

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
КОРДЕРИЯ® А

Препаратнинг савдо номи: Кордерия® А

Таъсир этувчи моддалар (ХПН): периндоприл, амлодипин

Дори шакли: таблеткалар

Таркиби:

1 та таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол моддалар: периндоприл терт-бутиламин 4 мг, бу 3,338 мг периндоприлга эквивалент ва амлодипин бесилат 6,935 мг, бу 5 мг амлодипинга эквивалент;

ёки периндоприл терт-бутиламин 4 мг, бу 3,338 мг периндоприлга эквивалент ва амлодипин бесилат 13,87 мг, бу 10 мг амлодипинга эквивалент;

ёки периндоприл терт-бутиламин 8 мг, бу 6,676 мг периндоприлга эквивалент ва амлодипин бесилат 6,935 мг, бу 5 мг амлодипинга эквивалент;

ёки периндоприл терт-бутиламин 8 мг, бу 6,676 мг периндоприлга эквивалент ва амлодипин бесилат 13,87 мг, бу 10 мг амлодипинга эквивалент;

ёрдамчи моддалар: лактоза, моногидрати; микрокристал целлюлоза; кросповидон; натрий гидрокарбонат; сувсиз коллоид кремний диоксиди; магний стеарати.

Таърифи: оқдан деярли оқ ранггача бўлган думалоқ шаклли, икки томонлама қаварик таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Юрак-қон томирлар тизимига таъсир этувчи воситалар. Ренин-ангиотензин тизимига таъсир этувчи препаратлар. АПФ ингибиторлари, комбинациялар. АПФ ингибиторлари ва кальций каналлари блокаторлари. Периндоприл ва амлодипин.

АТХ коди: C09BB04

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Периндоприл

Таъсир механизми

Периндоприл - ангиотензин I ни ангиотензин II га айлантирувчи фермент ингибитори (ангиотензинни айлантирувчи АПФ ферменти) ҳисобланади. Ўзгартирувчи фермент ёки киназа, - бу экзопептидаза бўлиб, у ангиотензиннинг қон-томирларни торайтирувчи ангиотензин II га айланишини таъминлайди, шунингдек, брадикинин вазодилататорининг фаол бўлмаган гептопептидгача парчаланишига олиб келади. АПФ ингибиция қилиниши қон плазмасида ангиотензин II концентрациясининг камайишига олиб келади, бу эса қон плазмасида ренин фаоллигини оширади (ренин ажралишининг манфий тескари боғланишини бостириш ҳисобига) ва алдостерон секрециясини пасайтиради. АПФ брадикининни фаолсизлантиргани сабабли, АПФ ингибиция қилиниши ҳам айланма ва маҳаллий калликреинкинин тизими фаоллигининг ошишига олиб келади (ва шу билан простагландинлар тизимининг фаоллашишига ҳам олиб келади). Ушбу таъсир механизми АПФ ингибиторлари томонидан артериал босимининг пасайишига олиб келади ва қисман баъзи ножўя таъсирларнинг пайдо бўлишига сабаб бўлади (масалан, йўтал).

Периндоприл ўзининг фаол метаболити - периндоприлат орқали таъсир қилади. Бошқа метаболитлар эса тажриба шароитида АПФ ни ингибиция қилишида фаоллик кўрсатмайди.

Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

Артериал гипертензия

Периндоприл артериал гипертензиянинг барча даражаларида: енгил, ўртача ва оғир даражасида артериал босимини самарали пасайтиради; систолик ва диастолик артериал босимининг пасайиши пациент ётган ҳолатда ҳам, тик турган ҳолатда ҳам кузатилади.

Периндоприл периферик кон-томирлар қаршилигини камайтиради, натижада артериал босими пасаяди. Натижада юрак қисқаришлар сонига таъсир қилмаган ҳолда периферик кон оқими кўпаяди.

Одатда, буйракда кон оқими ҳам ортади, калавалар филтрацияси тезлиги (КФТ) эса одатда ўзгармайди.

Максимал антигипертензив таъсир бир марта қабул қилингандан кейин 4-6 соат ўтгач ривожланади ва камида 24 соат давом этади: Т/Р нисбати (кейинги дозани қабул қилишдан олдинги самарадорлик/максимал самарадорлик) 87-100% ни ташкил қилади.

Артериал босими тезда пасаяди. Даволанишга жавоб берган пациентларда артериал босимининг меъёрлашиши бир ой ичида содир бўлади ва тахифилаксия пайдо бўлмасдан сақланиб қолади.

Периндоприлни қўллаш тўхтатилган тақдирда, бекор қилиш таъсири кузатилмайди.

Периндоприл чап коринча гипертрофиясини камайтиради.

Клиник тадқиқотлар периндоприлнинг кон томирларини кенгайтирувчи хусусиятларга эга эканлигини исботлади. У йирик артерияларнинг эластиклигини яхшилади ва кичик артерияларда девор қалинлигининг томир бўшлиғига нисбатини камайтиради.

Хужжатлаштирилган барқарор юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлган пациентларда юрак-кон томир асоратларининг олдини олиш

EUROPA - бу 4 йил давом этган халқаро кўп марказли рандомизация қилинган икки томонлама яширин плацебо-назорат остидаги клиник тадқиқотлар. Катта ёшдаги 12218 нафар пациент гуруҳларга рандомизация қилинган: 6110 нафар пациент 8 мг периндоприл тетбутиламин (бу 10 мг периндоприл аргининга тенг) ва 6108 нафар пациент плацебо қабул қилган. Тадқиқотда юрак ишемик касаллиги тасдиқланган ва клиник жиҳатдан тасдиқланган юрак етишмовчилиги бўлмаган пациентлар иштирок этди. Умуман олганда, пациентларнинг 90% анамнезида миокард инфаркти ва/ёки реваскуляризация операцияси бўлган. Тадқиқотдаги пациентларнинг аксарияти стандарт даволашга қўшимча равишда периндоприл: дезагрегантлар, гиполипидемик дори воситалари ва β-блокаторлар қабул қилган.

Самарадорликни баҳолашнинг асосий мезонлари мажмуавий нукта эди: юрак-кон томир ўлими, ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти ва/ёки юракнинг тўхташи ва кейинчалик муваффақиятли ишга туширилиши. Периндоприлни тетрабутиламин билан кунига бир марта 8 мг дозада даволаш натижасида тадқиқотнинг бирламчи якуний нуктаси кўрсаткичининг 1,9% га ишончли мутлақ пасайиши кузатилди (нисбий хавфни 20% га камайтириш, 95% ИИ (ишончлилик интервали) [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Амлодипин

Таъсир механизми

Амлодипин кальций ионлари оқимининг ингибитори бўлиб, дигидропиридинлар гуруҳига киради (секин кальций каналлари блокатори ёки кальций ионлари антагонисти) ва миокард силлиқ мушаклари ва кон-томирлар ҳужайраларига кальций ионларининг трансмембрана оқимини блоклайди.

Амлодипиннинг антигипертензив таъсир механизми томирларнинг силлиқ мушакларига тўғридан-тўғри бўшаштирувчи таъсири билан боғлиқ. Амлодипиннинг стенокардия белгиларини камайтирадиган аниқ механизми тўлиқ аниқланмаган, аммо амлодипин куйидаги таъсирлар туфайли умумий ишемияни камайтиради:

- амлодипин периферик артериолаларни кенгайтиради ва шу билан умумий периферик қаршилиқни камайтиради (юклама олди). Юрак қисқаришлар сони ўзгармаганлиги

сабабли, юракка тушадиган юкнинг камайиши миокарднинг энергия истеъмолини ва унинг кислородга бўлган эҳтиёжини камайтиради;

- амлодипин ҳам қисман миокарднинг ўзгармаган ва ишемияланган соҳаларида асосий коронар артериялар ва коронар артериолаларнинг кенгайишига ёрдам беради. Бундай дилатация вазоспастик стенокардияси (Принцметал стенокардияси ёки вариантли стенокардия) бўлган пациентларда миокардга кислород келишини кучайтиради.

Клиник самарадорлик ва хавфсизлик

Артериал гипертензияси бўлган пациентларда амлодипинни кунига бир марта қабул қилиш пациентнинг ётган ҳолатида ҳам, тик турган ҳолатида ҳам 24 соат давомида артериал босимнинг клиник жиҳатдан яққол пасайишини таъминлайди. Амлодипин таъсирининг секин бошланиши туфайли ўткир гипотензия чақирмайди.

Стенокардияси бўлган пациентларда амлодипинни кунига бир марта қабул қилиш умумий жисмоний зўриқиш вақтини, стенокардия хуружи пайдо бўлишидан олдинги вақтни ва ST сегменти депрессияси пайдо бўлишидан олдинги вақтни 1 мм га оширади, стенокардия хуружлари учраш тез-тезлигини камайтиради ва нитроглицеринни қўллашга бўлган эҳтиёжни камайтиради.

Амлодипинни қабул қилиш билан ҳеч қандай салбий метаболик кўринишлар ёки қон плазмасидаги липидлар даражасидаги ўзгаришлар боғлиқ эмас, шунинг учун уни астма, қандли диабет ва подаграси бўлган пациентларга қўллаш мумкин.

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК)

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлган пациентларда клиник ҳодисаларнинг олдини олишда амлодипиннинг самарадорлиги 1997 нафар пациент иштирокидаги CAMELOT (Амлодипинни тромбоз ҳолатларини чеклаш бўйича эналаприл билан таққослаш) мустақил мультицентрик рандомизация қилинган икки томонлама яширин плацебо назоратли тадқиқотида баҳоланган. 2 йил давомида 663 нафар пациент 5-10 мг дозада амлодипин, 673 нафар пациент 10-20 мг дозада эналаприл ва 655 нафар пациент статинлар, β-блокаторлар, диуретиклар ва аспирин билан стандарт даволашга қўшимча равишда плацебо қабул қилган. Самарадорлик бўйича асосий натижалар қуйидаги жадвалда келтирилган. Натижалар шуни кўрсатадики, амлодипин билан даволаш ЮИК бўлган пациентларда стенокардия ва реваскуляризация операциялари туфайли касалхонага ётқизиш ҳолатларининг камлиги билан боғлиқ.

