

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Гидрохлоротиазид + Лозартан**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Гидрохлоротиазид + Лозартан.

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
гидрохлоротиазид + лозартан.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

1 таблетка содержит:

*действующие вещества:* гидрохлоротиазид — 12,5 мг, лозартан калия — 50,0 мг;  
*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) — 167 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 18,30 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 19,00 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 3,80 мг, магния стеарат — 3,80 мг; состав оболочки: гипромеллоза — 3,22 мг, титана диоксид — 0,29 мг, железа оксид желтый (Е 172) — 0,19 мг, макрогол — 0,30 мг.

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. Допустима незначительная шероховатость поверхности. Цвет таблеток на изломе — белый или белый с желтоватым опенком.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист).

**Код АТХ:** C09DA01

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

*Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан*

Компоненты препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая уровень артериального давления (АД) в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих компонентов. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов

альдостерона может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика.

Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом. Гидрохлоротиазид вызывает небольшое повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Комбинация лозартана и гидрохлоротиазида способствует уменьшению выраженности гиперурикемии, вызванной диуретиком.

#### *Гидрохлоротиазид*

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический / натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натриурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

#### *Лозартан*

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого; ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. АТ<sub>2</sub>-рецепторы — второй тип рецепторов, с которыми

связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан - селективный антагонист АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II (АРА II) лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7%, плацебо,9%), не имеют отношения к действию лозартана.

### **Фармакодинамика**

Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан является комбинированным препаратом гидрохлоротиазида и лозартана. У пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка лозартан, в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом, уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что было доказано с помощью оценки комбинированной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда, а также показателя сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

### **Лозартан**

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического АД при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации лозартана в плазме крови ( $C_{max}$ ) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85 %, а через 24 часа после однократного и многократного приемов — на 26-39 %.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению АРП. Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2-3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения  $C_{max}$  лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После

отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Влияние препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан на АРП и концентрацию ангиотензина II было сходным с наблюдаемыми эффектами при приеме лозартана в дозе 50 мг.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ — фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками. У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42%), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ, принимавших лозартан в дозе 50 мг в

течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении концентрации норадреналина в плазме крови.

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг/сут не вызывал клинически значимых изменений концентрации триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II-IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5, 0, 25 и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

### ***Фармакокинетика***

#### ***Всасывание***

##### *Лозартан*

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33%. Средние  $C_{max}$  лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3-4 часа соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного

приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

### **Распределение**

#### **Гидрохлоротиазид**

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный (но не гематоэнцефалический) барьер и выделяется с грудным молоком.

#### **Лозартан**

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

### **Метаболизм**

#### **Лозартан**

Примерно 14 % дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (<sup>14</sup>C лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвовавших в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный — N-2-тетразол-глюкуронид.

### **Выведение**

#### **Гидрохлоротиазид**

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму и быстро выводится почками. При контроле уровня препарата в плазме крови в течение как минимум 24 часов T<sub>1/2</sub> варьировал от 5,6 до 14,8 часов. Не менее 61 % принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде в течение 24 часов.

#### **Лозартан**

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизменном виде и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его

активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) лозартана и его активного метаболита приблизительно 2 и 6-9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения  $^{14}\text{C}$  лозартана у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % в кале.

### **Фармакокинетика у отдельных групп пациентов**

#### *Гидрохлоротиазид + Лозартан*

Полситые пациенты. Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пожилых пациентов с АГ значительно не отличаются от данных показателей у молодых пациентов с АГ.

#### Лозартан

Пол. Значения концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее, не имеет клинического значения.

Нарушения функции печени. При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5 и 1,7 раза выше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Нарушения функции почек. Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с  $\text{КК} \leq 30$  мл/мин — 20,7 часов.

## **Показания к применению**

- АГ (пациентам, которым показана комбинированная терапия).
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.
- повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным сульфонида;
- анурия;
- тяжелые нарушения функции почек (КК 30 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозогалактозной мальабсорбции.

## **С осторожностью**

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); хроническая сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; артериальная гипотензия; нарушения функции печени; нарушения функции почек, нарушения водно-электролитного баланса; пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающим лечение большими дозами диуретиков) в связи с возможностью возникновения симптоматической артериальной гипотензии; гипокалиемия; гипонатриемия; гиперкальциемия; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать



полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов; аллергические реакции на пенициллин в анамнезе; гиперпаратиреоз; гиперурикемия, подагра, немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан при беременности и в период грудного вскармливания противопоказан.

*Лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан должен быть отменен.*

Хотя нет опыта применения препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием лозартана приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан применяется во втором или третьем триместре беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими

гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

#### *Гидрохлоротиазид*

##### *Беременность*

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре) Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т.к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

##### *Период грудного вскармливания*

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене приема для матери.

#### **Способ применения и дозы**

Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан принимается внутрь вне зависимости от приема пищи. Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

#### ***Артериальная гипертензия***

Обычно начальная и поддерживающая доза — 1 таблетка препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан раз в сутки. У пациентов без адекватного терапевтического ответа на прием указанной дозы в течение 2-4 недель, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в сутки. Максимальная доза — 2 таблетки 1 раз в сутки. Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии.

#### ***Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.***

Обычно начальная доза лозартана — 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удается достичь целевых значений уровня АД на фоне приема лозартана 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости нужно увеличить дозу лозартана до 100 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут, в дальнейшем — увеличить дозу до 2 таблеток препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан (всего 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана) 1 раз в сутки.

*Применение у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе.*

Не требуется подбор начальной дозы препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК  $\leq$  30 мл/мин) (см. «Противопоказания»).

*Применение у пациентов со сниженным ОЦК*

Перед началом терапии препаратом Гидрохлоротиазид + Лозартан необходимо восстановить ОЦК и/или содержание натрия в крови.

#### *Применение у пациентов с нарушением функции печени*

Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. «Противопоказания»).

#### *Применение у пожилых пациентов*

Не требуется подбор начальной дозы препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан для пожилых пациентов.

### **Побочное действие**

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ( $> 1/10$ ); часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях с гидрохлоротиазидом + лозартаном нет побочных реакций, специфичных для данной комбинации. Побочные реакции ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. Суммарная частота нежелательных реакций, о которых сообщалось при применении данной комбинации, была сопоставима с таковой при применении плацебо. Частота отмены терапии была также сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо.

В целом лечение гидрохлоротиазидом + лозартаном переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении АГ головокружение было единственной связанной с приемом препарата нежелательной реакцией, частота которой превышала таковую при приеме плацебо больше чем на 1 %.

Как было показано в контролируемых клинических исследованиях, лозартан в комбинации с гидрохлоротиазидом в целом хорошо переносится у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями были системное и несистемное головокружение, слабость/повышенная утомляемость.

В ходе пострегистрационного применения препарата, проведенных клинических исследований и/или пострегистрационного применения отдельных активных компонентов препарата сообщалось о дополнительных побочных реакциях, описанных ниже в таблице 1 :

Таблица 1.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид + Лоза ан	Гидрохлоротиазид	Лозартан
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	сиаладенит, спазм, гастрит, запор		нечасто	
	панкреатит		нечасто	частота неизвестна
	диа я		нечасто	часто
	тошнота		нечасто	часто
	вота		нечасто	нечасто
	боль в животе, диспепсия			часто
	запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, кишечная непроходимость			нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид + Ло-	Гидрохлоротиазид	Лозартан
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	гепатит	редко		
	холестатическая желтуха, холецистит		нечасто	
	нарушения функции печени			частота неизвестна
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	гиперкалиемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	редко		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура		нечасто	
	анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз			нечасто
	тромбоцитопения		нечасто	частота неизвестна

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	анафилактические реакции		редко	редко
	реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки, и/или языка), у некоторых из этих пациентов имело место развитие ангионевротического отека в анамнезе на фоне применения других препаратов, включая ингибиторы АПФ			редко
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия		нечасто	
	анорексия		нечасто	нечасто
	подагра			нечасто
<i>Нарушения психики</i>	бессонница		нечасто	
	тревога, тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти			нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль		часто	часто
	головокружение			часто
	повышенная возбудимость, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок,			нечасто
	дисгевзия			частота неизвестна

<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	сантопия		нечасто	
	вторичная острая закрытоугольная глаукома и/или острая миопия		частота неизвестна	
	нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит			нечасто-
	временное снижение остроты зрения,		нечасто	нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	некротический васкулит, кожный васкулит		нечасто	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	респираторный дистресссиндром, включая пневмонит и некардиогенный отек легких		нечасто	
	кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит			часто
	ощущение дискомфорта в глотке, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовые кровотечения, ринит, заложенность дыхательных путей			нечасто
<i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>	крапивница, токсический эпидермальный некролиз		нечасто	
	кожная форма системной красной волчанки		частота неизвестна	
	оточ вствительность		нечасто	нечасто
	алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, кожный зуд, крапивница, кожная сыпь, повышенное потоотделение			нечасто

<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	мышечные судороги		нечасто	часто
	боль в спине, боль в нижних конечностях, миалгия			часто
	боль в верхних конечностях, отечность суставов, боль в области коленных суставов, боль в мышцах и костях,			нечасто
	боль в области плечевых суставов, ригидность суставов, артралгия, артрит, фибромиалгия, коксалгия, мышечная слабость			
	рабдомиолиз			частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	гликозурия, интерстициальный нефрит		нечасто	
	нарушение функции почек, почечная недостаточность		нечасто	часто
	никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей			нечасто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	лихорадка		нечасто	нечасто
	астения, повышенная утомляемость, боль в груди			часто
	отечность лица, периферические отеки			нечасто
	гриппоподобные симптомы, слабость			частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	вертиго, звон в ушах			нечасто



<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, боль в области грудины, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ощущение сердцебиения, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), васкулит			нечасто
	дозозависимый ортостатический эффект			частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	снижение либидо, эректильная дисфункция			нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	гиперкалиемия	редко		часто
	Незначительное снижение гематокрита и гемоглобина			часто
	Незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови			нечасто

	Повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина в плазме крови			Очень редко
	гипонатриемия			Частота неизвестна

### **Передозировка**

Нет данных о специфическом лечении передозировки препаратом Гидрохлоротиазид + Лозартан. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Прием препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. В случае если препарат принят недавно, рекомендуется провокация рвоты, а также устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений, печеночной комы и снижение АД стандартными методами.

#### *Гидрохлоротиазид*

##### Симптомы

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение АД, шок;
- *со стороны нервной системы:* слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, жажда;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота, мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

##### *Лечение*

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать

водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

### *Лозартан*

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки — выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### Гидрохлоротиазид

#### *Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов*

#### *Препараты лития*

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

#### Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинами);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
- *нейролептики: фенотиазины* (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд,

- сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- *антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);
  - *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
  - *противогрибковые средства: азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
  - *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
  - *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
  - *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
  - *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
  - *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
  - *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
  - *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоласгин);
  - *прочие лекарственные средства* (анагредид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол); в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлортиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

*Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT*

Одновременное применение гидрохлортиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций

необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

*Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника.* Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлортиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлортиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

#### Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлортиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

*Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания*

#### *Другие гипотензивные препараты*

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлортиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлортиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

*Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии*

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлортиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

*Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)*

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

*Адреномиметики (прессорные амины)*

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты  $\geq 3$  г/сутки)* НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

*Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин*

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

*Бета-адреноблокаторы, diaзоксид*

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или diaзоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

*Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)*

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Амантадин*

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

*Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)*

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

*Цитотоксические (противоопухолевые) препараты*

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

#### *Метилдопа*

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

#### *Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)*

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлортиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлортиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

#### *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

#### *Циклоспорин*

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

#### *Пероральные антикоагулянты*

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

#### *Йодсодержащие контрастные вещества*

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

#### *Препараты кальция*

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

#### *Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)*

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестиопола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

### Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенobarбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4 кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь. Флуконазол, ингибитор изофермента P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, алипорином), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.



У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, потому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

### **Особые указания**

Гидрохлоротиазид + Лозартан

#### Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. «Побочное действие»).

#### Нарушения функции почек и печени

Препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан противопоказан для применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) (см. «Противопоказания»).

#### Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие

олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан должен быть сразу отменен (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### Гидрохлоротиазид

##### *Нарушения функции почек*

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушений функции почек Тили наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

##### *Нарушения функции печени*

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

##### *Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения*

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

### *Натрий*

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

### *Калий*

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт", которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

### *Кальций*

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлортиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

#### *Магний*

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипوماгнемии. Клиническое значение гипوماгнемии остается неясным.

#### *Глюкоза*

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлортиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

#### *Мочевая кислота*

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

#### *Липиды*

При применении гидрохлортиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

#### *Острая миопия / вторичная закрытоугольная глаукома*

Гидрохлортиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлортиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При

появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

#### *Фоточувствительность*

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

#### *Немеланомный рак кожи*

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) - базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи. Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

#### *Спортсмены*

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

#### *Прочее*

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

#### Лозартан

##### Артериальная гипотензия и снижение ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК или содержанием натрия в крови, развившихся по причине интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения данного препарата.

##### Нарушение водно-электролитного баланса

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с почечной недостаточностью, с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. Необходим тщательный контроль содержания калия в крови или КК, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и КК 30-50 мл/мин.

Во время лечения препаратом Гидрохлоротиазид + Лозартан не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.

##### Аортальный или митральный стенозы, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозами или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

##### ИБС и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ИБС или цереброваскулярными

заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

### ХСН

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности.

### Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительного ответа на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан не рекомендуется у данной группы пациентов.

### Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легким или умеренным нарушениями функции печени в анамнезе препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан следует назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан не должен применяться у данной группы пациентов (см. «Противопоказания»).

### Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения почечной функции могут возвращаться к норме после прекращения лечения.

Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

## **Особые группы пациентов**

### Раса

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного

критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка ( $n = 9193$ ), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13 %,  $p = 0,021$ ) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с атенололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной ( $n = 8660$ ,  $p = 0,003$ ). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (то есть меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ( $p = 0,03$ ).

#### Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Гидрохлоротиазид + Лозартан во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

#### Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует соблюдать осторожность из-за возможности развития головокружения или слабости (см. «Побочное действие»).

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 50 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 1, 2, 3, 4, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

#### **Условия хранения**



В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

4 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Биоком», Россия,

Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Тел. (8652) 36-53-56, 36-53-

54, факс (8652) 36-53-55.

исполнительный директор



ЗАО

«Биоком»Сергеев А.А.

МЗ	эк	СПЕРТНЫЙ	ОТЧЕТ
РФ	СТВИТЕЛЕН	ДЛЯ	
0	ДАННО	ВЕРСИИ	
0	ДОКУМЕНТА		
00000007			

0 1 9 как