

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

05.04.13 № 274

Ресстраційне посвідчення  
№ UA/8156704/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування препарату

**КАПТОПРЕС 12,5-ДАРНИЦЯ**  
(CAPTOPRES 12,5-DARNITSA)

**Склад:**

*діючі речовини:* captopril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить каптоприлу 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактоза моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль картопляний, кислота стеаринова.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Каптоприл і діуретики. Код АТС С09В А01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до каптоприлу, інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду, інших препаратів, похідних сульфонамідів, або до інших компонентів препарату.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку під час лікування іншими інгібіторами АПФ.

Вроджений (ідіопатичний) ангіоневротичний набряк.

Виражені порушення функції нирок (концентрація креатиніну у плазмі крові більше 1,8 мг/100 мл або кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки з прогресуючою азотемією.

Стан після трансплантації нирки.

Анурія.

Стеноз устя аорти та інші обструктивні порушення, що утруднюють викид крові з лівого шлуночка.

Тяжкі порушення функції печінки (прекоматозний стан, печінкова кома).

Первинний гіперальдостеронізм.

Порфірія.

Гіпокаліємія, гіпонатріємія при гіповолемії, гіперкальціємія, подагра.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовують внутрішньо за 1 годину до їди, оскільки за наявності їжі в шлунку всмоктуваність препарату знижується.

Дозу препарату встановлюють індивідуально, залежно від клінічної картини захворювання.

**ОРИГІНАЛ**

Початкова доза може становити  $\frac{1}{2}$  таблетки (25 мг каптоприлу та 6,25 мг гідрохлоротіазиду) 1 раз на добу.

Надалі при необхідності підтримуючу дозу можна збільшити до 1 таблетки (50 мг каптоприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду) 1 раз на добу.

Максимальний терапевтичний ефект настає через 6-8 тижнів після початку лікування. Коректування дози слід проводити із 6-тижневими інтервалами, якщо клінічні прояви не потребують більш швидкої зміни дозування. При недостатньому зниженні артеріального тиску в схему лікування можна включити додатково каптоприл і гідрохлоротіазид у вигляді монопрепаратів. При цьому добова доза каптоприлу не повинна перевищувати 150 мг, гідрохлоротіазиду — 50 мг.

*Хворі з порушенням функції нирок.*

Оскільки каптоприл і гідрохлоротіазид виводяться з організму переважно нирками, то при порушенні їх функції рівень препаратів може зростати. Рекомендується зниження дози препарату: при кліренсі креатиніну від 30 до 80 мл/хв початкова доза становить  $\frac{1}{2}$  таблетки (25 мг каптоприлу та 6,25 мг гідрохлоротіазиду) 1 раз на добу вранці.

### ***Побічні реакції.***

#### ***Каптоприл.***

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* еозинофілія, панцитопенія (особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок), тромбоцитопенія, анемія (включаючи апластичну та гемолітичну), лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* анорексія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, ацидоз.

*Психічні порушення:* порушення сну, сплутаність свідомості, депресія.

*Неврологічні порушення:* головний біль, сонливість, порушення смаку, запаморочення, парестезії, порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт і синкопе).

*З боку органів зору:* нечіткість зору.

*Кардіальні порушення:* тахікардія або тахіаритмія, стенокардія, прискорене серцебиття, кардіогенний шок, зупинка серця.

*Судинні порушення:* артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, припливи, блідість.

*З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння:* сухий, подразливий (непродуктивний) кашель, диспное, бронхоспазм, риніт, ларингіт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, біль за грудниною.

*Порушення травного тракту:* сухість у роті, нудота, блювання, дискомфорт у епігастрії, абдомінальний біль, діарея, запор, стоматит/афтозні виразки, глосит, пептична виразка, панкреатит.

*Порушення гепатобіліарної системи:* порушення печінкової функції та холестази (включаючи жовтяницю), гепатит (включаючи некроз), підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія.

*З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж з висипом або без висипу, висипання, алопеція, ангіоневротичний набряк обличчя, повік, язика, інтерстиціальний ангіоневротичний набряк, периферичні набряки, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, фоточутливість, еритродерма, пемфігоїдні реакції, ексfolіативний дерматит, аутоімунні захворювання, гарячка.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* міалгія, артралгія.

*З боку сечовидільної системи:* порушення ниркової функції (включаючи ниркову недостатність), протеїнурія, поліурія, олігурія, підвищена частота сечовипускання, нефротичний синдром.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення:* стомлюваність, лімфаденопатія.

*Лабораторні показники:* збільшення вмісту BUN, креатиніну сироватки крові, зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, підвищення ШОЕ, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

### Гідрохлоротіазид.

*Інфекції та інвазії:* сіаладеніт.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, порушення діяльності кісткового мозку.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* анорексія, гіперглікемія, глюкозурія, зниження толерантності до глюкози, що може спровокувати маніфестацію латентного цукрового діабету; гіперурикемія, що може провокувати напади подагри у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення електролітного балансу, зокрема гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію та кому; ацидоз; гіпокаліємія; гіпонатріємія; гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівня холестерину та тригліцеридів.

*Психічні порушення:* занепокоєння, нервозність, депресія, зміни настрою, порушення сну, дезорієнтація, сплутаність свідомості.

*Неврологічні порушення:* головний біль, сонливість, судоми, парестезії, вертиго, запаморочення.

*З боку органів зору:* ксантопсія, минуча нечіткість зору.

*Кардіальні порушення:* постуральна артеріальна гіпотензія, серцева аритмія.

*Судинні порушення:* некротичний васкуліт (васкуліт, шкірний васкуліт).

*З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння:* респіраторні порушення (включаючи пневмоніт і набряк легенів).

