

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-Н(001126)-(РФ-РУ)

Торговое наименование: Каптоприл Реневал

Международное непатентованное наименование: каптоприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: каптоприл – 25 мг, 50 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 101, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, стеариновая кислота

Описание

Дозировка 25 мг

Каждотые двояковыпуклые таблетки с округленными краями белого или почти белого цвета с крестообразной риской. Допускается наличие аморфности и характерного запаха.

Дозировка 50 мг

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской. Допускается наличие аморфности и характерного запаха.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор.

Код АТХ: C09AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Каптоприл – высокоспецифичный конкурентный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) первого поколения, содержащий сульфидную группу (SH-группу). Связывая активность ренин-ангиотензин-альдостеронной системы (РААС), ингибирует АПФ, каптоприл уменьшает превращение ангиотензина I в ангиотензин II и устранивает вазоконстрикторное воздействие последнего на артериальные и венозные сосуды. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II происходит вторичное увеличение активности ренина плазмы крови (за счет устранения отрицательной обратной связи) и уменьшение секреции альдостерона корой надпочечников. Антигипертензивный эффект каптоприла не зависит от активности ренина плазмы крови. Снижение артериального давления (АД) отмечают при нормальной и даже сниженной активности гормона, что обусловлено воздействием на тканевую РААС.

Каптоприл уменьшает опосредованную АПФ деградацию брадикинина и увеличивает его содержание в тканях организма. В результате ингибирования АПФ увеличивается активность циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, что способствует периферической вазодилатации за счет накопления брадикинина (пептид, обладающий выраженным вазодилатирующим действием) и увеличения синтеза простагландина Е2. Этот механизм может являться определенным вклад в антигипертензивное действие каптоприла, а также является причиной возникновения некоторых нежелательных реакций (частьности, сухого кашля).

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл снижает АД без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), задержки жидкости и ионов натрия в организме. После однократного приема внутрь максимальный антигипертензивный эффект наблюдается через 60-90 минут. Степень снижения АД одинакова при положении пациента «стоя» и «лежа». Длительность антигипертензивного эффекта зависит от дозы препарата. Антигипертензивное действие каптоприла может усиливаться с течением времени и достигает оптимальных значений через несколько недель терапии. Ортостатический гипотензивный эффект развивается редко, в основном у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови. Внезапное прекращение приема каптоприла, как правило, не приводит к развитию синдрома «отмены».

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл увеличивает почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации обычно не изменяется. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда левого желудочка. При субинфарктном приеме каптоприла у пациентов с несложившимся гипертоническим кризом начало антигипертензивного действия отмечается через 10-20 минут, максимальный антигипертензивный эффект наблюдается через 45-60 минут. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) каптоприл существенно уменьшает общие периферические сосудистое сопротивление (ОПСС) и увеличивает венозный объем (уменьшая таким образом пред- и постнагрузку на сердце), снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения, увеличивает минутный объем сердца и улучшает толкательную способность к физической нагрузке.

В placebo-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка < 40 %) после перенесенного инфаркта миокарда каптоприл улучшал выживаемость, замедлял развитие клинически выраженной сердечной недостаточности и снижал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, диабетической нефропатией, ретинопатией и протеинурией 250 мг/сутки каптоприл уменьшал протеинурию и снижал скорость прогрессирования диабетической нефропатии.

Эффективность и безопасность применения каптоприла у детей не установлены.

Фармакотоксикатика

Абсорбция

При приеме внутрь каптоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация каптоприла в плазме крови (C_{max} – 114 нг/мл) достигается через 30-90 минут (в среднем через 1 час) после приема внутрь. Минимальная биодоступность составляет в среднем 70-75%. Одновременный прием пищи уменьшает абсорбцию каптоприла на 30-40%. При субинфарктном приеме каптоприла в дозах 12,5-25 мг по сравнению с приемом внутрь отмечается более быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max} 40-45 мнг/мл) при сопоставимых значениях C_{max} и AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»).

Время распределения в терминальной фазе (21/α) составляет от незначительного проникновения каптоприла в глубокие ткани организма. Связь с белками плазмы крови составляет 25-30 %. Незначительно (менее 1 %) проникает через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер. Менее 0,002 % при принитой дозе каптоприл секретируется с грудным молоком.

Метаболизм

Каптоприл метаболизируется в печени с образованием дисульфидного димера каптоприла и каптоприл-цистенсульфида. Метаболиты фармакологически неактивны.