CAMELOT тадқиқотида аҳамиятли клиник натижалар ҳолатлари сони

Юрак-қон томир ҳодисалари учраш тез-тезлиги, сони (%)				Амлодипин плацебога қарши	
Натижалар	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Нисбий хавф (95% ИИ)	р-қиймати
<i>Бирламчи охирги нуқта</i>					
Ножўя кардиоваскуляр ҳодисалари	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,0)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<i>Алоҳида ташкил этувчилар</i>					
Коронар реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Стенокардия туфайли касалхонага ётқизиш	51 (17,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт ёки транзитор ишемик ҳужум	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Кардиоваскуляр ўлими	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Димланган юрак етишмовчилиги туфайли касалхонага ёткизиш	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Юракни тўхтатиб, кейин ишга тушириш	0	4 (0,6)	1 (0,1)	-	0,04
Илк бор аниқланган периферик қон томир касалликлари	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	0,24

Юрак етишмовчилиги

NYHA (Нью-Йорк кардиология ассоциацияси) таснифи бўйича II-IV функционал синф юрак етишмовчилиги бўлган пациентлар иштирокида гемодинамикани ўрганиш ва юклама назорати билан клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, амлодипин жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ кўрсаткичлари, чап қоринчадан отилиб чиқадиган қон ҳажмини фракцияси ва клиник симптоматикаси натижалари бўйича клиник ёмонлашишга олиб келмади.

PRAISE плацебо-назорати остидаги тадқиқотнинг мақсади дигоксин, диуретиклар ва АПФ ингибиторларини қабул қилган III-IV NYHA функционал синф юрак етишмовчилиги бўлган пациентларга амлодипиннинг таъсирини баҳолаш эди. Тадқиқот шуни кўрсатдики, амлодипинни қўллаш ўлим хавфини ёки юрак етишмовчилиги билан боғлиқ касаллик/ўлим хавфини оширмайди.

PRAISE-2 - узок муддатли плацебо-назорати остидаги тадқиқот. Тадқиқотнинг мақсади клиник симптомларисиз ёки ишемик касалликни тасдиқловчи ёки унинг асосида ётган объектив маълумотларсиз III-IV NYHA функционал синф юрак етишмовчилиги бўлган пациентларга амлодипиннинг таъсирини баҳолашдан иборат. Тадқиқотда иштирок этган пациентлар узок вақт давомида АПФ ингибиторлари, дигоксин дори воситалари ва диуретикларни қабул қилишган. Тадқиқот шуни кўрсатдики, амлодипин умумий юрак-қон томир ўлимига таъсир қилмайди. Тадқиқот доирасида амлодипинни қабул қилиш ўпка шиши ҳақидаги хабарлар сонининг қўпайиши билан боғлиқ эди.

ALLHAT - юрак хуружининг олдини олиш учун турли хил даволаш усуллари ўрганиш

ALLHAT (юрак хуружларини олдини олиш учун антигипертензив ва гиполипидемик даволаш) билан касалланиш/ўлимни рандомизация қилинган икки томонлама яширин ўрганиш енгил ва ўртача артериал гипертензияси бўлган пациентларда замонавий терапевтик воситаларни таққослаш учун ўтказилди: амлодипин кунига 2,5-10 мг дозада (кальций каналлари блокатори) ёки лизиноприл кунига 10-40 мг дозада (АПФ ингибитори) биринчи қатор терапияси ва тиазидли диуретик хлорталидон суткада 12,5-25 мг дозада.

Тадқиқотда 55 ёшдан катта бўлган артериал гипертензияси бўлган 33357 нафар пациент иштирок этди, улар ўртача 4,9 йил давомида кузатилган. Пациентларда камида битта кардиоваскуляр хавф омили, шу жумладан тадқиқотга киритилишидан 6 ойдан қўпроқ вақт олдин миокард инфаркти ёки инсульт ёки бошқа атеросклеротик юрак-қон томир касаллигининг тасдиқланиши (жами 51,5%), II тип диабет (36,1%), ЮЗЛ дислипидемияси (юқори зичликдаги липопротеидлар) <35 мг/дл (11,6%), электрокардиограммада ёки эхокардиография вақтида аниқланган чап қоринча гипертрофияси (20,9%), чекиш (21,9%) мавжуд бўлган.

Тадқиқотнинг бирламчи якуний нуктаси мажмуавий бўлиб, ЮИКнинг ўлим билан якунланиш асоратлари ёки ўлим билан якунланмаган миокард инфарктидан иборат бўлди. Амлодипин асосидаги даволаш ва хлорталидон асосидаги даволаш ўртасида бирламчи якуний нукта кўрсаткичлари бўйича статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланмади: нисбий хавф 0,98, 95% ИИ (0,90-1,07) $p = 0,65$. Иккиламчи охириги нукталарга келсак, юрак

етишмовчилигининг учраш тез-тезлиги (мажмуавий юрак-қон томир охирги нуқтасининг таркибий қисми) амлодипин қабул қилган гуруҳда хлорталидон қабул қилган гуруҳга нисбатан сезиларли даражада юқори эди (10,2% га нисбатан 7,7%, нисбий хавф 1,38, 95% ИИ [1,25-1,52] $p < 0,001$). Бирок, амлодипин асосидаги даволаш ва хлорталидон асосидаги даволаш ўртасида ҳар қандай сабабларга кўра ўлим бўйича сезиларли фарқ кузатилмади (нисбий хавф 0,96, 95% ИИ [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Периндоприл ва амлодипин учун бир хил хусусиятлар

ASCOT-BLPA (Англо-Скандинавия юрак-қон томир оқибатларини ўрганиш - антигипертензив тармоқ) билан касалланиш ва ўлимни ўрганиш гипертензияси бўлган ва қуйидаги юрак-қон томир хавф омилларидан камида 3 таси мавжуд бўлган 40 ёшдан 79 ёшгача бўлган 19257 пациент иштирокида ўтказилди: чап қоринча гипертрофияси (ЭКГ ёки эхокардиография маълумотлари бўйича аниқланган), электрокардиограммада аниқланган бошқа оғишлар, II тип қандли диабет, периферик артериялар касалликлари, ўтказилган инсульт ёки транзитор ишемик ҳужум, эркак жинси, 55 ёшдан ошган, микроальбуминурия ёки протеинурия, чекиш, плазма умумий холестеринининг юқори зичликдаги липопротеинлар (ЮЗЛ) холестеринига нисбати 6 ва ундан ортиқ, ЮИК эрта пайдо бўлишининг оилавий анамнези.

Тадқиқотнинг асосий мақсади антигипертензив терапиянинг икки режимининг мажмуавий якуний нуқтага - ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти (шу жумладан, симптомсиз миокард инфаркти) ва юрак ишемик касаллигининг (ЮИК) ўлимга олиб келадиган асоратларига узоқ муддатли таъсирини баҳолаш ва таққослаш, хусусан - амлодипинни периндоприл билан мажмуада даволаш, босим пасайиши зарур бўлганда қўшилган, атенололни диуретик бендрофлуметиазид билан мажмуада даволаш, босим пасайиши зарур бўлганда қўшилган.

Тадқиқот охирида пациентларнинг аксарияти (78%, 1924 дан 14974) камида иккита антигипертензив дори воситасини қабул қилди ва фақат 15% (9634 дан 1401) ва 9% (9608 дан 857) мос равишда амлодипин ва атенолол билан монотерапия олди.

Тадқиқот хавфсизлик маълумотларини мониторинг қилиш кенгаши (Data Safety Monitoring Board - DСMB) қарори билан ўртача 5,5 йиллик кузатувлардан сўнг муддатидан олдин тўхтатилди, чунки атенолол терапияси қўлланилган гуруҳда амлодипин қўлланилган гуруҳга нисбатан ўлим даражаси сезиларли даражада юқори бўлган.

Тадқиқот натижаларига кўра, амлодипин/периндоприл мажмуаси қўллаган пациентлар гуруҳида ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти (шу жумладан, асимптоматик миокард инфаркти) ва юрак ишемик касаллигининг (ЮИК) ўлимга олиб келадиган асоратларидан иборат бирламчи якуний нуқтанинг атенолол/бендрофлуметиазид гуруҳига нисбатан 10% га ишончсиз пасайиши кузатилди. Бирок, амлодипин/периндоприл қабул қилган пациентлар гуруҳида иккиламчи охирги нуқталарнинг барча кўрсаткичларининг (ўлимга олиб келадиган ва ўлимга олиб келмайдиган юрак етишмовчилигидан ташқари) ишончли пасайиши кузатилди.

Якуний нуқталари

Иккиламчи охирги нуқталар	Нисбий хавфни пасайтириш	95 % ИИ	p
Ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти (симптомсиз инфарктдан ташқари) + ўлимга олиб келадиган ЮИК	13 %	0,76-1,00	0,0458
Умумий коронар охирги нуқта	13 %	0,79-0,96	0,007
Коронар ходисалар ва аралашувлар	16 %	0,78-0,90	< 0,0001
Барча сабабларга кўра ўлим	11 %	0,81-0,99	0,0247

Юрак-қон томир ўлими	24 %	0,65-0,90	0,0010
Ўлимга олиб келадиган ва олиб келмайдиган инсульт	23 %	0,66-0,89	0,0003
Ўлимга олиб келадиган ва олиб келмайдиган юрак етишмовчилиги	16 %	0,66-1,05	0,1257

Фармакокинетика

Периндоприл ва амлодипиннинг сўрилиш тезлиги ва даражаси алоҳида ҳам, Кордерия® А нинг белгиланган мажмуаси таркибида ҳам сезиларли даражада фарқ қилмайди.

Периндоприл

Сўрилиши

Периндоприл перорал қабул қилингандан сўнг тезда сўрилади, қон плазмасидаги максимал концентрациясига 1 соат ичида эришилади. Қон плазмасида периндоприлнинг ярим парчаланиш даври 1 соатни ташкил этади.

Периндоприл олд дори ҳисобланади. Қабул қилинган периндоприл умумий миқдорининг 27% фаол метаболит - периндоприлат шаклида қон оқимида етиб боради. Периндоприлатнинг фаол метаболитидан ташқари, дори воситаси фаол бўлмаган 5 та метаболит ҳосил қилади. Периндоприлатнинг қон плазмасидаги максимал концентрацияси препарат қабул қилингандан сўнг 3-4 соат ўтгач кузатилади.

Овқат қабул қилиш периндоприлнинг периндоприлатга айланишини камайтиради, натижада унинг биокираолишлиги пасаяди, шунинг учун периндоприлнинг терт-бутиламиннинг суткалик дозасини эрталаб овқатдан олдин бир марта қабул қилиш тавсия этилади.