*Порушення травного тракту:* втрата апетиту, відчуття спраги, сухість у роті, нудота, блювання, подразнення шлунка, діарея, запор, панкреатит.

*Порушення гепатобіліарної системи:* жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), холецистит.

*З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:* реакції фоточутливості, висипання, екзема, пурпура, вовчакоподібний синдром, реактивація шкірного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, анафілактичний шок, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* біль у м'язах, м'язовий спазм.

*З боку сечовидільної системи:* порушення ниркової функції, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

*Загальні порушення:* гарячка, слабкість.

### ***Передозування.***

#### Каптоприл.

*Симптоми:* різке зниження артеріального тиску, тахікардія, головний біль, відсутність апетиту, порушення смакових відчуттів, шкірні алергічні реакції, нейтропенія. У тяжких випадках можливі судоми, парези, шок, ступор, порушення ритму серця, брадикардія, ниркова недостатність, електролітний дисбаланс. При появі цих симптомів слід негайно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря.

*Лікування:* симптоматична терапія, спрямована на нормалізацію артеріального тиску та усунення інших симптомів.

#### Гідрохлоротіазид.

*Симптоми:* слабкість, нудота, блювання, понос. Ці явища швидко зникають при зменшенні дози або відміні препарату. У деяких випадках при прийомі високих доз препарату повідомлялося про можливість виникнення таких симптомів: тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, запаморочення, сплутаність свідомості, розлади свідомості, спазми м'язів, парестезії, виснаження, поліурія, олігурія, анурія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищення рівня азоту сечовини в крові (у хворих із нирковою недостатністю). Тяжкими проявами передозування можуть бути тяжкі порушення водно-електролітного балансу та розвиток коматозного стану як результат безпосередньої патологічної дії гідрохлоротіазиду на центральну нервову систему.

*Лікування.* Для виведення препарату зі шлунка рекомендується викликати блювання; промивання шлунка, застосування сорбентів. У разі виникнення тяжких проявів

передозування хворий підлягає негайній госпіталізації у спеціалізований лікувальний заклад для проведення інтенсивних детоксикаційних заходів (гемодіаліз), а також усунення водно-електролітних порушень, нормалізації функції серцево-судинної, дихальної та центральної нервової систем, відновлення функції нирок. Специфічного антидоту немає.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат не слід застосовувати під час вагітності та у період годування груддю.

### ***Діти.***

Даних про застосування препарату дітям немає.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком лікування препаратом слід зменшити або повністю припинити прийом діуретиків.

Під час застосування препарату слід періодично визначати рівень електролітів (зокрема калію), вміст сечовини та креатиніну у плазмі крові, картину периферичної крові.

Під час застосування препарату показана дієта з низьким вмістом натрію.

Під час застосування препарату не рекомендується вживати алкогольні напої.

Пацієнтам з порушенням водно-електролітного балансу (внаслідок інтенсивної сечогінної терапії, діареї, блювання, дієти зі знизеним вмістом натрію) та пацієнтам на гемодіалізі, препарат застосовувати з обережністю, оскільки можливий розвиток артеріальної гіпотензії. Перед застосуванням препарату слід провести корекцію водно-електролітного балансу.

Препарат слід застосовувати з обережністю хворим з вираженими порушеннями серцевої діяльності, пацієнтам літнього віку (понад 65 років). Призначення препарату цій категорії пацієнтів можливе тільки в умовах ретельного контролю артеріального тиску, функції нирок, стану водно-електролітного обміну.

### **Особливості застосування, пов'язані з наявністю у складі препарату гідрохлоротіазиду.**

Препарат застосовувати з обережністю при порушенні функції печінки або при прогресуючих захворюваннях печінки, оскільки тіазидні діуретики можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу, що може призвести до швидкого розвитку печінкової коми. Призначення препарату цій категорії пацієнтів можливе тільки в умовах ретельного контролю артеріального тиску, функції нирок, стану водно-електролітного обміну.

Препарат слід застосовувати з обережністю при порушенні функції нирок, оскільки тіазидні діуретики можуть спричинити азотемію. Також можлива кумуляція препарату. При прогресуванні захворювань нирок, що характеризуються підвищенням рівня залишкового азоту крові, слід ретельно оцінити доцільність продовження терапії та у разі необхідності припинити лікування.

Гіпотензивна дія гідрохлоротіазиду може посилюватися після симпатектомії.

У пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, можливе загострення подагри через підвищення концентрації сечової кислоти, клінічне виявлення прихованої форми цукрового діабету, загострення системного червоного вовчака.

Під час лікування тіазидними діуретиками повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості. Якщо під час застосування препарату виникають реакції фоточутливості, то препарат рекомендується відмінити. Якщо лікар вважає за необхідне повторне призначення діуретика, рекомендується захистити ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів або штучного УФ-опромінення.

Гідрохлоротіазид може спричинити водно-електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз). Симптоми: сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та шлунково-кишкові розлади, такі як нудота і блювання. Хоча одночасне застосування з каптоприлом зменшує ризик розвитку гіпокаліємії, спричиненої гідрохлоротіазидом, до групи високого ризику розвитку гіпокаліємії належать

пацієнти з цирозом печінки, підвищеним діурезом, недостатнім пероральним заміщенням втрати електролітів, а також особи, які отримують терапію глюкокортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном. У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія, зазвичай помірної і такої, що не вимагає лікування.

Гідрохлоротіазид може спричинити гіперкальціємію. Тому перед проведенням аналізів щодо визначення функції паращитовидних залоз застосування препарату слід припинити.

Гідрохлоротіазид може підвищувати рівні холестерину і тригліцеридів, знижувати в крові вміст магнію та тиреоглобулінів, що зв'язують йод (без ознак порушень функції щитовидної залози).

Гідрохлоротіазид може стати причиною позитивного тесту на допінг.