Экскреция

Период полувыведения (T_{1/2}) каптоприла составляет 2-3 часа. Препарат выводится из организма преимущественно почками, до 50 % в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов. Около 95 % каптоприл выводится почками в течение первых суток, из них 40-50 % в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов. В суточной моче определяются 38 % неизмененного каптоприла и 62 % – в виде метаболитов.

Фармакотоксикатика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Каптоприл кумулируется при хронической почечной недостаточности. T_{1/2} каптоприла при почечной недостаточности составляет 3,5-32 часа (увеличение T_{1/2} коррелирует со снижением клиренса креатинина). Для непочечной элиминации T_{1/2} составляет 156 часов. Пациентам с нарушением функции почек следует уменьшать дозу каптоприла и/или увеличить интервал между приемами препарата.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия, в том числе реноваскулярная (включая несложившийся гипертонический криз);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- острый инфаркт миокарда: в течение первых 24 часов с момента инфаркта при клинически стабильном состоянии;
- дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка < 40 %) после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии для снижения частоты возникновения клинически выраженной сердечной недостаточности, увеличения выживаемости и снижения частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности;
- диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1 типа (при альбуминурии более 30 мг/сут).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к каптоприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ и последующей/идиопатический ангионевротический отек;
- тяжелые нарушения функции печени и/или почек;
- рефрактерная гиперкалиемия;
- артериальная стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией;
- состояние после трансплантации почек;
- стеноз устья аорты и аортальные изменения, затрудняющие отток крови из левого желудочка;
- одновременное применение с аписероном и препаратами, содержащими аписерон, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- Артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания;
- первичный гиперальдостеронизм;
- нарушения функции печени;
- состояние после трансплантации почки (системная красная волчанка, склеродермия и другие), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);
- нарушения функции почек;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- гиперкалиемия;
- сахарный диабет;
- отягощенный аллергический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе;
- одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из дна перепончатых путей;
- одновременное проведение процедуры афереза липопротеиновой низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата;
- гемализа с использованием высокотонических мембран (например, AN69®);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоте);
- применение во время любых хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;
- применение у пациентов негрудной расы;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение каптоприла во время беременности противопоказано. Каптоприл не следует применять в I триместре беременности. Соответствующих контролируемых исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о риске тератогенности после

воздействия ингибиторов АПФ в I триместре беременности, не были убедительными, однако некоторое увеличение риска не может быть исключено.

Длительное применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может приводить к нарушениям развития плода (снижение функции почек, снижение артериального давления, замедление ossification костей черепа), смерти плода и рождения ослабленного у новорожденного (неонатальная почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если беременность наступила во время применения каптоприла, прием препарата необходимо прекратить как можно скорее и регулярно проводить мониторинг развития плода. Если пациентка получала каптоприл во время II и III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния костей черепа и функции почек плода. Новорожденные, чья матери применяли каптоприл во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Женщины, планирующие беременность, не должны применять ингибиторы АПФ (включая каптоприл). Женщины детородного возраста должны быть осведомлены о потенциальной опасности применения ингибиторов АПФ (включая каптоприл) во время беременности.

Если применение ингибитора АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативную гипотензивную терапию, имеющую установленный профиль безопасности для применения во время беременности.

Период грудного вскармливания

Приблизительно 1 % принятой дозы каптоприла обнаруживается в грудном молоке.