Тақсимланиши

Периндоприл дозаси ва унинг қон плазмасидаги концентрацияси ўртасида пропорционаллик боғлиқлик мавжуд. Боғланмаган периндоприлатнинг тақсимланиш ҳажми тахминан 0,2 л/кг ни ташкил қилади.

Периндоприлатнинг қон плазмаси оксиллари билан боғланиши 20% ни ташкил қилади, асосан ангиотензинга айлантирувчи фермент билан, аммо бу кўрсаткич дозага боғлиқ.

Чиқарилиш

Периндоприлат сийдик билан чиқарилади. Боғланмаган фракциянинг якуний ярим чиқарилиш даври тахминан 17 соатни ташкил этади. Қон плазмасидаги мувозанатли концентрация босқичи даволаш бошланганидан 4 кун ўтгач юзага келади.

Периндоприлатнинг чиқарилиши кекса ёшдаги пациентларда, шунингдек, юрак ёки буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда секинлашади ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг). Шу сабабли, оддий тиббий кузатув креатинин ва калий даражасини тез-тез кузатишни ўз ичига олади.

Жигар етишмовчилиги

Периндоприлатнинг диализ клиренси - 70 мл/минут.

Жигар циррози бўлган пациентларда периндоприлнинг кинетикаси ўзгаради: периндоприлнинг жигар клиренси икки баравар камаяди. Аммо ҳосил бўладиган периндоприлат миқдори камаймайди. Шунинг учун бундай пациентларга дозага тузатиш киритиш керак эмас ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Амлодипин

Қон плазмаси оксиллари билан сўрилиши, тақсимланиши, боғланиши

Амлодипиннинг терапевтик дозалари перорал қабул қилингандан сўнг у яхши сўрилади ва қабул қилингандан 6-12 соат ўтгач, қондаги максимал концентрациясига етади. Мутлақ биокираолишлиги 64 дан 80% гача. Тақсимланиш ҳажми тахминан 21 л/кг ни ташкил қилади. Қонда айланиб юрган амлодипиннинг тахминан 97,5% и қон плазмаси оксиллари билан боғланиши *in vitro* шароитида аниқланган.

Овқатланиш амлодипиннинг биокираолишлигига таъсир қилмайди.

Биотрансформация/чиқарилиш

Қон плазмасидан ярим чиқарилиш даври тахминан 35-50 соатни ташкил этади, бу эса дори воситасини кунига бир марта буюриш имконини беради.

Амлодипин асосан жигарда фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилиш билан метаболизмга учрайди. Метаболитларнинг 60% сийдик билан ва 10% ўзгармаган ҳолда чиқарилади.

Кекса ёшдаги пациентлар

Кекса ва кичик ёшдаги пациентларнинг қон плазмасида амлодипиннинг максимал концентрациясига эришиш вақти бир хил. Кекса ёшдаги пациентларда амлодипин клиренсининг пасайиш тенденцияси ва шунга мос равишда АUC кўрсаткичи ва ярим чиқарилиш даврининг ошиши кузатилди. Димланган юрак етишмовчилиги бўлган пациентларда АUC кўрсаткичлари ва ярим чиқарилиш даврининг ошиши ўрганилаётган пациентларнинг ёш хусусиятларига мос келди.

Жигар етишмовчилиги

Амлодипинни жигар функцияси бузилган пациентларга қўллаш бўйича клиник маълумотлар жуда чекланган. Жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда амлодипин клиренси пасаяди - бу ярим чиқарилиш даврининг узайишига ва АUC кўрсаткичининг тахминан 40-60% га ошишига олиб келади.

Қўлланилиши

Артериал гипертензия ва/ёки юрак ишемик касаллигида (агар периндоприл ва амлодипин билан даволаш зарур бўлса) қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Перорал қўллаш учун.

Катталарга 1 таблеткадан суткасига бир марта, яхшиси эрталаб овқатланишдан олдин буюрилади. Таблеткани бўлиш мумкин эмас.

Препарат дозасини қўллаш учун кўрсатмалар, касалликнинг кечиши ва артериал босим кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда ҳар бир пациент учун алоҳида танлаш керак.

Максимал суткалик дозаси - 1 таблетка Кордерия® А дори воситаси кунига 8 мг/10 мг.

Хавф гуруҳидаги пациентлар учун "Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг.

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар ва кекса ёшдаги пациентлар ("Махсус кўрсатмалар" ва "Фармакокинетика" бўлимларига қаранг).

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ва кекса ёшдаги пациентларда периндоприлатнинг чиқарилиши камаяди, шунинг учун даволаш вақтида креатинин ва калий миқдорини тез-тез назорат қилиш керак.

Кордерия® А креатинин клиренси ≥ 60 мл/минут бўлган пациентларга буюрилиши мумкин ва креатинин клиренси < 60 мл/минут бўлган пациентларга буюрилмаслиги керак. Бундай пациентларга дори воситасининг ҳар бир компонентининг дозасини алоҳида танлаш тавсия этилади.

Яхши ўзлаштирилиши шарти билан амлодипиннинг дозаси ёш пациентлар ва кекса ёшдаги пациентлар учун бир хил бўлади. Кекса ёшдаги пациентлар учун одатдаги дозалаш тартиби тавсия этилади, аммо дозани эҳтиёткорлик билан ошириш керак.

Қон плазмасидаги амлодипин концентрацияси буйрак функциясининг бузилиш даражасига боғлиқ эмас.

Амлодипин диализ вақтида чиқарилмайди.

Жигар функциясининг бузилиши ("Махсус кўрсатмалар" ва "Фармакокинетика" бўлимларига қаранг).

Жигар функциясининг енгил ва ўртача бузилиши бўлган пациентлар учун дозалаш бўйича тавсиялар йўқ, шунинг учун дозани эҳтиёткорлик билан танлаш керак, даволашни энг паст дозалардан бошлаш керак ("Махсус кўрсатмалар" ва "Фармакокинетика" бўлимларига қаранг). Дори воситасининг оптимал бошланғич ва тутиб турувчи дозасини танлаш учун жигар функцияси бузилган пациентларга амлодипин ва периндоприл дозасини алоҳида

танлаш керак. Жигар функциясининг оғир бузилиши бўлган пациентларда амлодипиннинг фармакокинетикасини ўрганиш ўтказилмаган. Жигар функцияси бузилишининг оғир даражаси бўлган пациентларга амлодипинни қабул қилишни аста-секин ошириб бориладиган энг паст дозалардан бошлаш керак.

Ножўя таъсирлари

Периндоприл ва амлодипинни алоҳида қўллашда қайд этилган энг кўп учрайдиган ножўя таъсирлар куйидагилардир: шиш, уйқучанлик, бош айланиши, бош оғриғи (айниқса даволашнинг бошида), таъм бузилиши (дисгевзия), парестезия, кўришнинг бузилиши (шу жумладан иккиланиш), кулоқда шовкин, вертиго, пальпитация, қуйилишлар, гипотензия (ва у билан боғлиқ симптомлар), хансираш, йўтал, қорин оғриғи, кўнгил айланиши, қусиш, диспепсия, дефекация ритмининг ўзгариши, диарея, қабзият, қичишиш, тошма, экзантема, бўғим шиши (тўпик шиши), мушак спазмлари, чарчоқнинг кучайиши, астения.

Клиник тадқиқотлар давомида ва/ёки рўйхатдан ўтгандан кейин периндоприл ва амлодипинни қўллашда куйидаги ножўя таъсирлар алоҳида кузатилди, улар MedDRA стандартлаштирилган тиббий атамалар лугатига мувофиқ организм тизимлари бўйича куйидагича таснифланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$); тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача); тез-тез эмас ($> 1/1000$ дан $< 1/100$ гача); кам ҳолларда ($> 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача); жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$); учраш тез-тезлиги номаълум (мавжуд бўлган маълумотларга кўра баҳолаб бўлмайди).

Инфекциялар ва инвазиялар: ринит (тез-тез эмас амлодипин; жуда кам ҳолларда периндоприл).

Эндокрин тизими томонидан: антидиуретик гормонларнинг ноадекват секрецияси синдроми (СНСАДГ) (кам ҳолларда - периндоприл).

Қон ва лимфа тизими томонидан: эозинофилия (тез-тез эмас* - периндоприл); лейкопения/нейтропения (жуда кам ҳолларда - амлодипин ва периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); агранулоцитоз ёки панцитопения (жуда кам ҳолларда - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); тромбоцитопения (жуда кам ҳолларда - амлодипин ва периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); туғма глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бўлган пациентларда энзим-специфик гемолитик анемия (жуда кам ҳолларда - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Иммунт тизими томонидан: ўта юқори сезувчанлик (жуда кам ҳолларда - амлодипин; тез-тез эмас - периндоприл).

Моддалар алмашинуви ва метаболизм томонидан: гипогликемия (тез-тез эмас* - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг); гиперкалиемиа, дори воситасини бекор қилингандан кейин йўқолади (тез-тез эмас* - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); гипонатриемия (тез-тез эмас* - периндоприл); гипергликемия (жуда кам ҳолларда - амлодипин).

Рухият томонидан: уйқусизлик (тез-тез эмас - амлодипин); кайфиятнинг бузилиши (шу жумладан хавотирланиш) (тез-тез эмас - амлодипин ва периндоприл); депрессия (тез-тез эмас - амлодипин, тез-тез эмас* - периндоприл); уйқунинг бузилиши (тез-тез эмас - периндоприл).

Нерв тизими томонидан: уйқучанлик (айниқса даволаш бошида) тез-тез - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); бош айланиши (айниқса даволаш бошида) тез-тез - амлодипин ва периндоприл); бош оғриғи (айниқса даволаш бошида) тез-тез - амлодипин ва периндоприл); таъм бузилиши (дисгевзия) тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); тремор (тез-тез эмас - амлодипин); гипестезия (тез-тез эмас - амлодипин); парестезия (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); хушдан кетиш (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); онгни чалкашиши (кам ҳолларда - амлодипин; жуда кам ҳолларда - периндоприл); гипертонус (жуда кам ҳолларда - амлодипин); периферик нейропатия (жуда кам ҳолларда - амлодипин); цереброваскуляр ходисалар юқори хавф гуруҳидаги

пациентларда артериал босимининг ҳаддан ташқари пасайиши туфайли юзага келиши мумкин (жуда кам ҳолларда - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); экстрапирамидал бузилишлар (экстрапирамидал синдром) (учраш тез-тезлиги номаълум - амлодипин).

Кўриш аъзолари томонидан: кўришнинг бузилиши (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); иккиланиш (тез-тез - амлодипин).