Особливості застосування, пов'язані з наявністю у складі препарату каптоприлу.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 40 мл/хв). Початкові дози каптоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну, а в подальшому залежно від реакції пацієнта на лікування. Слід регулярно проводити контроль показників функції нирок (на початку і періодично під час лікування): визначити рівень калію та креатиніну у плазмі крові.

Препарат необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з неускладненою артеріальною гіпертензією, оскільки в окремих випадках можливий розвиток симптоматичної артеріальної гіпотензії. Ймовірність її розвитку зростає у пацієнтів із порушенням водно-електролітного балансу (внаслідок інтенсивної сечогінної терапії, діареї, блювання, дієти зі знизеним вмістом натрію) та пацієнтів на гемодіалізі. Також симптоматична гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із серцевою недостатністю. Лікування таких хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, низькими дозами, при цьому ретельно підбирати дози. Це також стосується і пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюванням судин мозку, у яких значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу (інсульту).

Необхідно уникати прийому каптоприлу у разі розвитку кардіогенного шоку і при значних гемодинамічних порушеннях.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з реноваскулярною гіпертензією, оскільки при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, низькими дозами, при цьому ретельно підбирати дози.

Препарат застосовують з обережністю хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, та регулярно проводити контроль рівня глюкози в крові, особливо протягом першого місяця лікування.

Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ пов'язаний із синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу печінки та (іноді) призводить до летального наслідку. Механізм цього синдрому не визначений. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ і у яких розвинулась жовтяниця або помітне підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібіторів АПФ і звернутися до лікаря.

У пацієнтів, особливо які приймають відносно високі дози каптоприлу (більше 150 мг/доба) або з порушенням функції нирок, можливий розвиток протеїнурії. Вміст білка в сечі більше 1 г на добу було зареєстровано приблизно у 0,7 % пацієнтів, які отримували каптоприл. Нефротичний синдром діагностовано у 20 % пацієнтів з протеїнурією. У більшості випадків протеїнурія зникла протягом 6 місяців після відміни препарату. Параметри функції нирок, такі як рівень азоту сечовини та креатиніну, змінювались рідко. У хворих із порушенням функції нирок слід визначити вміст білка в сечі до лікування і періодично контролювати під час терапії препаратом.

Повідомлялося про випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок при відсутності інших факторів нейтропенія спостерігається рідко. Вкрай обережно препарат слід призначати хворим з колагенозами, пацієнтам, які проходять курс лікування імунодепресантами, приймають алопуринол або прокаїнамід, а також при поєднанні цих

станів, особливо на тлі наявного порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які не завжди піддаються інтенсивній терапії антибіотиками. При застосуванні препарату у таких пацієнтів слід проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові та їх диференціальний підрахунок (до лікування, кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців терапії і періодично у подальшому) і попередити хворого про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції (підвищення температури, збільшення лімфатичних вузлів, біль у горлі). При виникненні нейтропенії (кількість нейтрофілів  $< 1000/\text{мм}^3$ ) застосування препарату слід припинити. Після припинення терапії у більшості хворих кількість нейтрофілів швидко повертається до нормального рівня.

У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у тому числі каптоприл, спостерігається підвищення рівня калію в сироватці крові. До групи ризику розвитку гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, особи, які приймають калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм, а також пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що підвищують рівень калію в сироватці крові. Якщо прийом вищезазначених препаратів на тлі лікування інгібіторами АПФ необхідний, слід регулярно проводити контроль рівня калію в сироватці крові.

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і гортані у деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, особливо протягом перших тижнів лікування. В окремих випадках ангіоневротичний набряк може розвинути навіть після тривалого лікування інгібіторами АПФ. Зареєстровано поодинокі летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. У разі розвитку набряку слід негайно припинити прийом каптоприлу та провести відповідне лікування. Пацієнта необхідно госпіталізувати і встановити нагляд протягом принаймні 12-24 годин до повного зникнення симптомів. Для пацієнтів негроїдної раси характерний підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

У пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню або анестезії препаратами, які знижують артеріальний тиск, каптоприл може блокувати підвищення утворення ангіотензину II під впливом компенсаторного викиду реніну. Артеріальну гіпотензію, що виникла у результаті цього механізму, слід скоригувати за допомогою введення додаткового об'єму рідини.

Під час застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів може з'явитися стійкий непродуктивний кашель, що зникає після припинення лікування.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проходження гемодіалізу з використанням високопроточних мембран, можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом заміни діалізних мембран на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивні засоби іншого класу.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення аферезу ЛПНП можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Для препаратів, що містять інгібітори АПФ, можлива перехрестна гіперчутливість.

Застосування інгібіторів АПФ, у тому числі каптоприлу, пацієнтам негроїдної раси є менш ефективним для зниження артеріального тиску, ніж пацієнтам іншої раси, внаслідок переважання низьких фракцій реніну.

Одночасне застосування препарату з літієм не рекомендується через посилення токсичності останнього.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати препарат.