В связи с риском развития серьезных побочных реакций у ребенка, следует прекратить грудное вскармливание или прекратить терапию препаратом у матери на период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы		
Внутри, за 1 час до еды.		
Режим дозирования устанавливается индивидуально.		
Артериальная гипертензия, в том числе реноваскулярная		
Каптоприл назначают в начальной дозе 12,5 мг (1/2 таблетки по 25 мг) 2 раза в сутки. При необходимости дозу постепенно (с интервалом 2-4 недели) увеличивают до достижения оптимального эффекта.		
При мягкой и умеренной степени артериальной гипертензии адекватная поддерживающая доза каптоприла составляет 25 мг (1 таблетка по 25 мг или 1/2 таблетки по 50 мг) 2 раза в сутки; максимальная доза – 50 мг 2 раза в сутки. При тяжелой артериальной гипертензии начальная доза составляет 12,5 мг 1/2 таблетки по 25 мг или 25 мг 2 раза в сутки. Дозу постепенно увеличивают до максимальной суточной дозы 150 мг (таблетки по 50 мг 3 раза в сутки).		
Каптоприл можно применять в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными лекарственными средствами (например, с тиазидными диуретиками). Назначать каптоприл пациентам, получающим диуретики, следует с особой осторожностью под врачебным наблюдением.		
При несложившемся гипертоническом кризе возможно субинфарктное назначение каптоприла. Начальная доза каптоприла составляет 25 мг (1 таблетка по 25 мг или 1/2 таблетки по 50 мг). Таблетку следует поместить под язык и держать там до полного растворения, не проглатывая и не запивая водой. После приема препарата необходимо тщательно контролировать показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений. В случае отсутствия признаков показателя артериального давления в течение 30 минут после приема препарата можно повторно принять 25 мг (1 таблетка по 25 мг или 1/2 таблетки по 50 мг) каптоприла субинфарктно. Максимальная доза составляет 50 мг.		
Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)		
У пациентов с хронической сердечной недостаточностью терапию каптоприлом необходимо начинать под пристальным врачебным наблюдением. В большинстве случаев каптоприл должен применяться вместе с диуретиками и (при наличии показаний) сердечными гликозидами. Если перед назначением каптоприла проводилась диуретическая терапия, необходимо учитывать влияние выраженного снижения содержания натрия в крови и/или объема циркулирующей крови (ОЦК).		
Начальная суточная доза составляет 6,25 мг (1/4 таблетки по 25 мг) 3 раза в сутки для пациентов с верифицированной или возможной гипотонимией и/или гиповолемией и/или 12,5 мг (1/2 таблетки по 25 мг) 3 раза в сутки. В дальнейшем дозу увеличивают постепенно (с интервалами не менее 2-х недель для оценки достигнутого клинического эффекта) в зависимости от индивидуальной переносимости. Средняя поддерживающая доза каптоприла составляет 25 мг (1 таблетка по 25 мг или 1/2 таблетки по 50 мг) 2-3 раза в сутки. Максимальная доза каптоприла – 150 мг в сутки (таблетки по 50 мг в 2-3 приема).		
Острый инфаркт миокарда: в течение первых 24 часов с момента инфаркта при клинически стабильном состоянии		
При остром инфаркте миокарда лечение каптоприлом необходимо начать как можно быстрее при клинически стабильном состоянии пациента. Препарат назначают в тесовой дозе 6,25 мг (1/4 таблетки по 25 мг), через 2 часа при отсутствии нарушений гемодинамики назначается препарат в дозе 12,5 мг (1/2 таблетки по 25 мг), через 12 часов препарат назначается в дозировке 25 мг. Начиная со следующего дня каптоприл назначается в дозе 100 мг/сут за 2 приема на срок 4 недели. По истечении 4 недель следует вновь оценить состояние пациента и назначенное лечение.		
Дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка < 40 %) после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии		
У пациентов, находящихся в клинически стабильном состоянии, применение каптоприла можно начинать уже через 3 дня после инфаркта миокарда. Первая доза каптоприла составляет 6,25 мг (1/4 таблетки по 25 мг) 3 раза в сутки. Затем дозу каптоприла увеличивают до 12,5 мг (1/2 таблетки по 25 мг) 3 раза в сутки. В дальнейшем дозу каптоприла постепенно, в течение нескольких дней – нескольких недель (в зависимости от переносимости), увеличивают до 75 мг в сутки (в 2-3 приема) вплоть до максимальной суточной дозы – 150 мг (таблетки по 50 мг 3 раза в сутки). Увеличение дозы каптоприла до 75 мг в сутки рекомендуется осуществлять в условиях стационара под пристальным врачебным наблюдением.		
Диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1 типа (при альбуминурии более 30 мг/сутки)		
Каптоприл назначают в суточной дозе 75-100 мг, разделенной на 2-3 приема.		
У пациентов с сахарным диабетом 1 типа, нормальным АД и микроальбуминурией (экскреция альбумина 30-300 мг в сутки) эффективная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа, нормальным АД и выраженной протеинурией (экскреция белка с мочой более 500 мг в сутки) эффективная доза каптоприла составляет 25 мг (1 таблетка по 25 мг или 1/2 таблетки по 50 мг) 3 раза в сутки.		
Применение в особых группах пациентов		
Пациенты с нарушением функции почек, не обусловленным диабетической нефропатией		
Поскольку каптоприл выводится преимущественно почками, его выведение нарушается при почечной недостаточности. Пациентам с нарушением функции почек следует с особой осторожностью увеличивать дозу препарата, применяя меньшие дозы и/или соблюдая более длительные (не менее 1-2 недели) интервалы между увеличением дозировки. После достижения желаемого терапевтического эффекта следует уменьшить поддерживающую дозу каптоприла и/или увеличить интервал между приемами препарата.		
При необходимости дополнительной терапии диуретиками у пациентов с тяжелым нарушением функции почек предпочтительным является применение «петлевых» диуретиков (например, фуросемида), а не диуретиков тиазидного ряда.		
При нарушении функции почек легкой и умеренной степени тяжести (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м ²) каптоприл можно назначать в дозе 75-150 мг в сутки (коррекция дозы не требуется). При тяжелой почечной недостаточности для предотвращения кумуляции каптоприла рекомендуется следующий режим дозирования:		
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	Начальная суточная доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Пациенты с нарушением функции почек, обусловленным диабетической нефропатией

При нарушении функции почек легкой и умеренной степени тяжести (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы каптоприла не требуется. Отсутствует необходимость применения каптоприла у пациентов с диабетической нефропатией и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). У таких пациентов рекомендуется применять каптоприл с особой осторожностью, в меньших дозах и/или соблюдая более длительные (не менее 1-2 недели) интервалы между увеличением дозировки.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста применение каптоприла рекомендуется начинать с дозы 6,25 мг (1/4 таблетки по 25 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем дозу каптоприла постепенно повышают. Рекомендуется постоянная коррекция дозы в зависимости от терапевтического ответа и применение наименьших доз каптоприла, обеспечивающих адекватный контроль артериального давления.

Побочные действия

Частота нежелательных явлений установлена следующими образом: «очень часто» (≥ 1/10); «часто» (≥ 1/100; < 1/100); «нечасто» (≥ 1/1000; < 1/100); «редко» (≥ 1/10000; < 1/1000); «очень редко» (< 1/10000), включая отдельные состояния: «неуточненной частоты» (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в том числе апластическая, гемолитическая), аутоиммунная тромбоцитопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – анорексия; очень редко – гиперкалиемия, гипонатриемия, гипонатриемия.

Нарушения психики: часто – расстройство сна; очень редко – спутанность сознания, депрессия.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия или тахикармия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, выраженное снижение артериального давления, стенокардия; очень редко – остановка сердца, кардиогенный шок.

Нарушения со стороны системы пищеварения: часто – тошнота, рвота, запор, диарея, диспепсия, периферические отеки.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов зрительной клетки и слуховых: часто – кашель (сухой непродуктивный), одышка; очень редко – бронхоспазм, ринит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмония, эозинофильный пневмонит, отек легких.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, сонливость; нечасто – головная боль, парестезия; редко – атаксия; очень редко – нарушения зрения.

Нарушения со стороны органов зрения: очень редко – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – раздражение слизистой оболочки желудка, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, запор; редко – стоматит, афтозный стоматит, ангионевротический отек кишечника; очень редко – глоссит, язва желудка, панкреатит, аппендицит, дивертикулит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени, холестаз, желтуха, гепатит (включая редкие случаи гепатонекроза), повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд с высыпаниями и без высыпаний, высыпания на коже, алоpecia; нечасто – ангионевротический отек конечностей, лица, губ, слизистой оболочки, языка, глотки и горла; очень редко – крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фоточувствительность, эритродермия, экзfolиативный дерматит, тензидермисная реакция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко – миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – нарушение функции почек (включая почечную недостаточность), полиурия, олигурия, увеличение частоты мочеиспусканий; очень редко – нефротический синдром.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – импотенция, гинекомастия.

Очень распространенные и часто встречающиеся побочные эффекты: нечасто – боли в животе, повышенная утомляемость, астения, общие недомогание; очень редко – гипертетермия.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – протеинурия, эозинофилия, гипонатриемия, повышение концентрации азота мочевины в плазме крови, азидоз, повышение концентрации креатинина и билирубина в сыворотке крови, снижение гемоглобина и гематокрита, снижение числа лейкоцитов, тромбоцитоз, повышение титра антинуклеарных антител, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Важно сообщать о развитии нежелательных реакций с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. Медицинские работники сообщают о любых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Передозировка

Симптомы: резкое снижение артериального давления, шок, ступор, брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность.

Лечение: промывание желудка, введение аскорбиновой и натрия сульфата в течение 30 минут после приема препарата, введение 0,9 % раствора натрия хлорида и других плазмозамещающих растворов (предварительно пациента уложить, приподнять ноги и затем проводить мероприятия по восполнению ОЦК), гемодиализ. При брадикардии или выраженных вагусных реакциях – введение атропина. Может быть рассмотрено применение электрокардиостимулятора. Перитонеальный диализ неэффективен для выведения каптоприла из организма.

