ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
РАМИПРИЛ

Регистрационный номер: ЛП-004927
Торговое наименование препарата: Рамиприл
Международное непатентованное наименование: рамиприл
Лекарственная форма: таблетки
Состав на 1 таблетку 2,50 мг:
Действующее вещество: рамиприл - 2,50 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 92,00 мг; натрия гидрокарбонат - 2,50 мг; кроскармеллоза натрия - 2,00 мг; натрия стеарилфумарат - 1,00 мг.
Состав на 1 таблетку 5,00 мг:
Действующее вещество: рамиприл - 5,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 87,00 мг; натрия гидрокарбонат - 5,00 мг; кроскармеллоза натрия - 2,00 мг; натрия стеарилфумарат - 1,00 мг.
Состав на 1 таблетку 10,00 мг:
Действующее вещество: рамиприл - 10,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 174,00 мг; натрия гидрокарбонат - 10,00 мг; кроскармеллоза натрия - 4,00 мг; натрия стеарилфумарат - 2,00 мг.
Описание: таблетки с дозировкой 2,5 мг - круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской.
Таблетки с дозировкой 5 мг и 10 мг - круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.
Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор
Код АТХ: C09AA05
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла - рамиприлат является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I), представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием.
Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления (АД). Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие. Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке крови.
При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.
Предполагается, что развитие некоторых нежелательных явлений (в частности «сухого» кашля) также связано с повышением активности брадикинина.
У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении «лежа» и «стоя», без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Рамиприл значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает развиваться через 1-2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-6 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме рамиприла антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома «отмены»).
У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.
У пациентов с хронической сердечной недостаточностью рамиприл снижает ОПСС (уменьшает постнагрузку на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки. При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в проведении гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает частоту возникновения альбуминурии. У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего холестерина (ОХ), снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в проведении процедур реваскуляризации и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.
У пациентов с сердечной недостаточностью и клиническими проявлениями, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки), применение рамиприла, начатое с 3 по 10 день острого инфаркта миокарда, снижало смертность (на 27 %), риск внезапной смерти (на 30 %), риск прогрессирования сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 23 %), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26 %).
В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД, рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.
Фармакокинетика
После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50-60%). Одновременный прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит - рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.
Все образуемые метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют.
Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15% (для дозы 2,5 мг) до 28% (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита - рамиприлата - после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45% (по сравнению с его биодоступностью после внутривенного введения в тех же дозах).
После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2 - 4 часа, соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом применении препарата «эффективный» $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13-17 часов.
Связь с белками плазмы крови, приблизительно, составляет для рамиприла 73%, а для рамиприлата - 56%.
После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и приблизительно 500 л, соответственно.
После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% - почками. После внутривенного введения рамиприла 50-60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприлата около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50% и 30%, соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 часов после приема.
Приблизительно 80-90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10-20% от общего количества, а содержание в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%.
В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.
При нарушениях функции почек с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.
При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.
У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5-1,8 кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).
У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.
Показания к применению
• Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов).
• Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности, в комбинации с диуретиками).
• Диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в том числе с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией.
• Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высокими сердечно-сосудистым риском:
  • у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
  • у пациентов с инсультом в анамнезе;
  • у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий в анамнезе;
  • у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС-ЛПВП, курение).
• Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-ые сутки) после острого инфаркта миокарда.
Противопоказания
• Повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или любому другому из компонентов препарата;
• ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе - риск быстрого развития ангионевротического отека;
• гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
• артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
• одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела);
• одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II у пациентов с диабетической нефропатией;
• гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана, или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
• первичный гиперальдостеронизм;
• тяжелая почечная недостаточность - КК менее 20 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела (опыт клинического применения недостаточен);
• гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен);
• беременность/период грудного вскармливания;
• нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен);
• хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
• возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен);
• гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития тяжелых анафилактических реакций);
• аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (опасность развития тяжелых анафилактических реакций);
• гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;
• непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
• одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
Дополнительные противопоказания при применении препарата в острой стадии инфаркта миокарда:
• хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс IV по классификации NYHA);
• нестабильная стенокардия;
• опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
• «легочное» сердце.