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

При застосуванні препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При одночасному застосуванні препарату з такими лікарськими засобами можливе:

з діуретиками (тіазидні або петльові) – ризик розвитку артеріальної гіпотензії внаслідок дегідратації, спричиненої прийомом високих доз діуретиків. Гіпотензивний ефект можна зменшити шляхом припинення застосування діуретиків, збільшення споживання об'єму рідини та солі, зменшення початкових доз каптоприлу;

з  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів пролонгованої дії та іншими гіпотензивними засобами, органічними нітратами, інгібіторами MAO, снодійними засобами (нітразепам), транквілізаторами (алпразолам) – посилення гіпотензивної дії препарату; комбінацію даних лікарських засобів застосовувати з обережністю;

з етанолмісними препаратами та напоями, барбітуратами, наркотичними засобами, нейролептиками, трициклічними антидепресантами – посилення гіпотензивної дії препарату та ортостатичної гіпотензії;

з симпатоміметиками, естрогенами, метанаміном – послаблення гіпотензивної дії препарату;

з нестероїдними протизапальними засобами – послаблення гіпотензивної дії препарату та зниження функції нирок із збільшенням концентрації калію у плазмі крові; рідко можливий розвиток гострої ниркової недостатності, особливо у хворих із порушенням функції нирок. Комбінацію даних лікарських засобів застосовувати з обережністю. Перед початком лікування слід нормалізувати водно-сольовий обмін, під час лікування проводити періодичний контроль функції нирок. При застосуванні великих доз саліцилатів, гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему;

з препаратами, що підвищують концентрацію калію в сироватці крові (гепарин, циклоспорин, калійзберігаючі діуретики – амilorид, спіронолактон, триамтерен), препаратами та добавками, що містять калій – помітне збільшення концентрації калію в плазмі крові; не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію даних лікарських засобів;

з алопуринолом, прокаїнамідом, імуносупресивними (азатиоприн) та цитостатичними засобами – пригнічення кровотворення;

з діазоксидом – посилення гіперглікемічної, гіперурикемічної, гіпотензивної дії; може бути необхідним періодичний контроль рівня глюкози в крові і концентрації сечової кислоти;

з анестетиками, недеполяризуючими міорелаксантами, препаратами для ініціювання наркозу, (тубокурарину хлорид, галаміну триетіодид) – посилення дії вищевказаних препаратів; може бути необхідним коригування дози та водно-сольового обміну перед проведенням хірургічної операції;

з препаратами літію, солями кальцію – посилення дії вищевказаних препаратів; не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію даних лікарських засобів;

з серцевими глікозидами – підвищення токсичності препаратів дигіталісу (аритмії) на тлі гіпокаліємії, спричиненої гідрохлоротіазидом;

з карбамазепіном – підвищення ризику розвитку гіпонатріємії; може бути необхідним періодичний контроль рівня електролітів;

з амфотерицином В, карбенексолоном, глюкокортикостероїдами, кортикотропіном, стимулюючими проносними засобами – посилення електролітного дисбалансу, зокрема виникнення гіпокаліємії;

з метформіном – метаболічний ацидоз у хворих з порушенням функції нирок;

з метилдопою – в окремих випадках – гемолітична анемія;

з антидіабетичними препаратами, пероральними антикоагулянтами, препаратами для лікування подагри – послаблення дії вищевказаних препаратів; може бути необхідним коригування дози препаратів;

з лікарськими засобами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію у плазмі крові, у тому числі:

- антиаритмічні засоби класу I A (хінідин, гідрохінідин, дизопирамід), класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- нейролептики (тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифтороперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- інші засоби: бепрідил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно –

існує ризик розвитку аритмії типу «пірует» на тлі можливої гіпокаліємії та гіпомагніємії; необхідний періодичний контроль рівня калію в плазмі крові та електрокардіограми;

з пресорними амінами (норадреналін) – слід припинити лікування препаратом за тиждень до початку хірургічної операції;

з антацидами, їжею, холестиполом, холестираміном – зниження всмоктування та зменшення біодоступності препарату;

з пробенецидом – зниження виведення каптоприлу;

з йодовмісними контрастними засобами – збільшення ризику гострої ниркової недостатності, особливо при введенні великих доз, унаслідок дегідратації, спричиненої гідрохлоротіазидом. Перед введенням йоду необхідно нормалізувати рівень рідини в організмі.

Застосування препарату може призвести до позитивного результату при аналізі сечі на ацетон.

Препарат можна застосовувати для лікування гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (кардіологічні дози), тромболітичними засобами,  $\beta$ -адреноблокаторами та/або нітратами.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Каптопрес 12,5-Дарниця – комбінований антигіпертензивний препарат, що містить дозовану комбінацію каптоприлу і гідрохлоротіазиду.

Каптоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Пригнічує утворення ангіотензину II, перешкоджаючи його судинозвужувальній дії і стимулювальному впливу на секрецію альдостерону у надниркових залозах. Знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск, зменшує переднавантаження на міокард, знижує тиск у правому передсерді і малому колі кровообігу.

Гідрохлоротіазид спричинює помірно виражений діуретичний ефект, збільшуючи виведення з організму іонів натрію, хлору, калію і води. Зменшує вміст іонів натрію у судинній стінці, знижуючи її чутливість до вазоконстрикторних впливів і посилюючи тим самим антигіпертензивний ефект каптоприлу.

#### *Фармакокінетика.*

Каптоприл при застосуванні внутрішньо активно абсорбується у травному тракті. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові складає приблизно 1 годину. З білками плазми крові зв'язується 25-30 % каптоприлу. Метаболізується в печінці. Головними метаболітами є каптоприл-цистеїн, дисульфідний димер каптоприлу. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) – приблизно 2-3 години. 95 % каптоприлу виводиться нирками: 50 % у вигляді метаболітів, до 50 % у незміненому стані.

Гідрохлоротіазид при застосуванні внутрішньо абсорбується у травному тракті на 68-78 %. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) становить приблизно 3-4 години. 20-75 % гідрохлоротіазиду виводиться нирками у незміненому стані.

У хворих із нирковою недостатністю виведення препарату сповільнюється.



**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рисою, зі специфічним запахом.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Дата останнього перегляду.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу

УТВЕРЖДЕНО  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
05.04.13 № 274

Регистрационное удостоверение  
№ UA/8156/01/01

**ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению препарата**

**КАПТОПРЕС 12,5-ДАРНИЦА  
(CAPTOPRES 12,5-DARNITSA)**

**Состав:**

*действующие вещества:* captopril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка содержит каптоприла 50 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал картофельный, кислота стеариновая.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Каптоприл и диуретики. Код АТС С09В А01.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Артериальная гипертензия.

