

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АДЕЛЬФАН - ЕЗИДРЕКС
(ADELPHANE - ESIDREX)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить дигідралазину сульфату гідратованого 10 мг, резерпіну 0,1 мг та гідрохлортіазиду 10 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, динатрію едетат (Трилон Б).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпотензивні засоби. Резерпін та діуретики, комбінації з іншими препаратами. Код АТС С02L А51.

Клінічні характеристики.

Показання. Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до резерпіну і подібних речовин, до дигідралазину або до інших гідразинофталазинів, гідрохлортіазиду або до інших сульфонамідних похідних.

Депресія (на даний час або в анамнезі), хвороба Паркінсона, епілесія, електросудомна терапія.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, виразковий коліт; феохромоцитома, супровідне або недавнє лікування інгібіторами МАО.

Системний червоний вовчак (ідіопатичний). Виражена тахікардія і серцева недостатність на фоні високого серцевого викиду (наприклад, при тиреотоксикозі). Серцева недостатність унаслідок механічної перешкоди (наприклад, наявність аортального чи мітрального стенозу або констриктивного перикардиту). Ізольована правошлуночкова недостатність унаслідок легеневої гіпертензії (легеневе серце).

Анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Печінкова недостатність. Рефрактерні гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія. Гіперурикемія з клінічними виявленнями.

Артеріальна гіпертензія у період вагітності.

Спосіб застосування та дози.

Дозу препарату слід підбирати індивідуально. Лікування розпочинають з призначення мінімальної дози, яку можна поступово (не частіше ніж через кожні 2-3 тижні) підвищувати залежно від відповіді хворого на лікування. Добова доза становить зазвичай 1-3 таблетки. Максимальна добова доза – 3 таблетки. Кратність прийому препарату – 2-3 рази на добу.

Якщо адекватного контролю артеріального тиску досягти не вдається, слід переглянути лікування і, можливо, перейти на препарат іншої фармакологічної групи (бета-адреноблокатор, блокатор кальцієвих каналів, інгібітор АПФ).

Препарат слід приймати під час їди і запивати водою.

Застосування для лікування хворих із порушеннями функції нирок, печінки, а також хворих літнього віку.

Зазначені вище дози рекомендовані для хворих із нормальною функцією нирок. Для хворих літнього віку, а також хворих із порушеннями функції печінки і/або слабо вираженими порушеннями функції нирок разову дозу препарату або інтервал між його застосуванням слід встановлювати з обережністю, враховуючи необхідну клінічну відповідь на лікування і переносимість хворого. У хворих із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30 мл/хв і менше), коли необхідне додаткове застосування діуретичних засобів, перевагу віддають «петльовим» діуретикам.

Не слід призначати цей препарат комбінованого складу дітям.

Побічні реакції.

Компоненти Адельфану-Езидрексу присутні у препараті у більш низьких дозах у порівнянні з дозами у таких самих препаратів, що призначаються для лікування артеріальної гіпертензії окремо. Проте можуть спостерігатися небажані явища, характерні для окремих компонентів препарату.

Використовувалися такі критерії оцінки частоти небажаних явищ, що спостерігалися: поняття «часто» використовувалося у випадку, якщо небажані явища відзначаються більше, ніж у 10 % пацієнтів; поняття «іноді» – у 1-10 %, поняття «рідко» – у 0,001-1 %, поняття «в окремих випадках» – менше, ніж у 0,001 % пацієнтів.

Резервін.

З боку травного тракту: іноді – діарея, сухість у роті, підвищення секреції шлункового соку, підвищене слиновиділення; рідко – нудота, блювання, підвищення апетиту, виразкоутворення; в окремих випадках - шлунково-кишкова кровотеча.

З боку серцево-судинної системи: іноді – синусова брадикардія, набряки; рідко – аритмії, біль за грудиною, яка свідчить про наявність стенокардії, ортостатична гіпотензія, припливи крові до обличчя; в окремих випадках – непритомність, серцева недостатність, цереброваскулярні порушення.

З боку органів дихання: іноді – набряк слизової оболонки носа, задишка; в окремих випадках – кровотеча з носа.

З боку ЦНС: іноді – запаморочення, депресія, дратівливість, кошмарні сновидіння, підвищена стомлюваність; рідко – екстрапірамідні порушення (включаючи паркінсонізм), головний біль, стан тривоги, порушення концентрації уваги, ступор, порушення орієнтації; в окремих випадках – набряк головного мозку.

З боку сечостатевої системи: рідко – порушення потенції та еякуляції; в окремих випадках – дизурія, гломерулонефрит.

З боку ендокринної системи та обміну речовин: іноді – збільшення маси тіла; рідко – підвищення секреції пролактину, галакторея, гінекомастія; в окремих випадках – набухання молочних залоз, зниження лібідо.

З боку органів чуття: іноді – затуманення зору, гіперемія кон'юнктиви, слъозотеча; в окремих випадках – порушення слуху.

Інші: рідко – екзема, свербіж; в окремих випадках – пурпура, анемія, тромбоцитопенія.

Дигідралазин.

З боку серцево-судинної системи: часто – тахікардія, відчуття серцебиття; іноді – припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія, стенокардія; рідко – набряки, серцева недостатність.

З боку травного тракту: іноді – диспептичні явища, нудота, блювання, діарея.

З боку гепатобілярної системи: рідко – жовтяниця, порушення функції печінки, гепатит.

З боку ЦНС і периферичної нервової системи: часто – головний біль; іноді – запаморочення; рідко – збудження, анорексія, дратівливість, стан неспокою, тривоги, периферичний неврит, парестезії (ці побічні ефекти усуваються при застосуванні піридоксину); в окремих випадках – пригнічення настрою.

З боку системи крові: рідко – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Алергічні та імунопатологічні реакції: рідко – вовчакоподібний синдром.

Інші: іноді – артралгія; рідко – зменшення маси тіла, пропасниця, слабкість, шкірні висипання, свербіж.

Гідрохлортіазид.

З боку водно-електролітного балансу та обміну речовин: часто (переважно при застосуванні високих доз) – гіпокаліємія, підвищення рівня ліпідів у крові; іноді – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія, посилення метаболічних порушень при цукровому діабеті; в окремих випадках – гіпохлоремічний алкалоз.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: іноді – кропив'янка, інші шкірні висипи; рідко – фотосенсибілізація; в окремих випадках – некротичний васкуліт, токсичний епідермальний некроліз, шкірні прояви вовчакоподібного синдрому, загострення шкірних проявів червоного вовчака.

З боку травного тракту, гепатобілярної системи: іноді – втрата апетиту, помірно виражені нудота і блювання; рідко – дискомфорт, запор, діарея, внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця; в окремих випадках – панкреатит.

З боку серцево-судинної системи: іноді – ортостатична гіпотензія (яка може ускладнюватися

вживанням алкоголю, анестетиків і седативних засобів); рідко – аритмії.

З боку ЦНС та органів чуття: рідко – головний біль, запаморочення або переднепритомний стан, порушення сну, депресія, парестезії; порушення зору (особливо у перші тижні лікування).

З боку системи крові: рідко – тромбоцитопенія, іноді з пурпурою; в окремих випадках – лейкопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, гемолітична анемія.

Інші: іноді – імпотенція; в окремих випадках – реакції підвищеної чутливості, порушення з боку органів дихання, включаючи пневмоніт і набряк легенів.

Передозування.

Симптоми. При отруєнні, пов'язаному з передозуванням Адельфану-Езидрексу, можливі такі симптоми: головний біль, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, кома, екстрапірамідні розлади, судоми, парестезії, стійкий міоз. Можуть спостерігатися нудота, блювання, діарея. Повідомлялося також про виникнення тахікардії, артеріальної гіпотензії, колапсу; іноді – про ішемію міокарда з такими проявами, як стенокардія та аритмії. Можуть виникнути пригнічення дихання, порушення водно-електролітного балансу, м'язова слабкість, судоми м'язів (особливо ікроножних), олігурія.

Лікування. Якщо хворий притомний, слід викликати блювання або промити шлунок, дати активоване вугілля. При наявності артеріальної гіпотензії хворого необхідно покласти і підняти йому ноги; показано введення плазмозамінників і корекція електролітних порушень; при необхідності з обережністю можна ввести вазоактивні засоби. У випадку діареї вводять антихолінергічні засоби. У випадку розвитку судом показано застосування протисудомних засобів, наприклад, повільне внутрішньовенне введення діазепаму. У випадку вираженого пригнічення дихання показано проведення штучної вентиляції легенів. Тривалість нагляду за пацієнтом становить не менше 72 годин, оскільки резерпін виявляє пролонговану дію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не проводилося дослідження щодо вивчення впливу Адельфану-Езидрекс на репродуктивність у тварин. Препарат протипоказаний у період вагітності. Резерпін, дигідралазин та гідрохлортіазид проникають через плаценту. Гідрохлортіазид накопичується в амніотичній рідині, де його концентрації досягають значень, що у 19 разів перевищують його концентрацію в плазмі крові пупкової вени.

Резерпін, у випадку його призначення перед пологами, може викликати у новонародженого виражену сонливість, набряклість слизової оболонки носа та анорексію. Внутрішньоматковий вплив тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, призводив до виникнення у плода і новонародженого тромбоцитопенії. Оскільки тіазидні діуретики не запобігають виникненню і ніяк не впливають на вираженість проявів токсикозу вагітних (набряки, протеїнурія, артеріальна гіпертонія), їх не слід призначати за цим показанням.

Резерпін, дигідралазин і гідрохлортіазид проникають у грудне молоко. У новонародженого резерпін може викликати описані вище реакції. Гідрохлортіазид може пригнічувати лактацію. Застосовувати Адельфан-Езидрекс у період годування груддю не рекомендується.

Діти. Не слід призначати цей препарат комбінованого складу дітям.

Особливості застосування.

При появі ознак депресії препарат слід негайно відмінити, оскільки існує ризик суїцидальних дій. Депресія, спровокована резерпіном (особливо у випадках застосування високих доз Адельфану-Езидрексу), може бути досить тяжкою, щоб спровокувати суїцидальні дії. Вона може зберігатися протягом кількох місяців після відміни препарату.

Хворим, які перенесли інфаркт міокарда, не можна призначати дигідралазин поки не закінчиться період стабілізації після перенесеного інфаркту.

Потрібно систематично контролювати стан хворих із порушеннями функції печінки, враховуючи можливість виникнення з боку печінки серйозних побічних ефектів дигідралазину, які рідко зустрічаються. Слід також враховувати, що навіть незначні водно-електролітні порушення, викликані тіазидним діуретиком, можуть спровокувати печінкову кому, особливо у хворих на цироз печінки.

На сьогоднішній день існує незначна кількість повідомлень про випадки виникнення вовчакоподібного синдрому, пов'язаного з прийомом дигідралазину. Легкі форми цього синдрому проявляються у вигляді артралгій, які іноді супроводжуються пропасницею і шкірними висипами; при відміні препарату ці симптоми зникають самостійно. У більш тяжких випадках клінічна картина схожа з проявами системного червоного вовчака; повного зникнення симптомів можна досягти тільки при тривалому лікуванні глюкокортикоїдами. Частота виникнення цього синдрому залежить від величини дози і тривалості лікування. У зв'язку з цим для проведення тривалої підтримуючої терапії рекомендується застосовувати мінімальні ефективні дози.

Під час лікування дигідралазином доцільно визначати антинуклеарний фактор у плазмі крові кожні 6 місяців. У випадку виявлення антинуклеарного фактора слід систематично визначати його титри. Якщо розвиваються клінічні прояви вовчакоподібного синдрому, препарат слід негайно відмінити. Є повідомлення про те, що при застосуванні тіазидних діуретиків можуть виникати загострення системного червоного вовчака.

У хворих із кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв тіазидні діуретики втрачають свій діуретичний ефект. Вони можуть також провокувати розвиток азотемії у таких хворих. При повторних призначеннях можлива кумуляція.

Як і у випадку призначення будь-яких антигіпертензивних препаратів із вираженим гіпотензивним ефектом, слід дотримуватись особливої обережності при призначенні Адельфану-Езидрекс хворим із коронарним і церебральним атеросклерозом. Слід уникати різкого зниження артеріального тиску, оскільки це може призвести до зниження кровотоку.

Наведені нижче застережені заходи стосуються не тільки кожного компонента окремо, але і до препарату Адельфан-Езидрекс у цілому.

Резерпін. Оскільки резерпін підвищує моторику і секрецію у травному тракті, слід дотримуватись обережності при його застосуванні у хворих із анамнестичними даними про виразкову хворобу, а також у хворих із ерозивним гастритом і жовчнокам'яною хворобою.

Також слід дотримуватись обережності хворим із серцевою недостатністю, синусовою брадикардією, порушеннями провідності, а також хворим, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда.

Резерпін слід відмінити як мінімум за 7 днів до проведення електросудомної терапії.

Відміна резерпіну перед операцією не є гарантією того, що під час операції не виникне нестабільність гемодинаміки. Важливо, щоб анестезіолог знав про те, що хворий приймає резерпін, і враховував це при лікуванні хворого. Відомі випадки виникнення артеріальної гіпотензії у хворих, які отримували препарати раувольфії. Є досвід застосування антихолінергічних та адренергічних препаратів (наприклад, метарамінол, норадреналін) для лікування небажаних ефектів з боку системи кровообігу.

Дигідралазин. У хворих із вираженими порушеннями функції нирок і/або печінки необхідна корекція разової дози або інтервалу між введеннями з урахуванням динаміки артеріального тиску, щоб уникнути кумуляції незміненої активної речовини.

У ході хірургічного втручання у хворих, які отримують дигідралазин, може відзначатися падіння артеріального тиску.

Посилення роботи міокарда, викликане дигідралазином, може призвести до виникнення нападів стенокардії і змін ЕКГ, що свідчить про ішемію міокарда. У деяких випадках не виключалася можливість зв'язку інфаркту міокарда з прийомом дигідралазину. Тому слід дотримуватись обережності хворим з підозрою на ішемічну хворобу серця.

Гідрохлортіазид. Є повідомлення про те, що лікування тіазидними діуретиками супроводжується розвитком гіпокаліємії, гіпонатріємії та гіпохлоремічного алкалозу. Гіпокаліємія може підвищувати чутливість міокарда або посилювати відповідну реакцію серця на токсичний вплив препаратів наперстянки. Ризик виникнення гіпокаліємії підвищується при цирозі печінки, діурезі, який швидко розвивається, при неадекватному надходженні електролітів з їжею, супровідній терапії глюкокортикоїдами, стимуляторами β_1 -адренорецепторів або АКТГ. З метою своєчасного виявлення можливих порушень електролітного балансу необхідно визначати вміст електролітів у плазмі крові на початку лікування і через певні інтервали у процесі лікування. Неспецифічними проявами порушень електролітного балансу, які спостерігалися у ряді випадків, були сухість у роті, спрага, слабкість, сонливість, неспокій, м'язовий біль і судоми, стомленість у м'язах, артеріальна гіпотензія, олігурія,

тахікардія і нудота.

Слід уникати призначення Адельфану-Езидрекс (особливо якщо його застосовують сумісно з препаратами калію або з калійзберігаючими діуретиками) пацієнтам, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Тіазидні діуретики викликають зменшення екскреції кальцію. У кількох хворих, які тривалий час отримували тіазидні діуретики, були виявлені патологічні зміни у парашитовидній залозі, що супроводжувалися гіперкальціємією та гіпофосфатемією. У випадку виявлення гіперкальціємії необхідно провести додаткове обстеження з метою уточнення діагнозу. Не було відзначено ніяких ускладнень, які зазвичай бувають пов'язані з гіперпаратиреоїдизмом, таких як утворення ниркових конкрементів, кісткова резорбція, пептичні виразки.

Тіазидні діуретики викликають підвищення екскреції з сечею магнію, що може призвести до гіпомагніємії.

При застосуванні у високих дозах тіазидні діуретики можуть викликати зниження толерантності до глюкози і призвести до підвищення концентрації у плазмі крові холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти.

Антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ потенціюється препаратами, що підвищують активність реніну у плазмі крові, наприклад, діуретиками. Тому при додаванні інгібітора АПФ до терапії діуретиком слід з обережністю підбирати дози обох препаратів.

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

Адельфан-Езидрекс може порушити здатність пацієнта до швидких реакцій, особливо на початку лікування. Як і при призначенні інших антигіпертензивних препаратів, пацієнтів, які керують транспортними засобами і механізмами, необхідно попереджати про можливість зниження швидкості реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивний ефект Адельфану-Езидрекс посилюється при одночасному прийомі інших антигіпертензивних препаратів: гуанетидину, альфа-метилдопи, бета-адреноблокаторів, вазодилаторів, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів АПФ. Можливий також ряд взаємодій, пов'язаних з окремими компонентами препарату.

Резерпін. Необхідно відмінити інгібітори MAO щонайменше за 14 днів до початку терапії резерпіном. Якщо планується призначити інгібітори MAO пацієнту, який отримує резерпін, аналогічним чином має пройти не менше 14 днів після відміни резерпіну. В іншому разі можливий розвиток тяжких проявів взаємодії резерпіну та інгібіторів MAO, таких як гіперактивність і гіпертонічний криз.

Резерпін посилює пригнічувальний вплив на ЦНС етанолу, засобів для наркозу, деяких антигістамінних препаратів, барбітуратів та трициклічних антидепресантів. Резерпін послаблює дію леводопи. Одночасне застосування резерпіну і трициклічних антидепресантів може послаблювати гіпотензивну дію резерпіну.

Резерпін слід відмінити за кілька днів до проведення планової операції, щоб уникнути надмірного зниження артеріального тиску під час наркозу. Призначення резерпіну у поєднанні з антиаритмічними препаратами або препаратами наперстянки може призвести до виникнення синусової брадикардії.

Резерпін може посилювати ефекти адреналіну або інших симпатоміметичних речовин (слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з протикашльовими засобами, краплями у ніс, очними краплями).

Застосування резерпіну впливає на результати визначення у сечі 17-кетостероїдів і 17-гідроксикортикостероїдів колориметричним методом, призводячи до зниження цих результатів.

Дигідралазин. Одночасне застосування трициклічних антидепресантів, нейролептичних засобів, а також етанолвмісних препаратів може посилювати гіпотензивну дію дигідралазину. Призначення дигідралазину незадовго до або одразу після призначення діазоксиду може викликати виражене зниження артеріального тиску. Слід дотримуватися особливої обережності при призначенні інгібіторів MAO пацієнтам, які отримують дигідралазин.

Гідрохлортіазид. При одночасному застосуванні гідрохлортіазиду і препаратів літію можливе

підвищення концентрації літію в крові, тому у цьому разі необхідний систематичний контроль рівня літію в крові. У випадках, коли препарати літію викликають поліурію, гідрохлортіазид може викликати парадоксальний антидіуретичний ефект.

Гідрохлортіазид може посилювати ефекти недеполяризуючих міорелаксантів.

Гіпокаліємічний ефект, викликаний діуретиками, може посилюватися при одночасному застосуванні ГКС, АКТГ, амфотерицину, карбенексолону.

Гіпокаліємія і гіпомагніємія (небажані ефекти тiazидних діуретиків) можуть сприяти розвитку порушень серцевого ритму у хворих, які отримують серцеві глікозиди.

При застосуванні гідрохлортіазиду хворим на цукровий діабет може знадобитися корекція доз інсуліну і пероральних цукрознижувальних препаратів.

Одночасне призначення нестероїдних протизапальних препаратів (наприклад, індометацину) може послаблювати діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефекти гідрохлортіазиду. Є окремі повідомлення про погіршення функції нирок у хворих, схильних до цього.

Всмоктування гідрохлортіазиду порушується у присутності аніонообмінних смол. Всмоктування гідрохлортіазиду з травного тракту при одночасному призначенні разових доз холестираміну і холестиполу зменшується на 85 % і 43 % відповідно внаслідок зв'язування з цими сполуками.

Одночасне застосування тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, може збільшувати ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості на алопуринол, збільшувати ризик побічної дії амантадину, посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду, знижувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і посилювати їх мієлосупресивну дію.

Антихолінергічні препарати (наприклад, атропін, біпериден) можуть підвищувати біодоступність гідрохлортіазиду, що пов'язано зі зниженням рухової активності травного тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Одночасний прийом гідрохлортіазиду з вітаміном D або препаратами кальцію може призводити до підвищення рівня кальцію у крові.

Одночасний прийом циклоспорину може збільшувати ризик гіперурикемії і подагри.

Є повідомлення про розвиток гемолітичної анемії при одночасному прийомі гідрохлортіазиду і препаратів метилдопи.

У пацієнтів, що приймають гідрохлортіазид одночасно із прийомом карбамазепіна може розвинути гіпонатріємія. Таких пацієнтів необхідно попереджати про можливість розвитку гіпонатріємічної реакції, та рекомендувати здійснення відповідного моніторингу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Адельфан-Езидрекс являє собою комбінацію трьох антигіпертензивних компонентів, що мають різні точки застосування своєї дії і взаємно доповнюють антигіпертензивні ефекти один одного.

Резерпін викликає виснаження депо катехоламінів у закінченнях постгангліонарних симпатичних нервів і в ЦНС. Унаслідок цього здатність депонувати катехоламіни порушується на досить тривалий період. Вичерпання запасів катехоламінів призводить до порушення передачі імпульсів у закінченнях симпатичних нервів, що, у свою чергу, призводить до зниження тону симпатичної нервової системи (при цьому активність парасимпатичної нервової системи не змінюється). Таким чином, резерпін знижує підвищений артеріальний тиск (АТ) і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Крім того, резерпін викликає седативний ефект.

Резерпін викликає також вичерпання запасів інших нейромедіаторів, наприклад, серотоніну, допаміну, нейропептидів та адреналіну у центральних і периферичних нейронах. Ці ефекти резерпіну можуть відігравати роль у реалізації його фармакологічних ефектів та антигіпертензивної дії.

Після прийому резерпіну внутрішньо його антигіпертензивний ефект розвивається повільно; максимум дії досягається лише через 2-3 тижні і підтримується протягом тривалого часу.

Дигідралазину сульфат знижує тонус гладкої мускулатури артеріальних судин (переважно артеріол) і зменшує периферичний судинний опір. Механізм цієї дії на клітинному рівні залишається незрозумілим. Більшою мірою судинний опір знижується у судинах серця, головного мозку, нирок та інших внутрішніх органів і меншою мірою – у судинах шкіри і скелетних м'язів. Якщо зниження

артеріального тиску не має надто вираженого характеру, кровотік у розширеному кровоносному руслі загалом посилюється.

Переважає розширення артеріол, а не венул, зменшує вираженість ортостатичної гіпотензії і сприяє підвищенню серцевого викиду.

Розширення судин, що призводить до зниження артеріального тиску (більшою мірою діастолічного, ніж систолічного), супроводжується рефлекторним збільшенням ЧСС, ударного об'єму і серцевого викиду. Рефлекторне збільшення ЧСС і серцевого викиду може нівелюватися за рахунок комбінування дигідралазину з резерпіном, який пригнічує симпатичну нервову систему.

Застосування дигідралазину може призвести до затримки натрію і рідини в організмі і, отже, до розвитку набряків і зниження діурезу. Ці небажані явища можна усунути одночасним застосуванням діуретика, наприклад, гідрохлортіазиду.

Гідрохлортіазид – тіазидний діуретик – діє у кортикальному сегменті петлі Генле і дистальних відділах ниркових каналців. Препарат гальмує реабсорбцію іонів хлору і натрію (за рахунок антагоністичної взаємодії з транспортним ферментом Na^+Cl^-) і посилює реабсорбцію іонів кальцію (механізм невідомий). Підвищення кількості і/або швидкості надходження іонів натрію і рідини у кортикальний сегмент збиральних трубочок призводить до збільшення секреції і виведення іонів калію і водню.

У хворих із нормальною функцією нирок збільшення діурезу відзначається після застосування всього 12,5 мг гідрохлортіазиду. Збільшення екскреції із сечею натрію і хлору і дещо менш виражене збільшення калійурезу залежать від дози гідрохлортіазиду. Після прийому препарату внутрішньо діуретичний і натрійуретичний ефект розпочинаються через

1-2 години, досягає максимуму через 4-6 годин і триває протягом 10-12 годин.

Діурез, викликаний тіазидами, спочатку призводить до зменшення об'єму циркулюючої плазми крові, серцевого викиду і системного АТ. Можлива активація системи «ренін-ангіотензин-альдостерон». При тривалому застосуванні гідрохлортіазиду підтримання гіпотензивного ефекту забезпечується, можливо, за рахунок зменшення периферичного судинного опору. Серцевий викид повертається до вихідних значень, зберігається незначне зменшення об'єму плазми крові і збільшення активності реніну плазми крові.

Фармакокінетика.

Всмоктування і концентрації у плазмі крові.

Резерпін швидко всмоктується після прийому внутрішньо. Вже через 30 хвилин концентрація резерпіну в плазмі крові досягає величин, які можуть бути виміряні. Системна біодоступність становить 50 %.

Дигідралазин швидко всмоктується після прийому внутрішньо. У плазмі крові препарат знаходиться переважно у формі незміненого дигідралазину і гідразонових речовин, що утворюються внаслідок метаболізму основної речовини. Близько 10 % препарату знаходиться у плазмі крові у формі гідралазину.

Гідрохлортіазид після прийому внутрішньо всмоктується на 60-80 %. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – 1,5-3 години. Зміни всмоктування під впливом прийому їжі не мають клінічного значення. У діапазоні терапевтичних доз системна біодоступність гідрохлортіазиду приблизно пропорційна величині дози. При частому застосуванні препарату його фармакокінетика не змінюється.

Розподіл.

Відносний об'єм розподілу *резерпіну* досягає у середньому 9,1 л/кг (коливання від 6,4 до 11,8 л/кг). Зв'язування з білками плазми крові становить понад 96 % (альбуміни і ліпопротеїни).

Гідрохлортіазид накопичується в еритроцитах. У фазі виведення його концентрація в еритроцитах у 3-9 разів більша, ніж у плазмі крові. Зв'язування з білками плазми крові – 40-70 %. Об'єм розподілу у термінальній фазі виведення становить 3-6 л/кг (що еквівалентно 210-420 л при масі тіла 70 кг).

Метаболізм.

Резерпін метаболізується у кишечнику і печінці. Основними метаболітами є метилрезерпат і триметоксибензойна кислота.

Дигідралазин метаболізується значною мірою за участі таких процесів як окислення, утворення гідразонів та ацетилювання. Здатність пацієнта реагувати на ацетилювання не чинить істотного

впливу на фармакокінетику дигідралазину.

Гідрохлортіазид метаболізується дуже незначною мірою. Його єдиним метаболітом, який виявлено у слідовій кількості, є 2-аміно-4-хлоро-М-бензендисульфамід.

Виведення.

Виведення *резерпіну* та його метаболітів з плазми крові відбувається у два етапи: I період напіввиведення становить 4,5 години; II – 271 годину. Середнє значення періоду напіввиведення незміненої речовини становить 33 години. Загальний кліренс препарату становить у середньому 245 мл/хв. Протягом перших 96 годин після прийому внутрішньо

8 % дози виділяється із сечею, головним чином у вигляді метаболітів, і 62 % – з фекаліями, переважно у незміненому вигляді.

Період напіввиведення незміненого *дигідралазину* дорівнює у середньому 4 години. Загальний кліренс становить у середньому 1450 мл/хв. Після прийому внутрішньо близько 46 % прийнятої дози виводяться протягом 24 годин, переважно у вигляді метаболітів, в основному з калом. Близько 0,5 % прийнятої дози виявляється у сечі у вигляді незміненої речовини.

Виведення *гідрохлортіазиду* з плазми крові двофазне: період напіввиведення початкової фази становить 2 години, кінцевої фази (через 10-12 годин після прийому) – близько 10 годин. У пацієнтів із нормальною функцією нирок виведення здійснюється майже винятково нирками. Загалом 50-75 % прийнятої внутрішньо дози виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Хворі літнього віку та хворі з порушенням функції нирок. У хворих літнього віку і хворих із порушенням функції нирок кліренс гідрохлортіазиду істотно знижується, що призводить до значного збільшення його концентрації у плазмі крові. Зниження кліренсу, що відзначається у хворих літнього віку, очевидно, пов'язано зі зниженням функції нирок.

Порушення функції печінки.

У хворих на цироз печінки змін фармакокінетики гідрохлортіазиду не відзначається.

У хворих літнього віку і хворих із порушеннями функції нирок середні терапевтичні дози Адельфану-Езидрексу можуть бути нижчими, ніж у молодших хворих із нормальною функцією нирок. У хворих із порушеннями функції нирок і/або печінки може спостерігатися кумуляція дигідралазину.

У хворих із нирковою недостатністю відзначається сповільнення виведення резерпіну, що, однак, компенсується збільшенням його виведення з калом. У таких випадках, щоб уникнути накопичення препарату в організмі, потрібна корекція разової дози Адельфану-Езидрексу або збільшення інтервалів між дозами, з урахуванням динаміки АТ і сприйнятливості пацієнта.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від білого до майже білого кольору, без оболонки, круглі, пласкі з обох боків, зі скошеними краями, з написом СІВА з одного боку та літерами АF з рискою між ними – з іншого.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Запобігати від впливу світла, вологи. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 250 таблеток в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сандоз Прайвіт Лімітед, компанія групи Новартіс.

Місцезнаходження.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО
Ворлі, Мумбай, Індія.

Сторінка 9 з 9. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України