Эшитиш аъзолари ва вестибуляр аппарат томонидан: кулоқларни шанғиллаши (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); вертиго (тез-тез - периндоприл).

Юрак томонидан: пальпитация (тез-тез - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); тахикардия (тез-тез эмас* - периндоприл); стенокардия (жуда кам ҳолларда - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); миокард инфаркти юқори хавф гуруҳидаги пациентларда артериал босимининг ҳаддан ташқари пасайиши натижасида юзага келиши мумкин (жуда кам ҳолларда - амлодипин ва периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); аритмия (шу жумладан брадикардия, қоринча тахикардияси ва бўлмача фибрилляцияси) (тез-тез эмас - амлодипин; жуда кам ҳолларда - периндоприл).

Қон-томирлар томонидан: қуйилишлар (тез-тез - амлодипин); гипотензия (ва у билан боғлиқ симптомлар) (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); қуйилишлар (кам ҳолларда* - периндоприл); васкулит (жуда кам ҳолларда - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); Рейно феномени (учраш тез-тезлиги номаълум - периндоприл).

Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси аъзолари ва кўкс оралиғи томонидан: хансираш (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); йўтал (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); бронхоспазм (тез-тез эмас - периндоприл); эозинофил пневмония (жуда кам ҳолларда - периндоприл).

Меъда-ичак йўллари томонидан: милклар гиперплазияси (жуда кам ҳолларда - амлодипин); қорин оғриғи (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); кўнгил айланиши (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); қусиш (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); диспепсия (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); дефекация ритмининг ўзгариши (тез-тез - амлодипин); оғиз қуриши (тез-тез эмас - амлодипин ва периндоприл); диарея (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); қабзият (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); панкреатит (жуда кам ҳолларда - амлодипин ва периндоприл); гастрит (жуда кам ҳолларда - амлодипин).

Гепатобилиар тизим томонидан: гепатит, сариклик (жуда кам ҳолларда - амлодипин); ситолитик ёки холестатик гепатит (жуда кам ҳолларда - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); жигар ферментлари даражасининг ошиши (асосан холестаэ туфайли) (жуда кам ҳолларда - амлодипин).

Тери ва тери ости тўқимаси томонидан: Квинке ангионевротик шиши (жуда кам ҳолларда - амлодипин); юз, қўл-оёқлар, лаблар, шиллик қаватлар, тил, овоз ёриғи ва/ёки ҳиқилдоқнинг ангионевротик шиши (жуда кам ҳолларда - амлодипин; тез-тез эмас - периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); кўп шаклли эритема (жуда кам ҳолларда - амлодипин ва периндоприл); алопеция (тез-тез эмас - амлодипин); пурпура (тез-тез эмас - амлодипин); терининг рангсизланиши (тез-тез эмас - амлодипин); гипергидроз (тез-тез эмас - амлодипин ва периндоприл); кичишиш (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); тошма, экзантема (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез - периндоприл); эшакеми (тез-тез эмас - амлодипин ва периндоприл) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг); фотосезувчанлик реакциялари (жуда кам ҳолларда - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); пемфигоид (тез-тез* - периндоприл); псориаз белгиларининг кучайиши (тез-тез эмас - периндоприл); Стивенс-Джонсон синдроми (жуда кам ҳолларда - амлодипин); эксфолиатив дерматит (жуда кам ҳолларда - амлодипин); токсик эпидермал некролиз (учраш тез-тезлиги номаълум - амлодипин).

Таянч-ҳаракат тизими ва бириктирувчи тўқима томонидан: бўғимлар шиши (тўпиқлар шиши) (тез-тез - амлодипин); артралгия (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); миалгия (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез эмас - периндоприл); мушаклар спазми (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); бел оғриғи (тез-тез эмас - амлодипин).

Сийдик-чиқариш тизими томонидан: сийдик чиқаришнинг бузилиши, никтурия, поллакиурия (тез-тез сийиш) (тез-тез эмас - амлодипин); буйрак етишмовчилиги (тез-тез эмас - периндоприл); ўткир буйрак етишмовчилиги (тез-тез эмас - периндоприл); анурия/олигурия (тез-тез эмас* - периндоприл).

Репродуктив тизим ва сут безлари томонидан: эректил дисфункция (тез-тез эмас - амлодипин ва периндоприл); гинекомастия (тез-тез эмас - амлодипин).

Умумий бузилишлар ва инъекция жойдаги реакциялар: шишлар (жуда тез-тез - амлодипин); периферик шишлар (тез-тез эмас* - периндоприл); юқори чарчоқ (тез-тез - амлодипин); кўкрак қафасидаги оғриқ (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); астения (тез-тез - амлодипин ва периндоприл); оғриқ (тез-тез эмас - амлодипин); ҳолсизлик (тез-тез эмас - амлодипин; тез-тез эмас* - периндоприл); гипертермия (тез-тез эмас* - периндоприл).

Лаборатор текширувлари натижалари: тана вазнининг ортиши, тана вазнининг камайиши (тез-тез эмас - амлодипин); қонда мочевина миқдорининг ортиши (тез-тез эмас* - периндоприл); қонда креатинин миқдорининг ортиши (тез-тез эмас* - периндоприл); қонда билирубин миқдорининг ортиши (кам ҳолларда - периндоприл); жигар ферментлари миқдорининг ортиши (кам ҳолларда - периндоприл); гемоглобин ва гематокрит миқдорининг камайиши (жуда кам ҳолларда - периндоприл).

Муолажаларни ўтказишда шикастланишлар, захарланишлар ва асоратлар: йиқилиш (тез-тез эмас* - периндоприл).

*Учраш тез-тезлиги клиник тадқиқотлар давомида аниқланган ножўя таъсирлар ҳақидаги спонтан хабарлар маълумотлари асосида ҳисоблаб чиқилган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Периндоприл билан боғлиқ:

- периндоприлга ёки бошқа ҳар қандай АПФ ингибиторларига юқори сезувчанлик;
- АПФ ингибиторлари билан олдинги даволаш билан боғлиқ бўлган анамнезда ангионевротик шиш;
- туғма ёки идиопатик ангионевротик шиш;
- ҳомиладорлик ёки ҳомиладорликни режалаштириш ("Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўллаш" бўлимига қаранг);
- қандли диабет ёки буйрак етишмовчилиги (калава фильтрацияси тезлиги <60 мл/минут/1,73 м²) бўлган пациентларга таркибида таъсир этувчи моддаси алискирен бўлган дори воситалари билан бир вақтда қўллаш ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг);
- сакубитрил/валсартан билан бир вақтда қўллаш. Кордерия® А сакубитрил/валсартаннинг охириги дозасини қабул қилгандан кейин 36 соатдан олдин қўлланилмайди ("Махсус кўрсатмалар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг);
- қоннинг манфий зарядланган юзалар билан алоқасига олиб келадиган экстракорпорал даволаш усуллари ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг);
- буйрак артерияларининг сезиларли икки томонлама стенози ёки ягона ишлайдиган буйрак артериясининг стенози ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Амлодипин билан боғлиқ:

- оғир артериал гипотензия;
- амлодипинга ёки дигидропиридин ҳосилаларига юқори сезувчанлик;
- шок, шу жумладан кардиоген шок;
- чап қоринчадан чиқиш йўлининг обструкцияси (масалан, оғир даражадаги аорта стенози);
- гемодинамика бекарор бўлган ўткир миокард инфарктидан кейинги юрак етишмовчилиги.

Кордерия® А дори воситаси билан боғлиқ:

- Кордерия® А фиксирланган мажмуанинг алоҳида компонентлари билан боғлиқ юқорида айтиб ўтилган барча қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлари;
- ҳар қандай ёрдамчи моддага ўта сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Периндоприл билан боғлиқ таъсирлар

Клиник тадқиқотлар маълумотлари шуни кўрсатадики, бир вақтнинг ўзида АПФ ингибиторлари, ангиотензин II рецепторлари блокаторлари ёки алискиренни қабул қилиш орқали ренин-ангиотензин-алдостерон тизимининг (РААТ) қўш блокадаси РААТга таъсир қилувчи битта дори воситасини қўллашга нисбатан гипотензия, гиперкалиемия ва буйрак функциясининг пасайиши (шу жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги) каби ножўя таъсирларнинг юқори частотаси билан боғлиқ ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Ангионевротик шиш ривожланиш хавфини оширувчи дори воситалари. АПФ ингибиторларини сакубитрил/валсартан билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас, чунки бу ангионевротик шиш ривожланиш хавфини оширади. Сакубитрил/валсартанни қўллашни периндоприлнинг охириги дозасини қабул қилгандан сўнг камида 36 соат ўтгач бошлаш керак. Периндоприл билан даволашни сакубитрил/валсартаннинг охириги дозасини қабул қилгандан сўнг камида 36 соат ўтгач бошлаш лозим ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

АПФ ингибиторларини рацекадотрил, mTOR ингибиторлари (масалан, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) ва глиптинлар (масалан, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) билан бир вақтда қўллаш ангионевротик шиш ривожланиш хавфининг ошишига олиб келиши мумкин ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Гиперкалиемиyani келтириб чиқирувчи дори воситалари.

Қон зардобдаги калий миқдори одатда меъёردа бўлади, аммо Кордерия® А дори воситасини қабул қилган баъзи пациентларда гиперкалиемия юзага келиши мумкин. Баъзи дори воситалари ёки дориларнинг терапевтик синфлари гиперкалиемиyani келтириб чиқариши мумкин, хусусан: алискирен, калий тузлари, калий сақловчи диуретиклар (масалан, спиронолактон, триамтерен ёки амилорид), АПФ ингибиторлари, ангиотензин II рецепторлари антагонистлари, ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ), гепаринлар, циклоспорин ёки такролимус каби иммуносупрессорлар, триметоприм ва ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), чунки триметоприм амилорид каби калий сақловчи диуретик сифатида таъсир қилади. Кўрсатилган дори воситаларини бир вақтда қабул қилиш гиперкалиемия ривожланиш хавфини оширади. Шунинг учун Кордерия® А дори воситасини юқорида кўрсатилган дори воситалари билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди. Агар бу моддаларни бир вақтда қўллаш зарур бўлса, уларни эҳтиёткорлик билан қўллаш ва қон зардобдаги калийни тез-тез назорат қилиб туриш керак.

Бир вақтда қўллаш мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг)

Алискирен. Қандли диабетни бўлган пациентларда ёки буйрак функцияси бузилган пациентларда гиперкалиемия, буйрак функциясининг ёмонлашиши ва кардиоваскуляр касалликлари ва ўлим хавфи ортади.