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к каптоприлу, другим ингибиторам АПФ, к гидрохлоротиазиду, другим препаратам, производным сульфонида, или к другим компонентам препарата.

Наличие в анамнезе ангионевротического отека во время лечения другими ингибиторами АПФ.

Врожденный (идиопатический) ангионевротический отек.

Выраженные нарушения функции почек (концентрация креатинина в плазме крови более 1,8 мг/100 мл или клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.

Состояние после трансплантации почки.

Анурия.

Стеноз устья аорты и другие обструктивные нарушения, которые затрудняют выброс крови из левого желудочка.

Тяжелые нарушения функции печени (прекоматозное состояние, печеночная кома).

Первичный гиперальдостеронизм.

Порфирия.

Гипокалиемия, гипонатриемия при гиповолемии, гиперкальциемия, подагра.

**Способ применения и дозы.**

Препарат принимать внутрь за 1 час до еды, поскольку поскольку при наличии пищи всасываемость препарата снижается.

**ОРИГИНАЛ**

Дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от клинической картины заболевания.

Начальная доза может составлять  $\frac{1}{2}$  таблетки (25 мг каптоприла и 6,25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки.

В дальнейшем при необходимости поддерживающую дозу можно увеличить до 1 таблетки (50 мг каптоприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки.

Максимальный терапевтический эффект наступает через 6-8 недель после начала лечения. Корректировку дозы следует проводить с 6-недельными интервалами, если клинические проявления не требуют более быстрого изменения дозировки. При недостаточном снижении артериального давления в схему лечения можно включить дополнительно каптоприл и гидрохлоротиазид в виде монопрепаратов. При этом суточная доза каптоприла не должна превышать 150 мг, гидрохлоротиазида – 50 мг.

*Больные с нарушением функции почек.*

Поскольку каптоприл и гидрохлоротиазид выводятся из организма преимущественно почками, то при нарушении их функции уровень препаратов может увеличиваться. Рекомендуется снижение дозы препарата: при клиренсе креатинина от 30 до 80 мл/мин начальная доза составляет  $\frac{1}{2}$  таблетки (25 мг каптоприла и 6,25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки утром.

### ***Побочные реакции.***

#### ***Каптоприл.***

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* эозинофилия, панцитопения (особенно у пациентов с нарушением функции почек), тромбоцитопения, анемия (включая апластическую и гемолитическую), лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

*Нарушения обмена веществ, метаболизма:* анорексия, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз.

*Психические нарушения:* нарушение сна, спутывание сознания, депрессия.

*Неврологические нарушения:* головная боль, сонливость, нарушение вкуса, головокружение, парестезии, нарушения мозгового кровообращения (включая инсульт и синкопе).

*Со стороны органов зрения:* нечеткость зрения.

*Кардиальные нарушения:* тахикардия или тахиаритмия, стенокардия, учащенное сердцебиение, кардиогенный шок, остановка сердца.

*Сосудистые нарушения:* артериальная гипотензия, синдром Рейно, приливы, бледность.

*Со стороны системы дыхания, органов грудной клетки и средостения:* сухой, раздражающий (непродуктивный) кашель, диспноэ, бронхоспазм, ринит, ларингит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, боль за грудиной.

*Нарушения пищеварительного тракта:* сухость во рту, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, абдоминальная боль, диарея, запор, стоматит/афтозные язвы, глоссит, пептическая язва, панкреатит.

*Нарушения гепатобилиарной системы:* нарушения печеночной функции и холестаза (включая желтуху), гепатит (включая некроз), повышение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия.

*Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки:* зуд с сыпью или без сыпи, высыпания, алопеция, ангионевротический отек лица, век, языка, интерстициальный ангионевротический отек, периферические отеки, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фоточувствительность, эритродерма, пемфигоидные реакции, эксфолиативный дерматит, аутоиммунные заболевания, лихорадка.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* миалгия, артралгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушения почечной функции (включая почечную недостаточность), протеинурия, полиурия, олигурия, повышенная частота мочеиспускания, нефротический синдром.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* импотенция, гинекомастия.

*Общие нарушения:* утомляемость, лимфаденопатия.

*Лабораторные показатели:* повышение содержания BUN, креатинина сыворотки крови, снижение уровня гемоглобина, гематокрита, повышение СОЭ, повышение уровня антинуклеарных антител.

Гидрохлоротиазид.

*Инфекции и инвазии:* сиаладенит.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, нарушение деятельности костного мозга.

*Нарушения обмена веществ, метаболизма:* анорексия, гипергликемия, глюкозурия, снижение толерантности к глюкозе, что может спровоцировать манифестацию латентного сахарного диабета; гиперурикемия, что может провоцировать приступы подагры у пациентов с асимптомным течением заболевания; нарушения электролитного баланса, в частности гипохлоремический алкалоз, что может индуцировать печеночную энцефалопатию и кому; ацидоз; гипокалиемия; гипонатриемия; гипомагниемия; гиперкальциемия; повышение уровня холестерина и триглицеридов.

*Психические нарушения:* беспокойство, нервозность, депрессия, изменения настроения, нарушения сна, дезориентация, спутывание сознания.

*Неврологические нарушения:* головная боль, сонливость, судороги, парестезии, вертиго, головокружение.

*Со стороны органов зрения:* ксантопсия, проходящая нечеткость зрения.

*Кардиальные нарушения:* постуральная артериальная гипотензия, сердечная аритмия.

*Сосудистые нарушения:* некротический васкулит (васкулит, кожный васкулит).

*Со стороны системы дыхания, органов грудной клетки и средостения:* респираторные нарушения (включая пневмонит и отек легких).