С осторожностью
Одновременное применение препарата Рамиприл с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск резкого снижения артериального давления, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией) (см. раздел «Особые указания»).
Состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий).
Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
• тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
• хроническая сердечная недостаточность, особенно, тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные препараты с антигипертензивным действием;
• гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек) - у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек;
• предшествующий прием диуретиков;
• нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения.
Нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно, как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС).
Нарушения функции почек (КК более 20 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении.
Состояние после трансплантации почки.
Системные заболевания соединительной ткани, в том числе, системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии).
Пожилой возраст (риск усиления антигипертензивного действия).
Гиперкалиемия.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Рамиприл противопоказан при беременности, так как может оказывать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких.
Поэтому перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.
Если женщина планирует беременность, то лечение ингибиторами АПФ должно быть прекращено. В случае подтверждения факта беременности во время лечения препаратом Рамиприл, следует, как можно скорее, прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.
Если применение препарата Рамиприл необходимо в период кормления грудью, то грудное вскармливание должно быть прекращено.
Способ применения и дозы
Таблетки следует принимать независимо от времени приема пищи (то есть, таблетки могут приниматься как до, так и во время или после еды) и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды. Нельзя разжевывать или перед приемом измельчать таблетки.
Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом. Лечение обычно является длительным, а его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.
Если не назначается иначе, то при нормальной функции почек и печени рекомендуются представленные ниже режимы дозирования.
При артериальной гипертензии
Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг рамиприла в сутки. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимально рекомендуемой суточной дозы - 10 мг в сутки.
В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточной антигипертензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности, диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.
При хронической сердечной недостаточности
Рекомендованная начальная доза 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг) 1 раз в сутки. В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, она может даваться как однократно в сутки, так и делиться на 2 приема.
Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.
При диабетической или недиабетической нефропатии
Рекомендованная начальная доза 1,25 мг 1 раз в сутки (½ таблетки по 2,5 мг). Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки. При данных состояниях дозы выше 5 мг 1 раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.
Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском
Рекомендованная начальная доза 2,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 неделю лечения, а в течение следующих 3 недель лечения - увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.
Дозы, превышающие 10 мг, в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.
Применение препарата у пациентов с КК менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.
При сердечной недостаточности с клиническими проявлениями, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда
Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг в сутки, разделенная на две разовые дозы по 2,5 мг, которые принимаются одна утром, а вторая вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней принимать по 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг) 2 раза в сутки.
Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на две дозы, может даваться однократно. Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг.
В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом Рамиприл, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы -1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг) 1 раз в сутки, и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.
Применение препарата Рамиприл у отдельных групп пациентов
Пациенты с нарушениями функции почек
При КК от 50 до 20 мл/мин начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг). Максимально допустимая суточная доза - 5 мг.
Пациенты с не полностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий)
Начальная доза снижается до 1,25 мг/сутки (½ таблетки по 2,5 мг).
Пациенты с предшествующей терапией диуретиками
Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала лечения препаратом Рамиприл или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла (½ таблетки по 2,5 мг), принимаемой 1 раз в сутки, утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) диуретиков, особенно «петлевых» диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.
Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)
Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки (½ таблетки по 2,5 мг).
Пациенты с нарушениями функции печени
Реакция АД на прием препарата Рамиприл может, как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и ослабляться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза - 2,5 мг.
Побочное действие
Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Нечасто: эозинофилия.
Редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения, лимфаденопатия.
Частота неизвестна: угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы
Частота неизвестна: анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител.
Нарушения со стороны эндокринной системы
Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Часто: повышение содержания калия в крови.
Нечасто: анорексия, снижение аппетита.
Частота неизвестна: снижение содержания натрия в крови.
Нарушения психики
Нечасто: подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость.
Редко: спутанность сознания.
Частота неизвестна: нарушение внимания.
Нарушения со стороны нервной системы
Часто: головная боль, головокружение (ощущение «легкости» в голове).
Нечасто: вертиго, парестезия, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности).
Редко: тремор, нарушение равновесия.
Частота неизвестна: ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций (снижение реакции), паросмия (нарушение восприятия запахов), парестезия.
Нарушения со стороны органа зрения
Нечасто: зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения.
Редко: конъюнктивит.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
Редко: нарушения слуха, звон в ушах.
Нарушения со стороны сердца
Частота неизвестна: ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, нарушения сердечного ритма (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки.
Нарушения со стороны сосудов
Часто: чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния.
Нечасто: «приливы» крови к коже лица.
Редко: возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит.
Частота неизвестна: синдром Рейно.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Часто: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка.
Нечасто: бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Часто: воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота.
Нечасто: панкреатит, в том числе и с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли в верхних отделах живота, в том числе связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта.
Редко: глоссит.
Частота неизвестна: афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови.
Редко: холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения.
Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (крайне редко с летальным исходом).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Часто: кожная сыпь, в частности макулопапулёзная.
Нечасто: ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение).
Редко: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.
Очень редко: реакции фотосенсибилизации.
Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани
Часто: мышечные судороги, миалгия.
Нечасто: артралгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Нечасто: нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы
Нечасто: эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо.
Частота неизвестна: гинекомастия.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
Часто: боль в груди, повышенная утомляемость.
Нечасто: повышение температуры тела.
Редко: астения (слабость).
Передозировка
Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.
Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (при возможности в течение первых 30 минут). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению нарушений водно-электролитного баланса может быть добавлено введение альфа$_1$-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин), и агонистов ангиотензина II (ангиотензинамид). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного электрокардиостимулятора. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и содержание электролитов.
Гемодиализ показан в случаях развития почечной недостаточности.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Противопоказанные комбинации
Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности - риск развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение этих процедур, то следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.
Ингибиторы нейтральной эндопептидазы
Сообщается о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).
При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано.
Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.
Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.
Одновременное применение препарата Рамиприл и препаратов, содержащих алискирен
Одновременное применение препарата Рамиприл и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной, или тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 60 мл/мин противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).
Одновременное применение препарата Рамиприл и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА II)
Одновременное применение препарата и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).
Нерекомендуемые комбинации
Соли калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтерном, спиронолактоном, эплереноном), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин, триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-тримоксазола (комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм)).
Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови, иногда значительно выраженное (при одновременном применении требуется тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови).
Комбинации, которые следует применять с осторожностью
С гипотензивными лекарственными средствами (например, диуретиками) и другими лекарственными средствами, способными снижать АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином) - потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови.
Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами - возможно более выраженное снижение АД.
С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, добутамином, допамином) - уменьшение антигипертензивного действия препарата Рамиприл, рекомендуется особенно тщательный контроль АД.
С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероидами) и другими лекарственными средствами, которые могут влиять на гематологические показатели - совместное применение увеличивает риск развития гематологических реакций.
С солями лития - повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в сыворотке крови.
С гипогликемическими средствами (например, инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины, бигуанидами)) - в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих лекарственных средств, вплоть до развития гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их совместного применения с ингибиторами АПФ.
С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (гипптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином - у пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и гиптины, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.
С эстрамустином - увеличение риска развития ангионевротического отека.
С ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом - у пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.
Тканевые активаторы плазминогена
В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.
Комбинации, которые следует принимать во внимание
С нестероидными противовоспалительными средствами (индометацин, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки)) - возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в сыворотке крови.
С гепарином - возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.
С натрия хлоридом - ослабление антигипертензивного действия препарата и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.
С этанолом - усиление симптомов вазодилатации. Препарат может усиливать воздействие этанола на организм.
С эстрогенами - ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).
Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых - ингибиторы АПФ, включая препарат Рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.
Особые указания
Перед началом лечения препаратом Рамиприл необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Рамиприл (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении объема циркулирующей крови).
После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно «петлевых») необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.
Если препарат Рамиприл применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. раздел «С осторожностью).
При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности, в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Рамиприл следует начинать *только* в условиях стационара.
У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко - развитием острой почечной недостаточности.
Следует соблюдать осторожность при почечном пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. также раздел «Способ применения и дозы»).
У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.
Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и снижения содержания натрия в крови.
Во время л