Экстракорпорал даволаш усуллари. Қоннинг манфий зарядланган юзалар билан алоқасига олиб келадиган экстракорпорал даволаш усуллари, масалан, юқори гидравлик ўтказувчанликка эга бўлган маълум мембраналар (масалан, полиакрилонитрил) ёрдамида диализ ёки гемофилтрация ва декстран сульфат ёрдамида паст зичликдаги липопротеидлар аферези оғир анафилактоид реакциялари ривожланиш хавфини оширади ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг). Агар бундай даволашни ўтказиш зарур бўлса, бошқа турдаги диализ мембранасидан фойдаланиш ёки бошқа синф антигипертензив воситаларини қўллаш имкониятини кўриб чиқиш керак.

Бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг)

Алискирен. Бошқа ҳар қандай пациентларда, қандли диабет ёки буйрак функцияси бузилган пациентларда бўлгани каби, гиперкалиемия, буйрак функциясининг ёмонлашиши ва юрак-қон томир касалликлари ва ўлим хавфи ортади.

Эълон қилинган маълумотларга кўра, аниқланган атеросклероз, юрак етишмовчилиги ёки нишон аъзоларнинг шикастланиши бўлган қандли диабет бўлган пациентларда АПФ ингибиторлари ва ангиотензин рецепторлари блокаторларини бир вақтнинг ўзида қўллаш ренин-ангиотензин-алдостерон тизимига таъсир қилувчи дори воситалари билан монотерапияга нисбатан артериал гипотензия, ҳушдан кетиш, гиперкалиемия ва буйрак функциясининг ёмонлашуви (шу жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги) учраш тез-тезлиги ошиши билан бирга келган. Иккиланган блокада (яъни АПФ ингибиторининг ангиотензин II рецепторлари антагонистлари билан мажмуаси) индивидуал ҳолатларда буйрак функцияси, калий даражаси ва артериал босимини синчковлик билан назорат қилиш билан қўлланилиши мумкин.

Эстрамустин. Ангионевротик шиш (ангиодема) каби ножўя реакцияларнинг учраш тез-тезлиги ошиши хавфи мавжуд.

Калий тежовчи диуретиклар (масалан, триамтерен, амилорид ва бошқалар), калий тузлари. Айниқса буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда гиперкалиемиянинг пайдо бўлиши (эҳтимол, ўлимга олиб келадиган) (аддитив гиперкалиемик таъсир). Кўрсатилган дори воситалари периндоприл билан бир вақтда қўллаш учун тавсия этилмайди ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг). Бироқ, агар бу моддаларни бир вақтнинг ўзида буюриш зарур бўлса, уларни эҳтиёткорлик билан қўллаш ва қон плазмасидаги калийни тез-тез назорат қилиш керак. Юрак етишмовчилигида спиронолактонни қўллаш ҳақида "Бир вақтнинг ўзида буюрилиши алоҳида эътиборни талаб қиладиган дори воситалари" кичик бўлимига қаранг.

Литий. Литий ва АПФ ингибиторларини бир вақтнинг ўзида қабул қилиш қон зардобиди литий концентрациясининг ортиши ва шунга мос равишда унинг токсиклигини (оғир нейротоксиклик) ошириши мумкинлиги сабабли тавсия этилмайди. Бироқ, агар бундай мажмуанинг зарурлиги асосли бўлса, қон зардобидидаги литий концентрациясини назорат қилиш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Бир вақтнинг ўзида буюрилиши алоҳида эътибор талаб қиладиган дори воситалар

Қанд пасайтирувчи воситалар (инсулин, перорал қанд пасайтирувчи воситалар). Эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, АПФ ингибиторлари ва қанд миқдорини пасайтирувчи воситаларни (инсулин, перорал қанд миқдорини пасайтирувчи воситалар) бир вақтнинг ўзида қўллаш гипогликемия ривожланиш хавфи билан қанд миқдорини пасайтирувчи таъсирнинг кучайишига олиб келиши мумкин. Кўпинча бу феномен мажмуавий даволашнинг биринчи ҳафталарида ва буйрак етишмовчилигида юзага келиши мумкин.

Диуретиклар. Диуретиклар қабул қилувчи пациентларда ва айниқса сув-электролит мувозанати бузилган пациентларда АПФ ингибитори билан даволаш бошлангандан сўнг артериал босими ҳаддан ташқари пасайиши мумкин. Диуретикни тўхтатиш, айланаётган қон ҳажмини ошириш ёки периндоприл билан даволашни бошлашдан олдин тузни истеъмол қилишда гипотензив таъсирнинг ривожланиш эҳтимоли камаяди, уни аста-секин кўтариш билан паст дозалардан бошлаш керак. Артериал гипертензияда, агар олдиндан буюрилган диуретик сув/электролитлар етишмовчилигини келтириб чиқариши мумкин бўлса, уни АПФ ингибитори билан даволашни бошлашдан олдин тўхтатиш керак (бундай ҳолларда диуретикни қабул қилиш вақт ўтиши билан давом эттирилиши мумкин) ёки АПФ ингибиторини паст дозада аста-секин ошириб буюриш керак. Диуретик қабул қилиш фонидаги димланган юрак етишмовчилигида АПФ ингибиторини қабул қилишни диуретик дозасини камайтиргандан сўнг минимал дозадан бошлаш керак. Ҳар қандай ҳолатда ҳам АПФ ингибитори билан даволашнинг биринчи ҳафталарида буйрак функциясини (креатинин даражасини) назорат қилиш керак.

Калий тежовчи диуретиклар (эплеренон, спиронолактон).

АПФ ингибиторининг паст дозалари билан бир вақтда суткасига 12,5 мг дан 50 мг гача бўлган дозаларда эплеренон ёки спиронолактонни қўллаш алоҳида эътибор талаб қилади. Бундай мажмуани тайинлаш бўйича тавсияларга риоя қилинмаган тақдирда, илгари АПФ ингибитори ва халқали диуретик билан даволанган NYHA II-IV даражали юрак етишмовчилиги ва отиш фракцияси <40% бўлган пациентларни даволашда гиперкалиемия (эхтимол, ўлимга олиб келадиган) хавфи мавжуд. Бундай мажмуани тайинлашдан олдин гиперкалиемия ва буйрак функциясининг бузилиши йўқлигига ишонч ҳосил қилиш керак. Калиемия ва креатининемияни даволашнинг биринчи ойида ҳар ҳафта ва кейинчалик ҳар ойда диққат билан кузатиш тавсия этилади.

Ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари, шу жумладан ацетилсалицил кислотаси кунига ≥ 3 г.

Яллиғланишга қарши дозаларда ацетилсалицил кислотаси, ЦОГ-2 ингибиторлари, носелектив ностероид яллиғланишга қарши воситалар каби АПФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилганда антигипертензив таъсирнинг пасайиши кузатилиши мумкин. АПФ ингибиторлари ва ностероид яллиғланишга қарши воситаларни бир вақтда қўллаш буйрак функциясининг ёмонлашуви хавфини, шу жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги ривожланиш эҳтимолини, айниқса, анамнезида буйрак функцияси бузилган пациентларда қон плазмасида калий миқдорининг ошишига олиб келиши мумкин. Бундай мажмуани, айниқса, кекса ёшдаги пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Пациентларда бундай мажмуа билан даволашнинг бошида ва даволаш давомида вақти-вақти билан сув мувозанатини тиклаш ва буйрак функциясини назорат қилиш керак.

Бир вақтнинг ўзида буюрилиши эътибор талаб қиладиган дори воситалар

Симпатомиметиклар АПФ ингибиторларининг антигипертензив таъсирини сусайтириши мумкин.

Олтин. АПФ ингибиторлари, жумладан, периндоприл ва олтин инъекцион дори воситалари (натрий азротиомалат) бир вақтда қўлланилганда, нитратлар қўлланилгандаги каби реакциялар (юзнинг қизариши, куйилишлар, кўнгил айниши, қусиш ва гипотензия) кам ҳолларда юзага келиши мумкин.

Амлодипин билан ўзаро таъсирлар

Бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди

Дантролен (инфузия). Экспериментал тадқиқотларда верапамил ва дантролен вена ичига юборилгандан сўнг, юрак қоринчаларининг ўлимга олиб келадиган фибрилляцияси ва гиперкалиемия билан биргаликда кардиоваскуляр коллапси кузатилди. Гиперкалиемия юзага келиши мумкинлигини ҳисобга олиб, хавфли гипертермияси бўлган пациентларга ва хавфли гипертермия мавжудлигига йўл қўйиладиган пациентларга амлодипин каби кальций антагонистларини бир вақтнинг ўзида буюришдан сақланиш тавсия этилади.

Бир вақтнинг ўзида қўллаш жуда эҳтиёткорликни талаб қиладиган дори воситалари

CYP3A4 индукторлари. Маълум CYP3A4 индукторлари билан бир вақтда қўлланилганда амлодипиннинг қон плазмасидаги концентрацияси ўзгариши мумкин. Шу сабабли, CYP3A4 индукторлари билан бир вақтда қўллаш вақтида ва ундан кейин, хусусан, кучли таъсир кўрсатувчи CYP3A4 индукторлари (масалан, рифампицин, далачай [*hypericum perforatum*]) билан қўлланилганда, артериал босимини назорат қилиш ва дозани мувофиқлаштириш лозим.

CYP3A4 ингибиторлари. Амлодипинни CYP3A4 нинг юқори фаол ёки ўртача ингибиторлари (протеаза ингибиторлари, азолли замбуруғга қарши воситалар, эритромицин ёки кларитромицин, верапамил ёки дилтиазем каби макролидлар) билан бир вақтда қўллаш амлодипин концентрациясининг ошишига олиб келиши мумкин. Юқорида кўрсатилган фармакокинетик ўзгаришларнинг клиник кўриниши кекса ёшдаги пациентларда яққолроқ намоён бўлиши мумкин. Бундай ҳолларда клиник кузатув ўтказиш ва дозага тузатиш киритиш керак. Кларитромицинни амлодипин билан биргаликда қабул қилган пациентларда гипотензия ривожланиш хавфи юқори бўлади. Бундай пациентларни синчиклаб кузатиш тавсия этилади.

Бир вақтнинг ўзида буюрилиши эътибор талаб қиладиган дори воситалари

Амлодипинни антигипертензив хусусиятга эга бўлган бошқа дори воситалари билан бирга қўлланилганда аддитив антигипертензив таъсир кўрсатиши мумкин.

Такролимус. Амлодипин билан бир вақтда буюрилганда, қонда такролимус даражасининг ошиши хавфи мавжуд. Такролимуснинг токсик таъсирининг олдини олиш учун унинг қондаги миқдорини назорат қилиш ва зарур ҳолларда амлодипин қўшилаётган пациентларга унинг дозасини танлаш керак.

Рапамициннинг механик нишон ингибиторлари (mTOR). Сиролимус, темсиролимус ва эверолимус каби mTOR ингибиторлари СYP3A нинг субстратлари ҳисобланади. Амлодипин СYP3A нинг кучсиз таъсир килувчи ингибиторларига киради. Амлодипин mTOR ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда mTOR ингибиторлари концентрациясини ошириши мумкин.

Циклоспорин. Циклоспорин ва амлодипиннинг ўзаро таъсири бўйича соғлом кўнгиллилар ёки бошқа одамлар иштирокида тадқиқотлар ўтказилмаган. Буйрак трансплантациясидан кейин циклоспорин концентрациясининг ўзгариши ўртача 0% дан 40% гача ошиши кузатилган пациентлар бундан мустасно. Амлодипин ва циклоспорин қабул қилаётган пациентларда буйрак трансплантациясидан сўнг қондаги циклоспорин миқдорини назорат қилиш ва зарур ҳолларда циклоспорин дозасини камайтириш керак.

Симвастатин. Амлодипинни 10 мг га қаррали дозада 80 мг симвастатин билан мажмуада қўллаш симвастатин концентрациясининг монотерапияда қабул қилинганига нисбатан 77% га ошишига олиб келди. Пациентларга симвастатин дозасини суткасига 20 мг гача чеклаш керак.

Бошқа мажмуалар. Ўзаро таъсирлар бўйича клиник тадқиқотларда амлодипиннинг аторвастатин, дигоксин, варфарин фармакокинетикасига таъсир қилмаслиги исботланган. Амлодипинни грейпфрут ёки грейпфрут шарбати билан бирга қўллаш таъсир этилмайди, чунки баъзи пациентларда биокираолишлиги ошиши мумкин, бу эса гипотензив таъсирнинг кучайишига олиб келади.

Белгиланган Кордерия® А мажмуаси билан боғлиқ ўзаро таъсирлар

Бир вақтнинг ўзида қўллаш жуда эҳтиёткорликни талаб қиладиган дори воситалари

Баклофен антигипертензив таъсирни кучайтиради. Артериал босимни назорат қилиш, зарур бўлса, дозага тузатиш киритиш керак.

Бир вақтнинг ўзида буюрилиши эътибор талаб қиладиган дори воситалари

Антигипертензив воситалар (масалан, бета-блокаторлар) ва вазодилататорлар. Бу воситаларни бир вақтда қўллаш периндоприл ва амлодипиннинг гипотензив таъсирини кучайтириши мумкин; нитроглицерин ва бошқа нитратлар ёки бошқа вазодилататорлар билан бир вақтда қўллаш артериал босимининг янада пасайишига олиб келиши мумкин, шунинг учун уларни эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

Кортикостероидлар, тетракозактид антигипертензив таъсирни сушайтиради (сув ва тузлар ушланиб қолиши ҳисобига).

Альфа-блокаторлар (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) антигипертензив таъсирни кучайтиради ва ортостатик гипотензия хавфини оширади.

Амифостин амлодипиннинг антигипертензив таъсирини кучайтириши мумкин.

Трициклик антидепрессантлар/антипсихотроп воситалар/анестетиклар антигипертензив таъсирни кучайтиради ва ортостатик гипотензия хавфини оширади.

Махсус кўрсатмалар

Дори воситасининг алоҳида компонентларини қўллаш бўйича барча огоҳлантиришлар Кордерия® Анинг белгиланган мажмуасига ҳам тааллуқлидир.

Периндоприлдан фойдаланиш бўйича махсус огоҳлантиришлар

Юқори сезувчанлик/ангионевротик шиш. АПФ ингибиторлари, шу жумладан периндоприлни қўллаш вақтида юз, қўл-оёқлар, лаблар, шиллик қаватлар, тил, овоз ёриғи ва/ёки ҳиқилдоқда ангионевротик шиш пайдо бўлишининг камдан-кам ҳолатлари ҳақида хабар берилган ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг). Ангионевротик шиш даволаш жараёнида исталган вақтда пайдо бўлиши мумкин. Бундай ҳолларда Кордерия® А дори воситасини қабул қилишни зудлик билан тўхтатиш ва симптомлар тўлиқ йўқолгунча пациентнинг аҳволини зарур даражада кузатиб бориш зарур. Шиш фақат юз ва лаб соҳасига тарқалганда, пациентнинг аҳволи одатда даволанмаса ҳам яхшиланади; симптомларни камайтириш учун антигистамин дори воситаларини буюриш фойдали бўлиши мумкин.

Ҳиқилдоқ шиши билан боғлиқ ангионевротик шиш ўлимга олиб келиши мумкин. Шиш тилга, овоз ёриғига ёки ҳиқилдоққа тарқалиб, нафас йўллари обструкцияси юзага келиши эҳтимоли бўлса, шошилиш терапия ўтказиш зарур, бу адреналин юборишни ва/ёки нафас йўллари ўтказувчанлигини сақлаб туришни ўз ичига олиши мумкин. Касаллик белгилари бутунлай ва турғун йўқолгунча пациент шифокорнинг доимий назорати остида бўлиши керак.

Анамнезида АПФ ингибиторларини қабул қилиш билан боғлиқ бўлмаган ангионевротик шиш бўлган пациентларда АПФ ингибиторларини қабул қилишда ангионевротик шиш пайдо бўлиш хавфи юқори бўлиши мумкин ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

АПФ ингибиторлари билан даволаниш вақтида кам ҳолларда ичак ангиоэдемасининг пайдо бўлиши ҳақида хабар берилган. Бундай пациентларда қорин бўшлиғида оғриқ (кўнгил айланиши ва қусиш билан ёки уларсиз) кузатилган, баъзи ҳолларда олдинги юзнинг ангионевротик шиши кузатилмаган ва С-1 эстераза даражаси нормал бўлган. Ичак ангиоэдемаси ташхиси компьютер томографияси ёки ультратовуш текшируви вақтида ёки жарроҳлик аралашуви вақтида аниқланди. АПФ ингибитори бекор қилингандан сўнг, ангионевротик шиш белгилари йўқолди. АПФ ингибиторларини қабул қилиш фонида пациентларда юзага келадиган қорин оғриғининг қиёсий ташхисини ўтказишда ичак ангиоэдемасининг юзага келиш эҳтимолини ҳисобга олиш керак ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг).

Ангионевротик шиш ривожланишининг юқори хавфи туфайли периндоприлни сакубитрил/валсартан билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг). Сакубитрил/валсартанни қўллашни периндоприлнинг охириги дозасини қабул қилгандан сўнг камида 36 соат ўтгач бошлаш керак. Сакубитрил/валсартан билан даволаш тўхтатилган тақдирда, периндоприл билан даволашни сакубитрил/валсартаннинг охириги дозасини қабул қилгандан сўнг камида 36 соат ўтгач бошлаш керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

АПФ ингибиторларини нейтрал эндопептидаза (НЭП) ингибиторлари (масалан, рацекадотрил), mTOR ингибиторлари (масалан, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) ва глиптинлар (масалан, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) билан бир вақтда қўллаш ангионевротик шиш (масалан, нафас йўллари ёки тил шиши, нафас олиш функциясининг бузилиши ёки бўлмаслиги) ривожланиш хавфини ошириши мумкин ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). АПФ ингибиторларини қўллаётган пациентларда рацекадотрил, mTOR ингибиторлари (масалан, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) ва глиптинлар (масалан, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) билан даволашни эҳтиёткорлик билан бошлаш керак.

Паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) плазмаферезида анафилактоид реакциялар. Декстрасулфат ёрдамида ПЗЛП плазмаферезини ўтказишда АПФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда ҳаёт учун хавфли анафилактоид реакцияларнинг кам ҳолларда учрайдиган ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Агар ҳар бир плазмаферез ўтказилишидан

олдин АПФ ингибиторлари билан даволаш вақтинча тўхтатилса, анафилактоид реакциялар ривожланишининг олдини олиш мумкин.

Десенсибилизацияловчи даволаш вақтида анафилактоид реакциялар. Таркибида асалари захари бўлган дори воситалари билан десенсибилизацияловчи даволаш вақтида АПФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда анафилактоид реакциялар пайдо бўлиши мумкинлиги ҳақида хабар берилган. Агар АПФ ингибиторларини қўллаш вақтинча тўхтатилса, бу реакцияларнинг олдини олиш мумкин, аммо даволаш эҳтиётсизлик билан давом эттирилса, реакциялар яна пайдо бўлиши мумкин.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.

АПФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения ва анемия ҳолатлари қайд этилган. Бўйрак функцияси нормал бўлган ва бошқа хавф омиллари бўлмаган пациентларда нейтропения кам ҳолларда юзага келади. Периндоприлни коллагенозлари бўлган пациентларга, иммуносупрессорлар, аллопуринол ёки прокаинамид билан даволаш вақтида ёки ушбу оғирлаштирувчи омиллар мажмуасида, айниқса бўйрак функциясининг бузилиши бўлса, жуда эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Бундай пациентларнинг баъзиларида жиддий юқумли касалликлар, баъзан эса интенсив антибиотик терапиясига чидамли касалликлар ривожланиши қайд этилган. Агар бундай пациентларга периндоприл буюриш зарур бўлса, вақти-вақти билан қондаги лейкоцитлар миқдорини назорат қилиб туриш тавсия этилади. Шунингдек, пациентлар инфекцион касалликнинг ҳар қандай кўриниши (томоқ оғриғи, иситма) ҳақида хабар бериш кераклигини билишлари керак.

Реноваскуляр гипертензия. Бўйрак артерияларининг икки томонлама стенози ёки ягона функционал бўйрак артерияси стенози бўлган пациентларда АПФ ингибиторлари билан даволаш вақтида артериал гипотензия ва бўйрак етишмовчилиги хавфи ортади ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг). Диуретикларни қўллаш қулай омил бўлиши мумкин. Бўйрак функциясининг пасайиши ҳатто бўйрак артериясининг бир томонлама стенози бўлган пациентларда ҳам қон зардобдаги креатинин даражасининг озгина ўзгариши билан бирга бўлиши мумкин.

Ренин-ангиотензин-алдостерон тизимининг иккиланган блокадаси. Бир вақтнинг ўзида АПФ ингибиторлари, ангиотензин II рецепторлари блокаторлари ёки алискиренни қабул қилиш гипотензия, гиперкалиемия ва бўйрак функциясининг пасайиши (шу жумладан ўткир бўйрак етишмовчилиги) хавфини оширади, деган маълумотлар мавжуд. Шу сабабли, бир вақтнинг ўзида АПФ ингибиторлари, ангиотензин II рецепторлари блокаторлари ёки алискирен қабул қилиш орқали РААТнинг иккиланган блокадаси тавсия этилмайди ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). Агар бир вақтнинг ўзида иккита РААТ блокаторини қўллаш билан даволаш мутлақо зарур деб ҳисобланса, у факат мутахассис назорати остида ва бўйрак функцияси, электролитлар даражаси ва артериал босимини тез-тез синчковлик билан кузатиш шарти билан амалга оширилиши мумкин. АПФ ингибиторлари ва ангиотензин II рецепторлари блокаторларини диабетик нефропатияси бўлган пациентларга бир вақтнинг ўзида қўллаш мумкин эмас.

Бирламчи альдостеронизм. Бирламчи гипералдостеронизми бўлган пациентлар одатда ренин-ангиотензин тизимини сусайтириш орқали таъсир кўрсатадиган антигипертензив дори воситалари билан даволанишга жавоб бермайдилар. Шунинг учун бундай пациентларга ушбу дори воситасини қўллаш тавсия этилмайди.

Периндоприлни қўллашда эҳтиёт чоралари

Гипотензия. АПФ ингибиторлари артериал босимининг кескин пасайишига олиб келиши мумкин. Симптоматик гипотензия камдан-кам ҳолларда асоратланмаган гипертензияси бўлган пациентларда кузатилади ва кўпинча гиповолемияси бўлган пациентларда, масалан, диуретик терапия, тузсиз парҳез, гемодиализ, диарея ёки қусиш ёки оғир ренинга боғлиқ гипертензияси бўлган пациентларда пайдо бўлади ("Дориларнинг ўзаро таъсири" ва "Ножўя таъсирлар" бўлимларига қаранг). Симптоматик гипотензия ривожланиш хавфи юқори бўлган пациентлар, шунингдек, артериал босимининг ҳаддан ташқари пасайиши миокард

инфаркти ёки инсульт ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган юрак ишемик касаллиги ёки цереброваскуляр касалликлари бўлган пациентлар Кордерия® А дори воситаси билан даволаниш вақтида артериал босими, буйрак функцияси, шунингдек, қон зардобдаги калий концентрациясини диққат билан назорат қилишлари керак. Гипотензия пайдо бўлганда пациентни горизонтал ҳолатга ўтказиш ва зарур бўлганда венага 0,9% ли натрий хлорид эритмасини юбориш керак. Даволашнинг бошланишидаги транзитор гипотензия дори воситасини қабул қилишни давом эттириш учун қарши кўрсатма эмас, одатда айланаётган қон ҳажми тиклангандан ва артериал босими меъёрлашгандан кейин давом эттириш мумкин.

Аорта ва митрал клапанлар стенози/гипертрофик кардиомиопатия. Митрал клапан стенози ва чап қоринчадан чиқиш обструкцияси (аорта стенози ёки гипертрофик кардиомиопатия) бўлган пациентларга АПФ ингибиторларини эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

Буйрак функциясининг бузилиши. Буйрак етишмовчилиги мавжуд бўлганда (креатинин клиренси < 60 мл/минут) дори воситасининг ҳар бир компоненти дозасини индивидуал танлаш тавсия этилади ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг). Қондаги калий ва креатинин даражасини мунтазам мониторинг қилиш буйрак функцияси бузилган пациентлар учун одатий тиббий амалиётнинг бир қисмидир ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг). АПФ ингибиторларини қабул қилиш фонида буйрак артерияларининг икки томонлама стенози ёки ягона ишлайдиган буйрак артерияси стенози бўлган баъзи пациентларда қонда мочевина ва қон зардобда креатинин концентрациясининг ортиши мумкин. Бу кўпроқ буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларга хосдир. Реноваскуляр гипертензиянинг мавжудлиги оғир гипотензия ва буйрак етишмовчилиги хавфини оширади. Даволаш бошланишидан олдин реноваскуляр касалликлар аниқланмаган артериал гипертензияли баъзи пациентларда қон мочевиnasi ва қон зардобдаги креатинин одатда сезиларсиз ва вақтинчалик кўтарилиши, айниқса периндоприл диуретик билан бир вақтда буюрилганда ривожланган. Бу кўпроқ буйрак функцияси бузилган пациентларга хосдир.

Жигар етишмовчилиги. Кам ҳолларда АПФ ингибиторларини қабул қилиш холестатик сариклик билан бошланиб, жигарнинг тезкор некрозига олиб келадиган, баъзан ўлимга олиб келадиган синдром билан боғлиқ эди. Ушбу синдромнинг пайдо бўлиш механизми номаълум. АПФ ингибиторини қабул қилиш фонида сариклик ривожланган ёки жигар ферментлари даражаси сезиларли даражада ошган пациентлар АПФ ингибиторини қабул қилишни тўхтатишлари ва тегишли тиббий текширув ва даволанишни олишлари керак ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг).

Ирқий хусусиятлари. АПФ ингибиторлари негроид ирқига мансуб пациентларда бошқа ирқ вакилларига қараганда кўпроқ ангионевротик шиш пайдо бўлишига сабаб бўлади. Бошқа АПФ ингибиторлари сингари, периндоприл ҳам гипертензияли негроид ирқига мансуб пациентларда бошқа ирқ вакилларига қараганда артериал босимини камроқ пасайтиради, бу, эҳтимол, бундай пациентларнинг қон плазмасида ренин даражасининг пастлиги билан изоҳланади.

Ўўтал. АПФ ингибиторларини қабул қилиш вақтида ўўтал пайдо бўлганлиги ҳақида хабар берилган. Бу ўўтал самарасиз бўлиб, узок давом этади ва дори тўхтатилгандан сўнг тўхтайдди. АПФ ингибиторларини қабул қилиш натижасида келиб чиққан ўўтал дифференциал ташхисининг бир қисми бўлиши керак.

Жарроҳлик амалиёти/анестезия. Жарроҳлик амалиёти ёки анестезия вақтида, айниқса артериал босимининг пасайишига олиб келадиган анестетик қўлланилганда, Кордерия® А рениннинг компенсатор ажралишидан кейин ангиотензин II ҳосил бўлишини блоклаши мумкин. Дори воситаси жарроҳлик амалиётидан бир кун олдин бекор қилиниши керак. Агар гипотензия ривожланган ва у айнан шу механизм туфайли юзага келган деб ҳисобланса, айланаётган қон ҳажминини ошириш орқали пациентнинг аҳволини нормаллаштириш мумкин.

Гиперкалиемия. Баъзи пациентларда АПФ ингибиторлари, жумладан, периндоприлни қабул қилиш фонида қон зардобиди калий концентрациясининг ошиши кузатилди. АПФ ингибиторлари гиперкалиемияни келтириб чиқариши мумкин, чунки улар альдостерон ажралишини тўхтатади. Буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда бу таъсир одатда сезиларсиз бўлади. Гиперкалиемия келиб чиқишининг хавф омилларига қуйидагилар қиради: буйрак етишмовчилиги ёки буйрак функциясининг пасайиши, 70 ёшдан ошганлик, қандли диабет, дегидратация, ўткир юрак декомпенсацияси, метаболик ацидоз каби интеркуррент ҳолатлар ва бир вақтнинг ўзида калий сақловчи диуретиклар (спиронолактон, эплеренон, триамтерен ёки амилорид), таркибиди калий бўлган озик-овқат қўшимчалари ёки калий билан туз ўрнини босувчилар ёки қон зардобиди калий концентрациясининг ошишига олиб келадиган бошқа дори воситаларини (гепарин, ко-тримоксазол, шунингдек, триметоприм/сульфаметоксазол деб ҳам аталади) ва айниқса альдостерон антагонистлари ёки ангиотензин рецепторлари блокаторларини қабул қилиш. Таркибиди калий бўлган озик-овқат қўшилмалари, калий сақловчи диуретиклар ёки тузни калий билан алмаштирувчиларни қўллаш, айниқса буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда, қон зардобиди калий миқдорининг сезиларли даражада ошишига олиб келиши мумкин. Гиперкалиемия жиддий, баъзан ўлимга олиб борадиган аритмия бошланишига сабаб бўлиши мумкин. АПФ ингибиторларини қўллайдиган пациентлар калий сақловчи диуретиклар ва ангиотензин рецепторлари блокаторларини эҳтиёткорлик билан қўллашлари, шунингдек, қон зардобиди калий миқдорини ва буйрак функциясини синчковлик билан кузатишлари керак. Агар периндоприл ва юқорида кўрсатилган моддалардан бирини бир вақтда қўллаш мақсадга мувофиқ деб ҳисобланса, уларни эҳтиёткорлик билан қўллаш ва қон зардобиди калий миқдорини тез-тез назорат қилиб туриш керак («Дориларнинг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг).

Қандли диабет бўлган, перорал қанд пасайтирувчи воситаларни қабул қиладиган ёки инсулин қабул қиладиган пациентлар АПФ ингибиторлари билан даволашнинг биринчи ойида гликемия даражасини диққат билан назорат қилишлари керак («Дориларнинг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг).

Амлодипинни қўллашда эҳтиёткорлик чоралари

Гипертоник криз ҳолатида амлодипинни қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги исботланмаган.

Юрак етишмовчилиги. Бундай пациентларга амлодипинни эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Оғир даражадаги юрак етишмовчилиги (III-IV NYHA функционал синфлари) бўлган пациентлар иштирокидаги узоқ муддатли плацебо-назоратли тадқиқотда амлодипин қўлланилганда ўпка шиши ривожланишининг учраш тез-тезлиги плацебо қўлланилганга нисбатан юқори бўлган ("Фармакодинамика" бўлимига қаранг). Кальций антагонистлари, шу жумладан амлодипинни димланган юрак етишмовчилиги бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак, чунки улар келажакда юрак-қон томир ҳодисалари ва ўлим хавфини ошириши мумкин.

Жигар етишмовчилиги. Жигар функцияси бузилган пациентларда амлодипиннинг ярим чиқарилиш даври узайган, AUC қиймати эса юқори, дозалаш бўйича тавсиялар аниқланмаган. Шунинг учун амлодипин билан даволашни энг паст дозалардан бошлаш ва даволашни бошлашда ҳам, дозаларни оширишда ҳам эҳтиёткорлик билан амалга ошириш керак. Жигар функциясининг оғир даражадаги бузилиши бўлган пациентларга аста-секин дозаларни танлаш ва синчковлик билан кузатиш керак бўлиши мумкин.

Кекса ёшдаги пациентлар. Кекса ёшдаги пациентларга дозани эҳтиёткорлик билан ошириш керак ("Фармакодинамика" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Буйрак етишмовчилиги. Бундай пациентларга амлодипинни одатдаги дозаларда бериш мумкин. Қон плазмасида амлодипин концентрациясининг ўзгариши буйрак етишмовчилиги даражасига боғлиқ эмас. Амлодипин диализ вақтида чиқарилмайди.

Кордерия® А дори воситасини қўллаш бўйича огоҳлантиришлар

Ёрдамчи моддалар

Дори воситаси таркибига лактоза киради, шунинг учун уни туғма галактозани кўтара олмаслик, глюкоза ва галактоза малабсорбцияси синдроми, лактазанинг умумий етишмовчилиги бўлган пациентларга буюриш тавсия этилмайди.

Ўзаро таъсирлар

Литий, калий тежовчи дори воситалари, калий тежовчи озиқ-овқат қўшимчалари ёки дантроленни Кордерия® А дори воситаси билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Болалар учун қўллашдаги чекловлар

Кордерия® А препаратини 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирларда, ушбу гуруҳдаги пациентлар иштирокида тадқиқотлар ўтказилмаганлиги сабабли қўллаш тавсия этилмайди.

Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўллаш

Кордерия® А дори воситасини ҳомиладорлик даврида қўллаш тақиқланади.

Кордерия® А дори воситасини эмизиш даврида қўллаш тавсия этилмайди. Дори воситасини қўллаш зарур бўлса, эмизишни тўхтатиш керак.

Ҳомиладорлик

Периндоприл. АПФ ингибиторларини ҳомиладорлик даврида қўллаш мумкин эмас. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида АПФ ингибиторларини қўллашда тератоген хавфнинг ишончли эпидемиологик далиллари йўқ; аммо, бу хавфнинг биров ошишини истисно қилиб бўлмайди. Агар АПФ ингибиторлари билан даволанишни давом эттириш мажбурий деб ҳисобланса, ҳомиладорликни режалаштираётган пациентларни ҳомиладорлик даврида қўллаш хавфсизлиги тасдиқланган муқобил антигипертензив дори воситаларига ўтказиш керак. Агар даволаниш даврида ҳомиладорлик тасдиқланса, АПФ ингибиторлари билан даволашни дарҳол тўхтатиш ва агар керак бўлса, ҳомиладор аёлларга қўллаш учун рухсат этилган бошқа дори воситаси билан алмаштириш керак. Маълумки, ҳомиладорликнинг II ва III уч ойлигида АПФ ингибиторларини қабул қилиш фетотоксикликка (бўйрак функциясининг бузилиши, кам сувлилик, бош суяги тўқимаси шаклланишининг секинлашиши) ва неонатал токсикликка (бўйрак етишмовчилиги, артериал гипотензия, гиперкалиемия) олиб келади. Агар АПФ ингибиторлари ҳомиладорликнинг II уч ойлигидан бошлаб қабул қилинган бўлса, янги туғилган чақалоқнинг бўйрак функциялари ва бош суяги тузилишини ультратовуш текшируви тавсия этилади. Ҳомиладорлик даврида оналари АПФ ингибиторларини қабул қилган янги туғилган чақалоқларни артериал гипотензияни ўз вақтида аниқлаш ва тузатиш киритиш учун кузатиш керак.

Амлодипин. Ҳомиладор аёллар томонидан амлодипинни қўллашнинг хавфсизлиги аниқланмаган. Ҳайвонларга ўтказилган тадқиқотларда юқори дозалар киритилганда репродуктивликка токсик таъсир кузатилган. Ҳомиладорлик даврида дори воситасини қўллаш фақат хавфсизроқ муқобил даволаш усули бўлмаганда ва касаллик ҳомиладор аёл ва ҳомила учун кўпроқ хавф туғдирганда тавсия этилади.

Эмизиш

Периндоприл. Периндоприлни эмизиш даврида қўллаш тавсия этилмайди, чунки маълумотлар йўқ. Кўкрак сути билан озиқлантириш вақтида, айниқса янги туғилган чақалоқ ёки эрта туғилган чақалоқни озиқлантириш вақтида, кўпроқ ўрганилган хавфсизлик профилига эга бўлган муқобил даволанишни тайинлаш мақсадга мувофиқдир.

Амлодипин. Амлодипин она сутига ўтади. Чақалоқ қабул қилган доза кваттиллараго асосда баҳоланди ва 3-7% оралиғида бўлиб, онаси қабул қилган дозанинг максимал қиймати 15% ни ташкил этди. Амлодипиннинг чақалоқларга таъсири номаълум. Эмизишни узайтириш/тўхтатиш ёки амлодипин билан даволашни давом эттириш/тўхтатиш тўғрисидаги қарор эмизишнинг бола учун фойдасини ва амлодипин билан даволашнинг она учун фойдасини ҳисобга олган ҳолда қабул қилиниши керак.

Фертилик

Периндоприл. Репродуктив функция ёки фертиликка таъсири йўқ.

Амлодипин. Сперматозоид бошчасидаги қайтар биокимёвий ўзгаришлар кальций каналлари блокаторлари билан даволанган баъзи пациентларда қайд этилган. Амлодипиннинг фертиликка потенциал таъсири ҳақида клиник маълумотлар етарли эмас. Маълумки, тадқиқотда каламушларда эркак каламушларнинг фертилигига ножўя таъсири аниқланган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Кордерия® А дори воситасининг транспорт воситаларини бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Амлодипин транспорт воситаларини бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига кам ёки ўртача таъсир кўрсатиши мумкин. Бош айланиши, бош оғриғи, ҳолсизлик, чарчоқ ёки кўнгил айланиши пайдо бўлганда ҳайдовчининг реакцияси бузилиши мумкин. Айниқса, даволашнинг бошида эҳтиёт бўлиш тавсия этилади.

Дозани ошириб юбориш

Кордерия® А дори воситасининг дозасини ошириб юбориш ҳолатлари ҳақида хабар берилмаган. Амлодипиннинг онгли дозасини ошириб юбориш ҳақидаги маълумотлар чекланган.

Симптомлари: маълумотларга кўра, жуда катта дозаларни қабул қилиш ҳаддан ташқари периферик вазодилатацияга ва ўртача даражадаги рефлекс тахикардияга олиб келиши мумкин. Яққол ифодаланган, эҳтимол узоқ давом этган тизимли гипотензия ва ўлимга олиб келадиган шок ҳақида хабар берилган. Амлодипинни ҳаддан ташқари дозалаш натижасида кардиоген бўлмаган ўпка шиши ривожланиши камдан-кам ҳолларда қайд этилган, бу кечиктирилган (қабул қилингандан 24-48 соат ўтгач) ривожланиши ва сунъий нафас олишни талаб қилиши мумкин. Қўзғатувчи омиллар перфузия ва юрак чиқариш ҳажмини ушлаб туриш учун эрта реанимация чоралари (жумладан, суюқлик билан ҳаддан ташқари зўриқиш) бўлиши мумкин.

Даволаш: Амлодипиннинг дозасини ошириб юбориш туфайли келиб чиққан клиник жиҳатдан ифодаланган гипотензия фаол кардиоваскуляр ёрдамни талаб қилади, хусусан, юрак фаолияти ва нафас олиш функциясини тез-тез кузатиб бориш, пациентга оёқларни кўтарган ҳолда, горизонтал ҳолатни таъминлаш ва айланаётган қон ҳажми ва сийдик ажралишини диққат билан кузатишни талаб қилади.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар бўлмаганда томирлар тонуси ва артериал босимни тиклаш учун вазоконстриктор буюриш фойдали бўлиши мумкин. Кальций глюконатни вена ичига юбориш кальций каналлари блокадаси оқибатларини бартараф этишга ёрдам беради. Баъзи ҳолларда меъда ювиш мақсадга мувофиқ бўлади. Кўнгиллилар иштирокида ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, 10 мг амлодипинни қабул қилгандан 2 соат ўтгач, фаоллаштирилган кўмирни қабул қилиш организмда амлодипиннинг сўрилиш тезлигини пасайтиради. Тизимли қон айланишида амлодипиннинг қон оксиллари билан боғланиш даражаси юқори, шунинг учун гемодиализ самарасиз.

Периндоприлнинг дозасини ошириб юборилиши ҳақидаги маълумотлар чекланган. АПФ ингибиторлари дозаси ошириб юборилганда гипотензия, циркулятор шок, электролитлар мувозанатининг бузилиши, буйрак етишмовчилиги, гипервентиляция, тахикардия, палпитация, брадикардия, бош айланиши, безовталиқ, йўтал пайдо бўлиши мумкин.

Доза ошиб кетганда 0,9% ли натрий хлорид эритмасини венага юбориш тавсия этилади. Гипотензия пайдо бўлганда, пациентга горизонтал ҳолат бериш керак. Ангиотензин II билан инфузия ва/ёки катехоламинларни вена ичига юбориш имкониятини кўриб чиқиш керак. Периндоприл гемодиализ ёрдамида тизимли қон айланишидан чиқарилиши мумкин ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг). Даволашга турғун брадикардия пайдо бўлганда сунъий ритм бошқарувчисини қўллаш мумкин. Ҳаёт фаолиятининг асосий кўрсаткичлари,

қон зардобидаги электролитлар ва креатинин концентрацияси даражасини доимий равишда кузатиб бориш зарур.

Чиқарилиш шакли

Блистерда 10 тадан таблетка. 3 та блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон пачкаларга жойланади.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, оригинал ўрамда сақлансин.
Болалар ололмайдимган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Препаратнинг ўрамида кўрсатилган яроқлилиқ муддати тугагандан сўнг қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

"Фармак" АЖ. Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 63

Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва унинг фаолиятни амалга ошириш жойи манзили

Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

"Фармак" АЖ нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

Ўзбекистон Республикаси, 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек тумани, Зиёлилар кўчаси 12а, 1/2

Тел.: +998 (55) 512-77-13

e-mail: info@farmak.ua