*Нарушения пищеварительного тракта:* потеря аппетита, ощущение жажды, сухость во рту, тошнота, рвота, раздражение желудка, диарея, запор, панкреатит.

*Нарушения гепатобилиарной системы:* желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), холецистит.

*Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки:* реакции фоточувствительности, высыпания, экзема, пурпура, волчаночноподобный синдром, реактивация кожной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* боль в мышцах, мышечный спазм.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение почечной функции, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

*Общие нарушения:* лихорадка, слабость.

***Передозировка.***

Каптоприл.

*Симптомы:* резкое снижение артериального давления, тахикардия, головная боль, отсутствие аппетита, нарушение вкусовых ощущений, кожные аллергические реакции, нейтропения. В тяжелых случаях возможны судороги, парезы, шок, ступор, нарушение ритма сердца, брадикардия, почечная недостаточность, электролитный дисбаланс. При появлении этих симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

*Лечение:* симптоматическая терапия, направленная на нормализацию артериального давления и устранение других симптомов.

Гидрохлоротиазид.

*Симптомы:* слабость, тошнота, рвота, понос. Эти явления быстро исчезают при уменьшении дозы или отмене препарата. В некоторых случаях при приеме высоких доз препарата сообщалось о возможности возникновения таких симптомов: тахикардия, артериальная гипотензия, шок, головокружение, спутывание сознания, расстройства сознания, спазмы мышц, парестезии, истощение, полиурия, олигурия, анурия,

гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремия, алкалоз, повышение уровня азота мочевины в крови (у больных с почечной недостаточностью). Тяжелыми проявлениями передозировки могут быть тяжелые нарушения водно-электролитного баланса и развитие коматозного состояния как результат непосредственного патологического действия гидрохлоротиазида на центральную нервную систему.

**Лечение.** Для выведения препарата из желудка рекомендуется вызвать рвоту; промывание желудка, применение сорбентов. В случае возникновения тяжелых проявлений передозировки больной подлежит немедленной госпитализации в специализированное лечебное учреждение для проведения интенсивных детоксикационных мероприятий (гемодиализ), а также устранения водно-электролитных нарушений, нормализации функции сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы, восстановления функции почек. Специфического антидота нет.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Препарат не следует применять во время беременности и в период кормления грудью.

#### ***Дети.***

Данных о применении препарата детям нет.

#### ***Особенности применения.***

Перед началом лечения необходимо уменьшить или полностью прекратить прием диуретиков.

Во время применения препарата следует периодически определять уровень электролитов (в частности калия), содержание мочевины и креатинина в плазме крови, картину периферической крови.

Во время применения препарата показана диета с низким содержанием натрия.

Во время применения препарата не рекомендуется употреблять алкогольные напитки.

Пациентам с нарушением водно-электролитного баланса (вследствие интенсивной мочегонной терапии, диареи, рвоты, диеты с пониженным содержанием натрия) и пациентам на гемодиализе, препарат применять с осторожностью, поскольку возможно развитие артериальной гипотензии. Перед применением препарата следует провести коррекцию водно-электролитного баланса.

Препарат следует применять с осторожностью больным с выраженными нарушениями сердечной деятельности, пациентам пожилого возраста (старше 65 лет). Назначение препарата этой категории пациентов возможно только в условиях тщательного контроля артериального давления, функции почек, состояния водно-электролитного обмена.

#### **Особенности применения, связанные с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида.**

Препарат применять с осторожностью при нарушении функции печени или при прогрессирующих заболеваниях печени, поскольку тиазидные диуретики могут вызвать нарушения водно-электролитного баланса, что может привести к быстрому развитию печеночной комы. Назначение препарата этой категории пациентов возможно только в условиях тщательного контроля артериального давления, функции почек, состояния водно-электролитного обмена.

Препарат следует применять с осторожностью при нарушении функции почек, поскольку тиазидные диуретики могут вызвать азотемию. Также возможна кумуляция препарата. При прогрессировании заболеваний почек, характеризующихся повышением уровня остаточного азота крови, следует тщательно оценить целесообразность продолжения терапии и при необходимости прекратить лечение.

Гипотензивное действие гидрохлоротиазида может усиливаться после симпатэктомии.

У пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, возможно обострение подагры из-за повышения концентрации мочевой кислоты, клиническое выявление скрытой формы сахарного диабета, обострение системной красной волчанки.

Во время лечения тиазидными диуретиками сообщалось о случаях реакций фоточувствительности. Если во время применения препарата возникают реакции фоточувствительности, то препарат рекомендуется отменить. Если врач считает

необходимым повторное назначение диуретика, рекомендуется защитить участки тела, которые подвергаются воздействию солнечных лучей или искусственного УФ-облучения. Гидрохлоротиазид может вызвать водно-электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Симптомы: сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, боль в мышцах или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и рвота. Хотя одновременное применение с каптоприлом уменьшает риск развития гипокалиемии, вызванной гидрохлоротиазидом, к группе высокого риска развития гипокалиемии относятся пациенты с циррозом печени, повышенным диурезом, недостаточным пероральным замещением потери электролитов, а также лица, получающие терапию глюкокортикостероидами или адренкортикотропным гормоном. В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникнуть гипонатриемия, обычно умеренная и не требующая лечения.

Гидрохлоротиазид может вызвать гиперкальциемию. Поэтому перед проведением анализов на определение функции паращитовидных желез применение препарата следует прекратить.

Гидрохлоротиазид может повышать уровень холестерина и триглицеридов, снижать в крови содержание магния и тиреоглобулинов, связывающих йод (без признаков нарушений функции щитовидной железы).

Гидрохлоротиазид может стать причиной положительного теста на допинг.

Особенности применения, связанные с наличием в составе препарата каптоприла.

