кезде мұқият медициналық бақылау қажет.

* *Бастапқы гиперальдостеронизм:* біріктірілген препарат рамиприл + гидрохлоротиазид бастапқы гиперальдостеронизмді емдеу үшін таңдау препараты болып табылмайды. Егер рамиприл + гидрохлоротиазид бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациентке қалайда тағайындалатын болса, қандағы калий деңгейін мұқият бақылау қажет.
* *Препаратты егде пациенттерде қолдану:* («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).
* *Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер:* гидрохлоротиазидті қоса, диуретиктермен емдеуге байланысты электролиттік теңгерімнің бұзылулары бауыр аурулары бар пациенттерде бауыр энцефалопатиясын тудыруы мүмкін.

***Хирургиялық араласым***

Мұндай мүмкіндік болған кезде хирургиялық араласымға бір күн қалғанда

АӨФ тежегіштерін тоқтату ұсынылады.

***Бүйрек функциясының мониторингі***

Бүйрек функциясы дозалауды талапқа сай түзетумен ем басталарға дейін және емдеу барысында, әсіресе бірінші емдеу аптасында бақылануы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер бөлек қадағалауды талап етеді. Бүйрек функциясының бұзылу қаупі болады, атап айтқанда – жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, бүйрек трансплантациясынан кейін немесе гемодинамикалық маңызы бар бүйрек артериясының біржақты стенозын қоса бүйрек тамырларының аурулары болғанда.

***Бүйрек функциясының бұзылуы***

Бүйрек аурулары бар пациенттерде, тиазидтік диуретиктер азотемияны тудыруы мүмкін. Бүйрек функциясының бұзылуы аясында дәрілік заттарды қабылдау жинақталу әсерлеріне әкелуі мүмкін. Ақуыздық емес азоттың артуымен сипатталатын бүйрек жеткіліксіздігінің үдеген жағдайында емнің қажеттілігін мұқият бағалау және диуретиктерді қабылдауды тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

***Электролит алмасуының бұзылуы***

Диуретиктермен ем қабылдайтын кез келген пациентте қан сарысуындағы электролиттер мөлшерін мезгіл-мезгіл анықтап тұру қажет.

Тиазидтік диуретиктерді, оның ішінде гидрохлоротиазидті пайдалану, су-электролит теңгерімінің бұзылуын тудыруы мүмкін (гипокалиемияны, гипонатриемияны және гипохлоремиялық алкалозды). Тиазидтерді қабылдау гипокалиемияның дамуына әкелуі мүмкін болса да, рамиприлді бір мезгілде қабылдаған кезде диуретиктерден туындаған гипокалиемияның айқындық дәрежесінің азаюы мүмкін. Гипокалиемияның даму ықтималдығы бауыр циррозында, диурезі жоғарылаған пациенттерде, электролиттерді ішу арқылы талапқа сай қабылдамағанда, сондай-ақ кортикостероидтармен және АКТГ-мен емдеу аясында жоғарылайды. Қан плазмасындағы калий мөлшерін алғашқы анықтауды емдеу басталғаннан кейін бірінші аптада жүргізу. Гипокалиемия анықталғанда түзету қажет.

Сондай-ақ сұйылту гипонатриемиясы дамуы мүмкін. Натрий деңгейінің төмендеуі бастапқыда симптомсыз болуы мүмкін, сондықтан қандағы натрий мөлшерін мезгіл-мезгіл анықтау қажет. Егде пациенттерде бауыр циррозы болғанда жиі тестілеу қажет.

Тиазидтер магнийдің бүйректік экскрециясын арттыратыны белгілі, бұл қандағы магний деңгейінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

***Гиперкалиемия***

Гиперкалиемия АӨФт, оның ішінде рамиприл гидрохлоротиазид қабылдап жүрген кейбір пациентерде байқалды. Гиперкалиемия дамуының жоғары қаупі бар пациенттер тобына мыналар кіреді: құрамында калий бар препараттарды немесе калий жинақтаушы диуретиктерді және сарысудағы калий деңгейін арттыратын басқа да белсенді заттарды қабылдап жүрген бүйрек жеткіліксіздігі немесе бақыланбайтын қант диабеті бар пациенттер, егде жастағы пациенттер (70 жастан асқан). Сондай-ақ гиперкалиемия сусыздануы бар, жүректің жедел декомпенсациясы немесе метаболизмдік ацидозы бар пациенттерде дамуы мүмкін. Егер жоғарыда атап көрсетілген заттарды бір мезгілде қолдану көрсетілсе, онда сарысудағы калий деңгейіне жүйелі түрде мониторинг жүргізу қажет.

***Гипонатремия***

Антидиуретиктік гормонның қалыптан тыс сөлінісі синдромы (АГҚТСС) және кейіннен білінетін гипонатриемия рамиприлді қабылдап жүрген кейбір пациенттерде байқалады. Егде жастағы адамдарда, сондай-ақ гипонатриемия қаупіне бейім басқа пациенттерде сарысудағы натрий деңгейін жүйелі түрде бақылап отыру ұсынылады.

***Бауыр энцефалопатиясы***

Гидрохлоротиазидті қоса, диуретиктермен емдеумен байланысты электролиттік теңгерімнің бұзылуы, бауыр аурулары бар пациенттерде бауыр энцефалопатиясын туындатуы мүмкін. Бауыр энцефалопатиясы дамыған жағдайда емдеуді дереу тоқтату керек.

***Гиперкальциемия***

Гидрохлоротиазид кальцийдің бүйрек өзекшелеріндегі қайта сіңірілуін стимуляциялайды және гиперкальциемияны тудыруы мүмкін, бұл **қалқанша маңы бездері** функциясын зерттеу нәтижелеріне ықпал етуі мүмкін**.**

***Ангионевроздық ісіну***

Рамиприлді қоса, АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде ангионевроздық ісіну туындауы туралы хабарланды. Ангионевроздық ісіну даму қаупі сүтқоректілерде рапамицин нысанасының тежегіштері препараттарымен (mTOR) (тенсиролимус, эверолимус, сиролимус) немесе вилдаглиптинмен немесе рацекадотрилмен бірге ем қабылдайтын пациенттерде жоғарылайды.

Ангионевроздық ісіну туындаған кезде препаратты тоқтату керек. Жедел емдеуді дереу бастау керек. Пациентті ең аз дегенде 12-24 сағат бойы қадағалау және симптомдар түгелдей жоғалғаннан кейін ғана шығару керек.

АӨФт, соның ішінде Хартил-Д қабылдайтын пациенттерде аш ішектің ангионевроздық ісіну жағдайлары байқалды. Аталған пациенттерді абдоминальді аурулар мазалады (жүрек айнуы және құсу болуы немесе болмауы кезінде). Ангионевроздық ісіну симптомдары АӨФ тежегішін тоқтатқаннан кейін басылды.

***Десенсибилизация кезіндегі анафилаксиялық реакциялар***

Жәндіктердің уларына және өзге аллергендерге анафилаксиялық және анафилактоидты реакциялар ықтималдығы және ауырлығы АӨФ тежеу кезінде жоғарылайды. Хартил-Д уақытша тоқтату десенсибилизация дамуына дейін қарастырылуы тиіс.

***Нейтропения/агранулоцитоз***

Нейтропения, агранулоцитоз және сүйек кемігі қызметін басу сирек байқалды. Лейкоциттер мониторингі ықтимал лейкопенияны анықтау үшін ұсынылған. Бастапқы емдеу фазасында бүйрек функциясының бұзылуы, дәнекерлік тіннің ілеспе аурулары бар (жүйелі қызыл жегі, склеродермия) және сондай-ақ қан көрінісінің өзгеруін туғызуы мүмкін басқа препараттармен ем қабылдайтын барлық пациенттерде неғұрлым жиі мониторинг ұсынылды.

***Жедел миопия және жабықбұрышты глаукома***

Гидрохлоротиазид (сульфонамид) жедел транзиторлы миопия мен жедел жабықбұрышты глаукоманың дамуына әкелетін идиосинкразиялық реакцияны туындатуы мүмкін. Симптомдары көрудің кенеттен бұзылуы, көздің ауыруын қамтиды және препаратты қабылдауды бастағаннан кейін бірнеше сағаттан немесе аптадан соң дамуы мүмкін. Емделмеген жедел жабықбұрышты глаукома көру қабілетін толық жоғалтуға әкелуі мүмкін. Асқынулар дамығанда гидрохлоротиазидті қабылдауды тоқтату ұсынылады. Көзішілік қысымның жоғарылауы хирургиялық араласым жүргізуді қажет етуі мүмкін. Жедел жабықбұрышты глаукома дамуының қауіп факторы анамнездегі сульфонамидтерге немесе пенициллинге аллергия болуы мүмкін.

***Этностық айырмашылықтар***

АӨФ тежегіштері еуропалық нәсілдегі пациенттерге қарағанда, негроид нәсіліндегі пациенттерде ангионевроздық ісінуді жиі туындатады.

Басқа АӨФт тәрізді, рамиприлдің негроид нәсіліндегі пациенттерде артериялық қысымның төмендеуінде тиімділігі төмен, ол гипертензиядан зардап шегетін ренин деңгейі төмен мұндай пациенттерде гипертензияның басымдығына байланысты болуы мүмкін.

***Спортшылардағы допингке қарсы тестер***

Бұл дәрілік препарат құрамына кіретін гидрохлоротиазид допингке қарсы бақылау жүргізгенде оң нәтижелі реакция беруі мүмкін.

***Метаболизмдік және эндокриндік әсерлері***

Тиазидтермен емдеу глюкозаға толеранттылықты азайтуы мүмкін. Қатар жүретін қант диабеті болғанда инсулиннің немесе пероральді гипогликемиялық дәрілердің дозасын таңдау қажет болуы мүмкін. Тиазидтермен емдеу жасырын қант диабетінің білінуіне әкелуі мүмкін.

Холестерин және триглицеридтер деңгейлерінің жоғарылауын тиазидтік диуретиктермен емдеумен байланыстырады.

Кейбір пациенттерде гидрохлоротиазидті қабылдау гиперурикемияны тудыруы немесе подаграсы бар науқастардың жай-күйін нашарлатуы мүмкін.

***Жөтел***

АӨФт емдеу барысында жөтел жағдайлары хабарланған. Жөтелдің сипатты ерекшелігі ұдайы, өнімсіз жөтелу, сондай-ақ емді тоқтатқаннан кейін оның белгілерінің жоғалуы болып табылады. АӨФ тежегіштерінен туындаған жөтел, жөтелдің дифференциалды диагностикасында қарастырылуы тиіс.

***Басқа реакциялар***

Аса жоғары сезімталдық реакциялары анамнезінде аллергиясы немесе бронх демікпесі пациенттерде дамуы мүмкін. Сондай-ақ жүйелі қызыл жегінің нашарлауы немесе белсенділенуі туралы хабарланды.

***Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарланған блокадасы***

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин рецепторларының блокаторларын (АРБ) немесе алискиренді бір мезгілде қолдану гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылыстары (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қаупін жоғарылатады. АӨФт тежегіштерін, АРБ немесе алискиренді пайдаланумен, РААЖ қосарланған блокадасын қолдануға болмайды.

Егер РААЖ қосарланған блокадасы абсолютті қажет болса, емдеу маманның қадағалауымен және бүйрек функциясын, электролиттерді және артериялық қысымды жүйелі бақылаумен жүргізілуі тиіс. Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерге АӨФ тежегіштерін және АРБ бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

***Меланомалық емес тері обыры (МЕТО)***

2 эпидемиологиялық зерттеу деректері негізінде (Дания ұлттық обыр регистрі деректері) гидрохлоротиазидтің жоғары жинақталушы дозаларын қабылдаған кезде МЕТО (базальді-жасушалы карцинома (БЖК) жалпақжасушалы тері карциномасы (ЖТК)) даму қаупінің жоғарылағаны хабарланды. Гидрохортиазидтің фотосенсибилизациялаушы әсері МЕТО дамуының ықтимал механизмі ретінде әрекет етуі мүмкін.

Гидрохлотиазидті қабылдайтын пациенттерге МЕТО даму қаупі туралы, жаңа ошақтардың бар-жоғын білуге тері жабындарын тұрақты тексеру және терідегі кез келген күмәнді өзгерістер туралы дереу хабарлау қажеттілігі туралы ақпарат беру керек. Тері обырының даму қаупін азайту үшін пациенттерге күн сәулесінің әсері және УК-сәуленің әсерін шектеу сияқты ықтимал профилактикалық шаралар туралы, ал әсер еткен жағдайда – тері жабындарын талапқа сай қорғау туралы хабарлаған жөн. Биопсиялық материалды гистологиялық зерттеуді қоса, тері жабындарының күмәнді зақымдануларын қысқа мерзім ішінде тексеру қажет. Бұрын МЕТО бастан өткерген пациенттерде де гидрохлортиазидті қолдануды қайта қарау қажет болуы мүмкін.

***Хартил-Д препараты құрамында лактоза моногидраты бар***

Хартил-Д 2,5/12,5 мг таблеткаларында – 25 мг лактоза әрбір таблеткада; Хартил-Д 5/25 мг – таблеткаларында 50 мг лактоза әрбір таблеткада.

Хартил-Д препаратын сирек тұқым қуалайтын ауруларда, оның ішінде галактозаны көтере алмаушылық, лактаза тапшылығы және глюкоза-галактоза сіңуінің бұзылуында қабылдамау керек.

*Жүктілік*

*АӨФ тежегіштерін (мысалы, рамиприл) жүктіліктің I триместрінде қолдану ұсынылмайды, сондай-ақ жүктіліктің II және III триместрлерінде қолдануға болмайды.*

Жүктіліктің І триместрінде АӨФ тежегіштерін пайдалану кезінде тератогенділік қаупі бойынша эпидемиологиялық деректер жеткілікті болып табылмайды; дегенмен қауіптің кейбір жоғарылауын ескермеу мүмкін емес. Егер ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен емді жалғастыру өмірлік қажетті деп есептелінбесе, жүктілікті жоспарлаған әйелдерді жүктілердегі қауіпсіздік бейіні жақсы зерделенген баламалы гипотензиялық препаратқа көшіреді. Жүктілікті анықтаған кезде, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін дереу тоқтату және қажет болса, баламалы емді тағайындау керек.

Жүктіліктің ІІ және ІІІ триместрлері кезінде АӨФ/АРБ ІІ тежегіштерімен емдеуде шаранада (бүйрек дисфункциясы, су аздық, бас сүйегі сүйектенуінің кідіртілуі) және жаңа туған нәрестелерде (бүйрек жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) уытты әсер жағдайлары туындаған. Егер АӨФ тежегіштерін қабылдау жүктіліктің ІІ триместрінде немесе неғұрлым кеш мерзімдерде жүргізілсе, бүйректің және бас сүйектің ультрадыбыстық зерттемелері ұсынылады. Анасы АӨФ тежегіштерін қабылдаған, жаңа туған нәрестелерде гипотензия бар-жоғын мұқият бақылау керек. Гидрохлоротиазидті жүктіліктің III триместрі кезінде ұзақ уақыт қабылдау шарананың және плацентаның ишемиясын және өсудің кідіру қаупін тудыруы мүмкін. Жекелеген жағдайларда босанудан аз уақыт бұрын қабылдау жаңа туған нәрестелерде гипогликемияны және тромбоцитопенияны тудыруы мүмкін. Гидрохлоротиазид плазманың көлемін азайтуы және жатырлық-плаценталық қан ағымын төмендетуі мүмкін.

*Лактация*

Рамиприл + гидрохлоротиазид біріктірілімін емшек емізу кезінде қолдануға болмайды. Рамиприл және гидрохлоротиазид адамның емшек сүтімен бөлініп шығады. Егер анасы рамиприл + гидрохлоротиазид біріктірілімін емдік дозаларда қабылдаса, екі компоненттің де бөліну дәрежесі нәрестенің организміне әсер ету үшін жеткілікті.

Емшек емізу кезінде рамиприлді қолдану бойынша талапқа сай деректер болмағандықтан, лактация кезеңінде препаратты қолдану ұсынылмайды.

Гидрохлоротиазидті қабылдаумен байланысты лактацияның басылуы немесе толық тоқтауы туралы хабарлар бар. Сәбиде сульфонамидтер тобындағы дәрілік препараттарға аса жоғары сезімталдық, гиперкалиемия және ядролық сарғаю байқалуы мүмкін. Екі препараттың да емшек еметін балаларда күрделі жағымсыз әсерлері болуы мүмкін болғандықтан, емшек емізу кезінде Хартил-Д қабылдамау керек, немесе препараты анасы қабылдауы қажет болса емшек емізуді тоқтату мәселесін шешу керек.

Емшек емізу кезінде, әсіресе жаңа туған немесе шала туылған нәрестелер жағдайында қолдану бойынша белгіленген қауіпсіздік бейіні бар баламалы препараттарды қолданған дұрыс.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Препараттың кейбір жағымсыз әсерлері (артериялық гипотензия, бас айналуы) пациентте зейін қоюдың және реакция жылдамдығының төмендеуін туғызуы мүмкін, сөйтіп аталған қабілеттер маңызды жағдайларда (мысалы, автомобильді жүргізу немесе механизмдермен жұмыс кезінде) қауіп төнуі мүмкін. Мұны әсіресе, емнің басында немесе препараттарды алмастыру кезінде ескеру керек. Бірінші дозаны қабылдағаннан немесе келесі дозаны жоғарылатқаннан кейін, бірнеше сағат бойы механизмдерді басқаруға болмайды.

**Артық дозалануы**

*Симптомдары:* АӨФ тежегіштерін артық дозалауға байланысты симптомдар шамадан тыс шеткері вазодилатациямен(айқын гипотензиямен, шокпен), брадикардиямен, су-электролиттік теңгерімнің бұзылуымен және бүйрек жеткіліксіздігімен сипатталуы мүмкін, жүрек ырғағының бұзылуы, сананың бұзылуы (оның ішінде кома), ми функциясының өзгеруімен байланысты құрысулар, парездер және салданған ішек бітелісі. Сезімтал пациенттерде (мысалы, қуықасты безінің гиперплазиясында) гидрохлоротиазидтің артық дозалануы жедел несеп іркілісін тудыруы мүмкін.

*Емі:* пациенттердің жағдайы дәрігердің қатаң бақылауында болуы тиіс, симптоматикалық және демеуші ем. Көмек шаралары, негізінен, алғашқы детоксикацияны (асқазанды шаю, адсорбенттерді қабылдау) және альфа1-адренергиялық агонистерді немесе ангиотензин-II-ні (ангиотензинамидті) енгізу секілді гемодинамикалық көрсеткіштердің тұрақтылығын қалпына келтіру бойынша шараларды қамтиды. Рамиприлат, рамиприлдің белсенді метаболиті, гемодиализбен нашар шығарылады.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

14 таблеткадан поливинилхлорид / полихлоро-3-фторэтилен үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.

2 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

**Сақтау шарттары**

25˚С- ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

Альфамед Фарбил Арцнеймиттель ГмбХ, Гёттинген, Германия

Тел: 49 551 382 300, факс: 49 551 382 470, e-mail: www.allphamed.de

**Тіркеу куәлігінің иесі**

«ЭГИС фармацевтикалық зауыты» ЖАҚ, Венгрия

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):***

«ЭГИС Фармацевтикалық зауыты» ЖАҚ ҚР өкілдігі

050060, Алматы қ-сы, Жароков к-сі 286 Г

тел: + 7 (727) 247 63 33, + 7 (727) 247 63 34, факс: + 7 (727) 247 61 41,

e-mail: egis@egis.kz