Препарат следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 40 мл/мин). Начальные дозы каптоприла следует назначать в соответствии с клиренсом креатинина, а в дальнейшем в зависимости от реакции пациента на лечение. Следует регулярно проводить контроль показателей функции почек (в начале и периодически во время лечения): определять уровень калия и креатинина в плазме крови.

Препарат необходимо применять с осторожностью пациентам с неосложненной артериальной гипертензией, поскольку в отдельных случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Вероятность ее развития возрастает у пациентов с нарушением водно-электролитного баланса (вследствие интенсивной мочегонной терапии, диареи, рвоты, диеты с пониженным содержанием натрия) и пациентов на гемодиализе. Также симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью. Лечение таких больных следует начинать под наблюдением врача, низкими дозами, при этом тщательно подбирать дозы. Это также касается и пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием сосудов мозга, у которых значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения (инсульта).

Необходимо избегать приема каптоприла в случае развития кардиогенного шока и при значительных гемодинамических нарушениях.

Препарат следует применять с осторожностью пациентам с реноваскулярной гипертензией, поскольку при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких больных следует начинать под наблюдением врача, низкими дозами, при этом тщательно подбирать дозы.

Препарат применяют с осторожностью больным сахарным диабетом, принимающим пероральные противодиабетические средства или инсулин и регулярно проводить контроль уровня глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца лечения.

Очень редко прием ингибиторов АПФ связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и быстро прогрессирует до некроза печени и (иногда) приводит к летальному исходу. Механизм этого синдрома не определен. Пациентам, которые получают ингибиторы АПФ и у которых развилась желтуха или заметное повышение

уровня печеночных ферментов, следует прекратить применение ингибиторов АПФ и обратиться к врачу.

У пациентов, особенно у принимающих относительно высокие дозы каптоприла (более 150 мг/сутки) или с нарушением функции почек возможно развитие протеинурии. Содержание белка в моче более 1 г в сутки было зарегистрировано приблизительно у 0,7 % пациентов, получавших каптоприл. Нефротический синдром диагностирован у 20 % пациентов с протеинурией. В большинстве случаев протеинурия исчезала в течение 6 месяцев после отмены препарата. Параметры функции почек, такие как уровень азота мочевины и креатинина, изменялись редко. У больных с нарушением функции почек следует определять содержание белка в моче до лечения и периодически во время терапии препаратом.

Сообщалось о случаях нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других факторов нейтропения наблюдается редко. С крайней осторожностью препарат следует назначать больным с коллагенозами, пациентам, которые проходят курс лечения иммунодепрессантами, принимают аллопуринол или прокаинамид, а также при сочетании этих состояний, особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной терапии антибиотиками. При применении препарата у таких пациентов следует проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови и их дифференциальный подсчет (до лечения, каждые 2 недели на протяжении первых трех месяцев терапии и периодически в дальнейшем) и предупредить больного о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (повышение температуры, увеличение лимфатических узлов, боль в горле). При возникновении нейтропении (количество нейтрофилов  $<1000/\text{мм}^3$ ) применение препарата следует прекратить. После прекращения терапии у большинства больных количество нейтрофилов быстро возвращается к нормальному уровню.

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в том числе каптоприл, наблюдается повышение уровня калия в сыворотке крови. К группе риска развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, лица, принимающие калийсберегающие диуретики, пищевые добавки с калием, а также пациенты, которые принимают другие лекарственные средства, повышающие уровень калия в сыворотке крови. Если прием вышеуказанных препаратов на фоне лечения ингибиторами АПФ необходим, следует регулярно проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Сообщалось о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и гортани у некоторых пациентов, которые принимали ингибиторы АПФ, особенно на протяжении первых недель лечения. В отдельных случаях ангионевротический отек может развиваться даже после длительного лечения ингибиторами АПФ. Зарегистрировано единичные летальные случаи вследствие ангионевротического отека гортани или языка. В случае развития отека следует немедленно прекратить прием каптоприла и провести соответствующее лечение. Пациента необходимо госпитализировать и установить наблюдение в течение по крайней мере 12-24 часов до полного исчезновения симптомов. Для пациентов негроидной расы характерен повышенный риск развития ангионевротического отека.

У пациентов, подлежащих хирургическому вмешательству или анестезии препаратами, снижающими артериальное давление, каптоприл может блокировать повышение образования ангиотензина II под влиянием компенсаторного выброса ренина. Артериальную гипотензию, возникшую в результате этого механизма, следует скорректировать с помощью введения дополнительного объема жидкости.

При применении ингибиторов АПФ у пациентов может появиться устойчивый непродуктивный кашель, который исчезает после прекращения лечения.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизации аллергеном с яда перепончатокрылых, возможно развитие стойких анафилактикоидных

реакций. Развития этих реакций можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время прохождения гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, возможно развитие устойчивых анафилактикоидных реакций. Развития этих реакций можно избежать путем замены диализных мембран на мембраны другого типа или применять антигипертензивные средства другого класса.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП возможно развитие устойчивых анафилактикоидных реакций. Развития этих реакций можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

Для препаратов, содержащих ингибиторы АПФ, возможна перекрестная гиперчувствительность.

Применение ингибиторов АПФ, в том числе каптоприла, пациентам негроидной расы менее эффективно для снижения артериального давления, чем пациентам другой расы, вследствие преобладания низких фракций ренина.

Одновременное применение препарата с литием не рекомендуется из-за усиления токсичности последнего.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять препарат.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

При применении препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

При одновременном применении с такими лекарственными средствами возможно:

*с диуретиками (тиазидные или петлевые)* – риск развития артериальной гипотензии вследствие дегидратации, вызванной приемом высоких доз диуретиков. Гипотензивный эффект можно уменьшить путем прекращения применения диуретиков, увеличения потребления объема жидкости и соли, уменьшения начальных доз каптоприла;

*с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия и другими гипотензивными средствами, органическими нитратами, ингибиторами МАО, снотворными средствами (нитразепам), транквилизаторами (алпразолам)* – усиление гипотензивного действия препарата; комбинацию данных лекарственных средств применять с осторожностью;

*с этанолсодержащими препаратами и напитками, барбитуратами, наркотическими средствами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами* – усиление гипотензивного действия препарата и ортостатической гипотензии;

*с симпатомиметиками, эстрогенами, метанаминном* – ослабление гипотензивного действия препарата;

*с нестероидными противовоспалительными средствами* – ослабление гипотензивного действия препарата и снижение функции почек с повышением концентрации калия в плазме крови, редко возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у больных с нарушением функции почек. Комбинацию данных лекарственных средств применять с осторожностью. Перед началом лечения следует нормализовать водно-солевой обмен, во время лечения проводить периодический контроль функции почек. При применении больших доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему;

*с препаратами, повышающими концентрацию калия в сыворотке крови (гепарин, циклоспорин, калийсберегающие диуретики – амилорид, спиронолактон, триамтерен), препаратами и добавками, содержащими калий* – заметное увеличение концентрации



калия в плазме крови; не рекомендуется одновременно применять комбинацию данных лекарственных средств;

*с аллопуринолом, прокаинамидом, иммуносупрессивными (азатиоприн) и цитостатическими средствами* – угнетение кроветворения;

*с диазоксидом* – усиление гипергликемического, гиперурикемического, гипотензивного действия; может быть необходимым периодический контроль уровня глюкозы в крови и концентрации мочевой кислоты;

*с анестетиками, недеполяризующими миорелаксантами, препаратами для инициирования наркоза (тубокурарина хлорид, галамина триэтиодид)* – усиление действия вышеуказанных препаратов; может потребоваться коррекция дозы и водно-солевого обмена перед проведением хирургической операции;

*с препаратами лития, солями кальция* – усиление действия вышеуказанных препаратов; не рекомендуется одновременно применять комбинацию данных лекарственных средств;

*с сердечными гликозидами* – повышение токсичности препаратов дигиталиса на фоне гипокалиемии, вызванной гидрохлортиазидом;

*с карбамазепином* – повышение риска развития гипонатриемии; может быть необходимым периодический контроль уровня электролитов;

*с амфотерицином В, карбеноксолоном, глюкокортикостероидами, кортикотропином, стимулирующими слабительными средствами* – усиление электролитного дисбаланса, в частности возникновение гипокалиемии;

*с метформин* – метаболический ацидоз у больных с нарушением функции почек;

*с метилдопой* – в отдельных случаях – гемолитическая анемия;

*с антидиабетическими препаратами, пероральными антикоагулянтами, препаратами для лечения подагры* – ослабление действия вышеуказанных препаратов; Может потребоваться коррекция дозы препаратов;

*с лекарственными средствами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в плазме крови, в том числе:*

– *антиаритмические средства класса I A (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);*

– *нейролептики (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифтороперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);*

– *другие средства: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно –*

существует риск развития аритмии типа «пируэт» на фоне возможной гипокалиемии и гипوماгнемии; необходим периодический контроль уровня калия в плазме крови и электрокардиограммы;

*с прессорными аминами (норадреналин)* – следует прекратить лечение препаратом за неделю до начала хирургической операции;

*с антацидами, едой, холестиолом, холестирамином,* – снижение всасывания и уменьшения биодоступности препарата;

*с пробенецидом* – снижение выведения каптоприла;

*с йодсодержащими контрастными средствами* – увеличение риска острой почечной недостаточности, особенно при введении больших доз, вследствие дегидратации, вызванной гидрохлортиазидом. Перед введением йода необходимо нормализовать уровень жидкости в организме.

Применение препарата может привести к положительному результату при анализе мочи на ацетон.

Препарат можно применять для лечения острого инфаркта миокарда в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (кардиологические дозы), тромболитическими средствами, β-адреноблокаторами и/или нитратами.

## **Фармакологические свойства.**

### *Фармакодинамика.*

Каптопрес 12,5-Дарница – комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий дозированную комбинацию каптоприла и гидрохлортиазида.

Каптоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Подавляет образование ангиотензина II, препятствуя его сосудосуживающему действию и стимулирующему влиянию на секрецию альдостерона в надпочечниках. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление, уменьшает преднагрузку на миокард, снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

Гидрохлортиазид вызывает умеренно выраженный диуретический эффект, увеличивая выведение из организма ионов натрия, хлора, калия и воды. Уменьшает содержание ионов натрия в сосудистой стенке, снижая ее чувствительность к вазоконстрикторным влияниям и усиливая тем самым антигипертензивный эффект каптоприла.

### *Фармакокинетика.*

Каптоприл при применении внутрь активно абсорбируется в пищеварительном тракте. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет приблизительно 1 час. С белками плазмы крови связывается 25-30 % каптоприла. Метаболизируется в печени. Главными метаболитами являются каптоприл-цистеин, дисульфитный димер каптоприла. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) каптоприла – примерно 2-3 часа. 95 % каптоприла выводится почками: 50 % в виде метаболитов, до 50 % в неизменном состоянии.

Гидрохлортиазид при применении внутрь абсорбируется в пищеварительном тракте на 68-78 %. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет примерно 3-4 часа. 20-75 % гидрохлортиазида выводится почками в неизменном состоянии.

У больных с почечной недостаточностью выделения препарата замедляется.

## **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской, со специфическим запахом.

**Срок годности.** 3 года.

### **Условия хранения.**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

### **Производитель.**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

### **Местонахождение.**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Дата последнего пересмотра.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу