

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

KO-AMLESSA tabletlər
CO-AMLESSA®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Perindopril + Amlodipine + İndapamid

Tərkibi

Tabletlər 2 mq/5 mq/0,625 mq: 1 tabletin tərkibində 2 mq perindopril erbumin, 5 mq amlodipin

(bezilat şəklində) və 0,625 mq indapamid var.

Tabletlər 4 mq/5 mq/1,25 mq: 1 tabletin tərkibində 4 mq perindopril erbumin, 5 mq amlodipin

(bezilat şəklində) və 1,25 mq indapamid var.

Tabletlər 4 mq/10 mq/1,25 mq: 1 tabletin tərkibində 4 mq perindopril erbumin, 10 mq amlodipin

(bezilat şəklində) və 1,25 mq indapamid var.

Tabletlər 8 mq/5 mq/2,5 mq: 1 tabletin tərkibində 8 mq perindopril erbumin, 5 mq amlodipin

(bezilat şəklində) və 2,5 mq indapamid var.

Tabletlər 8 mq/10 mq/2,5 mq: 1 tabletin tərkibində 8 mq perindopril erbumin, 10 mq amlodipin

(bezilat şəklində) və 2,5 mq indapamid var.

Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza, jelatinləşdirilmiş nişasta, natrium nişasta

qlikolyatı, kalsium xlorid heksahidrat, natrium hidrokarbonat, sulu

kolloidal silisium dioksid, maqnezium stearat.

Təsviri

Ağ rəngdən təxmini ağ rəngə qədər, oval formalı, iki tərəfi qabarıq, bir tərəfində bölmə xətti olan tabletlərdir (2 mq/5 mq/0,625 mq dozalanma üçün).

Ağ rəngdən təxmini ağ rəngə qədər, girdə formalı, iki tərəfi cüzi qabarıq, kənarları əyilmiş tabletlərdir (4 mq/5 mq/1,25 mq dozalanma üçün).

Ağ rəngdən təxmini ağ rəngə qədər, oval formalı, iki tərəfi qabarıq, bir tərəfində bölmə xətti olan tabletlərdir (4 mq/10 mq/1,25 mq dozalanma üçün).

Ağ rəngdən təxmini ağ rəngə qədər, girdə formalı, iki tərəfi qabarıq, kənarları əyilmiş tabletlərdir (8 mq/5 mq/2,5 mq dozalanma üçün).

Ağ rəngdən təxmini ağ rəngə qədər, girdə formalı, iki tərəfi qabarıq, kənarları əyilmiş, bir tərəfində bölmə xətti olan tabletlərdir (8 mq/10 mq/2,5 mq dozalanma üçün).

Farmakoterapevtik qrupu

Renin-angiotenzin sisteminə təsir göstərən preparatlar, AÇF inhibitorları, digər kombinasiyalar.

ATC kodu: C09BX01

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Ko-Amlessa AÇF inhibitoru olan perindopril erbumin, xlorosulfonamid diuretika olan indapamid və kalsium ionlarının antaqonisti olan amlodipinin kombinasiyasından ibarətdir.

Preparatın farmakoloji təsiri onun komponentlərindən hər birinin ayrılıqda xüsusiyyətləri, həmçinin üç komponentin birlikdə additiv sinergik təsiri ilə əlaqədardır.

Təsir mexanizmi və farmakodinamik təsirləri

Perindopril – damargenişləndirici maddə olub, angiotenzin I-i angiotenzin II-yə çevirən fermentin inhibitorudur. Bundan əlavə, ferment böyrəküstü vəzinin qabıq maddəsində aldosteronun yaranmasını və bradikininin (damargenişləndirici maddə) qeyri-fəal heptapeptidlərə degradasiyasını stimullaşdırır.

Bunun nəticəsində aşağıdakı hallar baş verir:

- aldosteronun yaranması azalır;
- plazma reninin fəallığı artır, çünki aldosteron mənfi əks əlaqəni gücləndirmir;
- uzunmüddətli müalicə zamanı, əsasən, əzələlərin və böyrəklərin damar yatağına təsir etməklə, damarların ümumi periferik müqavimətinin azalması müşahidə olunur; bu zaman su və duzların yığılması və ya reflektor taxikardiya baş vermir.

Perindoprilin antihipertenziv təsiri, həmçinin, reninin aşağı və ya normal qatılıqları olan xəstələrdə təzahür edir.

Perindoprilin təsiri perindoprilat metabolitin fəallığı ilə bağlıdır. Digər metabolitlər fəal deyil.

Perindopril ürəyə düşən yükü azaldır:

- venalara damargenişləndirici təsir göstərməklə, ola bilsin ki, prostaqlandinlərin metabolizminin dəyişilməsi yolu ilə ilkin yüklənməni azaldır;
- damarların ümumi periferik müqavimətini azaltmaqla sonrakı gərginliyi azaldır.

Təsdiq olunub ki, perindopril ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə:

- sol və sağ mədəciklərin dolma təzyiqini azaldır;
- damarların ümumi periferik müqavimətini azaldır;
- ürək atımını artırır və ürək indeksini yaxşılaşdırır;
- əzələlərdə yerli qan dövranını artırır.

Həmçinin, fiziki yüklənmə ilə sınaqların nəticələrini xeyli yaxşılaşdırır.

İndapamid indol halqa ilə sulfonamidlərin törəməsi olub, farmakoloji tərəfdən diuretiklərin tiazid qrupuna aiddir. İndapamid kortikal seqmentdə natriumun reabsorbsiyasını inhibə edir. O, sidiklə natrium və xloridlərin xaric olunmasını, daha az dərəcədə isə kalium və maqneziumun xaric olunmasını artırır, və bununla da, sidinin xaric olunmasını artırır və antihipertenziv təsir göstərir.

Amlodipin – kalsiumun antaqonisti olub, miokard və damarların sayə əzələ hüceyrələrinə membranlardan kalsium ionlarının daxil olmasını blokada alır. Amlodipinin hipotenziv təsir mexanizmi damarların sayə əzələlərinə bilavasitə boşaldıcı təsiri ilə əlaqədardır. Amlodipinin dəqiq təsir mexanizmi stenokardiya zamanı axıra qədər müəyyən olunmayıb, lakin amlodipin işemiyani aşağıdakı iki yolla azaldır:

1. Periferik arteriolları genişləndirərək, ümumi periferik damar müqavimətini azaldır (ürəyin sonrakı yüklənməsi). Ürəyin boşalması ilə əlaqədar olaraq, ürəyin üzərinə düşən yük azalır, bu isə enerjinin istifadəsinin və oksigenə tələbatın azalmasına səbəb olur.
2. Əsas tac arteriyaları və tac arteriolları genişləndirir. Onların genişlənməsi vazospastik stenokardiyası olan xəstələrdə (Prinsmetal stenokardiyası və ya variant stenokardiyası) oksigenin miokarda daxil olmasını artırır.

Arterial hipertenzivalı xəstələrdə birdəfəlik gündəlik dozada amlodipinin qəbulu arterial təzyiqin 24 saat ərzində həm “uzanmış”, həm də “ayaqüstü” vəziyyətdə klinik nəzərəçarpan azalmasını təmin edir.

Stenokardiyası olan xəstələrdə amlodipinin gündə 1 dəfə qəbulu fiziki gərginliyin baş vermə zamanını artırır, stenokardiya tutmasının əmələ gəlməsinin və ST segmentin depressiyasının (1mm) qarşısını alır.

Amlodipin stenokardiyanın başvermə tezliyini və qəbul edilən qısamüddətli təsir göstərən nitroqliserin tabletlərin miqdarını azaldır.

Amlodipin maddələr mübadiləsinə və qan plazmasının lipidlərinə arzuolunmaz təsir göstərmir və bronxial astma, şəkərli diabet və podagraşı olan xəstələrdə istifadə oluna bilər.

Klinik effektivliyi və təhlükəsizliyi

Perindopril hipertenziyanın bütün – yüngül, orta və ağır dərəcələrində fəaldır.

Sistolik və diastolik arterial təzyiqin düşməsi xəstələrdə həm “uzanıqlı”, həm də “ayaqüstə” vəziyyətdə müşahidə olunur.

Maksimum antihipertenziv fəallıq birdəfəlik dozadan sonra 4-6 saat təşkil edir və 24 saat ərzində saxlanılır.

24 saat sonra AÇF-in natamam blokadasının yüksək dərəcəsi mövcud olur (təqribən 80%).

Reaksiya vermiş xəstələrdə normallaşdırılmış arterial təzyiqə bir aydan sonra çatır və taxifilaksiyasız saxlanılır.

Müalicənin dayandırılmasının hipertenziya zamanı əks təsiri olmur.

Perindopril damargenişləndirici xüsusiyyətlərə malikdir, əsas arterial magistralların elastikliyinə bərpa edir, arteriyaların müqavimətin histomorfometrik dəyişikliklərini düzəldir və sol mədəciyin hipertrofiyasının azalmasına səbəb olur.

Tiazid diuretiklərin əlavə edilməsinə ehtiyac olduqda additiv sinergik təsir verir.

AÇF inhibitorlarının tiazid diuretikləri ilə kombinasiyası yalnız bir diuretinin qəbulu ilə bağlı hipokaliemiyanın əmələ gəlməsi riskini azaldır.

Renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikiqat blokadasının klinik sınaq məlumatları

İki iri həcmli, randomizə olunmuş, nəzarətli tədqiqat zamanı: ONTARGET (yalnız telmisartan və ramiprillə kombinasiyada davam edən qlobal yekun sınaq) və VA NEPHRON-D (Diabet zamanı veteranların işi üzrə nefropatiya) AÇF inhibitorunun angiotenzin II reseptorlarının blokatoru ilə kombinasiyada istifadəsini araşdırıb.

ONTARGET, anamnezində ürək-damar və ya beyin-damar xəstəlikləri, yaxud hədəf orqanların zədələnməsi ilə müşayiət olunan 2-ci növ şəkərli diabeti olan xəstələr üzərində aparılan tədqiqat idi. VA NEPHRON-D 2-ci növ şəkərli diabet və diabetik nefropatiyalı xəstələr üzərində aparılan tədqiqat idi.

Bu tədqiqatlar böyrək və/və ya ürək-damar xəstəlikləri və ya ölüm nəticələrinə əhəmiyyətli faydalı təsir göstərməyib. Lakin monoterapiya ilə müqayisədə, hiperkaliemiya, kəskin böyrək çatışmazlığı və/və ya arterial hipotenziyanın daha yüksək inkişaf riski qeydə alınıb. Bu nəticələr, bənzər farmakodinamik xüsusiyyətlərə malik olduqlarına görə, digər AÇF inhibitorları və angiotenzin II reseptorlarının blokatorlarına da aiddir.

Buna görə də, diabetik nefropatiyalı xəstələr AÇF inhibitorları və angiotenzin II reseptorlarının blokatorlarını birlikdə qəbul etməməlidir.

ALTITUDE (Ürək-damar və böyrək xəstəliklərinin nəticələrindən istifadə etməklə 2-ci növ diabetlərdə aliskirenin sınağı) 2-ci növ şəkərli diabet və xroniki böyrək xəstəlikləri, ürək-damar xəstəlikləri, yaxud hər ikisi olan xəstələr üzərində aparılan AÇF inhibitorları və ya angiotenzin II reseptorlarının blokatorları ilə standart müalicəyə əlavə olaraq aliskirenin təyininin faydasını yoxlamaq üçün tərtib olunmuş tədqiqat idi. Arzuolunmaz nəticələrin inkişaf riski ilə əlaqədar olaraq, tədqiqat vaxtından əvvəl dayandırılıb. Aliskiren qəbul edən xəstələr qrupunda ürək-damar ölümü və insult plasebo qrupunda olduğundan sayca daha tez-tez baş verib. Bundan başqa, aliskiren qəbul etmiş xəstələr qrupunda əhəmiyyətli ciddi arzuolunmaz təzahürlər (hiperkaliemiya, arterial hipotenziya və böyrək disfunksiyası) plasebo qrupunda olduğundan daha tez-tez baş verib.

Indapamid monoterapiyada 24 saata qədər davam edən antihipertenziv təsir göstərir. Bu təsir diuretik xüsusiyyətləri minimum olan dozalarda baş verir.

İndapamidin antihipertenziv təsiri arteriyaların elastikliyinə yaxşılaşması, arteriolların müqavimətinin azalması və ümumi periferik damar müqavimətinin azalması ilə bağlıdır.

İndapamid sol mədəciyin hipertrofiyasını azaldır.

Tiazid və tiazidəbənzər diuretiklər tövsiyə edilən dozaların artırılması zamanı müalicə təsiri səviyyəsinə çatır, bu zaman əlavə təsirlərin başvermə tezliyinin artması davam edir. Müalicə kifayət qədər təsirli olmadıqda, dozanı artırmaq tövsiyə olunmur.

Həmçinin müəyyən edilib ki, indapamid aşağıdakı maddələrin metabolizminə təsir etmir:

- lipidlər (triqliseridlər, aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin xolesterini və yüksək sıxlıqlı lipoproteinlərin xolesterini);
- karbohidratlar, hətta arterial hipertenziya və şəkərli diabetli xəstələrdə.

Amlodipin

Ürək tutmalarının qarşısını almaq məqsədi ilə, terapeutik müalicənin yeni formalarını istifadə etməklə aparılan (amlodipin və ya müalicənin birinci sıra preparatları kimi AÇF inhibitorları), hipotenziv və hipolipidemik müalicə növlərinin tədqiqatları (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), yüngül və orta dərəcəli hipertenziya zamanı qəbul edilən tiazid diuretiki ilə müqayisədə, amlodipin və tiazid diuretiklərlə müalicə arasında ürək-damar nəticələrdə əhəmiyyətli fərq aşkar etməyib.

Perindopril/indapamid

Perindopril və indapamidin birləşməsi yaşdan asılı olmayaraq xəstələrdə həm “uzanıqlı”, həm də “ayaqüstü” vəziyyətdə diastolik və sistolik arterial təzyiqə dozadan asılı antihipertenziv təsir göstərir. Preparatın təsiri 24 saat ərzində saxlanılır. Davamlı müalicəvi təsir müalicənin başlanmasından ən tez 1 aydan sonra əmələ gəlir və taxikardiya ilə müşayiət olunmur. Müalicənin kəsilməsi “dayandırma” sindromu ilə müşayiət olunmur. Sübut olunub ki, perindopril və indapamidin birlikdə tətbiqi sinergik mənşəli antihipertenziv təsir göstərir ki, bu da preparatın tərkibindəkilərin ayrı-ayrı təsirlərin nəticəsidir.

Çoxmərkəzli, randomizə olunmuş, ikiqat-kor nəzarətli tədqiqat olan PICXEL exokardioqrafiyada, enalapril müalicəsinə qarşı, perindopril/indapamid kombinasiyasının sol mədəcik hipertrofiyası (SMH) üzərində təsirini qiymətləndirib.

PICXEL-də SMH (sol mədəcik kütləsinin indeksi (SMKİ) $> 120 \text{ q/m}^2$ kişilərdə və $> 100 \text{ q/m}^2$ qadınlarda) olan hipertenziv xəstələr bir illik müalicə üçün gündə bir dəfə ya perindopril tert-butilamin 2 mq/indapamid 0,625 mq, ya da enalapril 10 mq-a randomizə olunub. Doza, gündə bir dəfə perindopril tert-butilamin 8 mq və indapamid 2,5 mq və ya enalapril 40 mq-a qədər olmaqla, qan təzyiqinin yoxlanmasına uyğunlaşdırılıb. Obyektlərin yalnız 34%-i perindopril tert-butilamin 2 mq/indapamid 0,625 mq (enalapril 10 mq-la 20%-ə qarşı) ilə müalicədə saxlanılıb.

Müalicənin sonunda SMKİ randomizə olunmuş xəstələrin hamısında perindopril/indapamiddə ($-10,1 \text{ q/m}^2$) enalapril qrupunda ($-1,1 \text{ q/m}^2$) olduğundan əhəmiyyətli dərəcədə daha çox azalıb. SMKİ -də qruplar arasındakı fərq dəyişikliyi $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$) olub.

SMKİ üzərində daha yaxşı təsir daha yüksək perindopril/indapamid ilə əldə olunub.

Qan təzyiqi ilə əlaqədar, randomizə olunmuş əhəmiyyətli dərəcədə qruplararası fərqi hesablanmış orta qiyməti, perindopril/indapamid qrupunun lehinə olaraq, müvafiq olaraq, sistolik qan təzyiqi üçün $-5,8 \text{ mm cv.süt.}$ (95% Eİ $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) və diastolik qan təzyiqi üçün $-2,3 \text{ mm cv.süt.}$ (95% Eİ $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) olub.

Uşaqlar

Perindopril/indapamid

Perindopril/indapamidin uşaqlarda qəbulu ilə əlaqədar məlumat yoxdur.

Amlodipin

İkincili hipertenziya üstünlük təşkil edən 6-17 yaşlı 268 uşağı əhatə edən tədqiqatda, 2,5 mq və 0,5 mq amlodipin dozasının plasebo ilə müqayisəsi göstərdi ki, hər iki doza sistolik qan təzyiqini plasebodan əhəmiyyətli dərəcədə daha çox azaldı. İki doza arasındakı fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmayıb.

Böyümə, yetkinlik və ümumi inkişaf üzərində amlodipinin uzun müddətli təsirləri öyrənilməyib. Amlodipinin uşaqlıqda ürək-damar xəstəliyi və böyük yaşda ölüm hallarını azaltmaq üçün qəbul edilmiş müalicə üzərində uzun müddətli təsirliliyi müəyyən edilməyib.

Farmakokinetikası

Ko-Amlessa preparatının tərkibində perindopril və amlodipinin farmakokinetik göstəriciləri və tərkibində bir komponent olan tabletlərin qəbulu zamanı göstəricilər cüzi fərqlənir.

Perindopril

Daxilə qəbul etdikdə perindopril tez sorulur, maksimum qatılığa ($C_{\max}$) 1 saat ərzində çatır. Plazmada yarımxaricolma dövrü 1 saat təşkil edir.

Perindopril dərmanönüdür. Perindoprilin qəbul olunmuş dozasının 27%-i qan dövrəsinə fəal metabolit – perindoprilat şəklində daxil olur. Fəal perindoprilatdan əlavə orqanizmdə daha beş qeyri-fəal metabolit əmələ gəlir. Plazmada perindoprilatın $C_{\max}$ -na preparatın qəbulundan 3-4 saat sonra çatır.

Qida qəbulu perindoprilin perindoprilata çevrilməsini və nəticədə onun biomənimsənilməsini azaldır. Buna görə də, perindopril erbumini gündə bir dəfə səhər yeməyindən əvvəl peroral qəbul etmək tövsiyə olunur. Perindoprilin dozası və onun plazmada ekspozisiyası arasında əlaqə xəttidir.

Birləşməmiş perindoprilatın paylanma həcmi təqribən 0,2 l/kq təşkil edir. Perindoprilatın plazma zülalları ilə birləşməsi 20% təşkil edir. Birləşmə əsasən angiotenzinçevirici fermentlə (AÇF) baş verir, lakin preparatın qatılığından asılı olur. Perindoprilat sidiklə xaric olunur, onun sərbəst fraksiyasının son yarımxaricolma dövrü təqribən 17 saat təşkil edir ki, bu da, 4 gün ərzində tarazlıq vəziyyətinə çatmasına imkan verir.

Yaşlı xəstələrdə, həmçinin, ürək və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə perindoprilatın xaric olması ləngiyir. Buna görə də, adi tibbi müşahidəyə kalium və kreatinin səviyyələrinin tez-tez monitorinqi daxil edilməlidir. Böyrək çatışmazlığı zamanı dozaya düzəliş funksiyanın pozulma dərəcəsindən (kreatinin klirensi) asılı olaraq arzuolunandır.

Perindoprilatın klirensi dializ zamanı 70 ml/dəq təşkil edir. Qaraciyər sirrozu olan xəstələrdə perindoprilin kinetikasi dəyişir: ilk molekulun qaraciyər klirensi ikiqat ləngiyir. Lakin əmələ gələn perindoprilatın miqdarı azalmır və dozaya düzəliş tələb olunmur.

İndapamid

İndapamid mədə-bağırsaq traktından tez və tam sorulur.

İnsanların qan plazmasında maksimum qatılığa peroral qəbuldan təqribən 1 saat sonra çatır. Qan plazmasının zülalları ilə birləşməsi 79% təşkil edir.

Yarımxaricolma dövrü ($t_{1/2}$) 14-24 saat təşkil edir (orta hesabla – 18 saat). Təkrar qəbulu kumulyasiyaya səbəb olmur.

İndapamid əsasən sidiklə (dozanın 70%-i) və nəcislə (22%) qeyri-fəal metabolit şəklində xaric olur.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə farmakokinetika dəyişilməzdir.

Amlodipin

Müalicəvi dozalarla daxilə qəbul edildiyi zaman amlodipin yaxşı sorulur, $C_{\max}$ -a qəbulundan 6-12 saat sonra çatır. Tam biomənimsənilməsi 64-80% təşkil edir. Paylanma həcmi təqribən 21 l/kq-a bərabərdir. Qida qəbulu amlodipinin biomənimsənilməsinə təsir etmir. Dövr edən amlodipinin təqribən 97,5%-i plazma zülalları ilə birləşir.

Plazmanın $t_{1/2}$ -si 35-50 saat təşkil edir ki, bu da preparatın gündə 1 dəfə təyin olunmasına müvafiqdir. Amlodipin qaraciyərdə qeyri-fəal metabolitlərin əmələ gəlməsinə qədər xeyli dərəcədə metabolizə olunur, qəbul olunmuş dozanın 60%-i sidiklə, 10%-i isə dəyişilməmiş amlodipin şəklində xaric olunur.

Plazmada amlodipinin $C_{\max}$ -a çatma vaxtı yaşlı və cavan xəstələrdə eynidir.

Yaşlı xəstələrdə amlodipinin klirensi azalıb, AUC və $t_{1/2}$ artması ilə müşayiət edilir.

Yaşlı xəstələr üçün tövsiyə edilən dozalama rejimi eynidir, lakin dozanı ehtiyatla artırmaq lazımdır.

Böyrək çatışmazlığı

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə indapamidin farmakokinetikası dəyişilməzdir.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyər sirrozu olan xəstələrdə perindoprilin kinetikasına düzəliş edilir: dərmanın qaraciyər klirensi yarım dəfə azalıb. Bununla belə, perindoprilatın formalaşmış kəmiyyəti azalmır və buna görə də, dozaya düzəliş tələb olunmur.

Bütün kalsium antaqonistlərində olduğu kimi, amlodipinin yarım-ömrü qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə uzanıb.

Uşaqlar

Gündə bir və ya iki dəfə verilən 1,25-20 mq amlodipin qəbul edən 12 aydan 17 yaşa qədər olan 74 hipertenziyalı uşaq (34 nəfər 6-12 yaşlı xəstə və 28 nəfər 13-17 yaşlı) üzərində PK əhali tədqiqatı aparılıb. 6-12 yaşlı uşaqda və 13-17 yaşlı yeniyetmədə səciyyəvi oral klirens (CL/F) kişilərdə müvafiq olaraq 22,5 və 27,4 L/s və qadınlarda 16,4 və 21,3 L/s olub. Fərdlər arasında ekspozisiyada böyük dəyişkənlik müşahidə olunub. 6 yaşdan aşağı uşaqlar üzrə məlumat məhduddur.

Klinikayaqədərki təhlükəsizlik məlumatları

Perindopril

Xronik peroral toksiklik tədqiqatlarında (siçovullar və meymunlar), hədəf orqan geri qayıdan zədəli böyrəkdir.

In vitro və ya *in vivo* tədqiqatlarda mutagenlik müşahidə olunmayıb.

Reproduksiya toksikoloji tədqiqatlar (siçovullar, siçanlar, dovşanlar və meymunlar) heç bir embrion toksikliyi və ya teratogenlik işarəsi göstərməyib. Bununla belə, angiotenzin çevirici ferment inhibitorları, sinif olaraq, gəmiricilər və dovşanlarda dölün inkişafının gecikməsinə arzuolunmaz təsir göstərərək, dölün ölməsinə və anadangəlmə təsirlərə səbəb olub: böyrəklərin zədələnməsi və peri- və postnatal ölüm müşahidə olunub.

Siçovullar və siçanlar üzərində aparılan uzun müddətli tədqiqatlarda kanserogenlik müşahidə olunmayıb.

İndapamid

Fərqli heyvan növlərinə yeridilmiş ən yüksək dozalar (müalicəvi dozadan 40-8000 dəfə çox) indapamidin sidikqovucu xüsusiyyətlərinin kəskinləşməsinə göstərib. Vena daxilinə və ya periton daxilinə yeridilmiş indapamidlə aparılmış kəskin toksiklik tədqiqatları zamanı zəhərlənmənin əsas simptomları, indapamidin farmakoloji fəaliyyəti, yəni, bradipnoe və periferik vazodilatasiya ilə əlaqədar olub.

İndapamid mutagen və karsinogen xüsusiyyətlərə qarşı mənfi olmaqla sınaqdan keçirilib.

Amlodipin

Reproduktiv tədqiqatlar göstərib ki, kalsium antaqonistləri bəzi növlərdə embriotoksik və/və ya teratogen təsirləri, əsasən də distal skelet malformasiyalarını əmələ gətirib.

10 mq/kq/gün-ə qədər olan dozalarda (mq/m² əsasda 10 mq maksimum tövsiyə olunan insan dozasından 8 dəfə çox*) amlodipinlə müalicə edilmiş siçovulların (erkəklər cütləşmədən 64 gün əvvəl və dişilər cütləşmədən 14 gün əvvəl) ölümlülüyünə təsir olmayıb. Erkək siçovulların mq/kq əsaslı insan dozası ilə müqayisə edilə bilən dozada 30 gün amlodipin bezilətlə müalicə edilmiş olduğu digər bir siçovul tədqiqatında, plazmada follikul stimullaşdırıcı hormon və testosteronun azalması, eləcə də, spermatozoidlərin sıxlığında, yetişmiş spermatidlərin və Sertoli hüceyrələrinin sayında azalma aşkar edilib.

İki illik pəhrizdə amlodipinlə müalicə olunan siçovullar və siçanlar, 0,5, 1,25, və 2,5 mq/kq/gün gündəlik dozalama səviyyələrini təmin etmək üçün hesablanmış qatılıqlarda, heç bir karsinogenlik dəlili göstərməyib. Ən yüksək doza (siçanlar üçün, analoji olaraq, siçovullar üçün də mq/m²-ə 10 mq maksimum tövsiyə olunan klinik dozadan iki dəfə çox*), siçovullar üçün yox, siçanlar üçün maksimum dözümlə bilən dozaya yaxın olub.

Mutagenlik tədqiqatları həm genetik, həm də xromosom səviyyələrində dərmanla əlaqəli təsirlər aşkar etməyib.

*50 kq çəkili xəstə əsas götürüldükdə.

İstifadəsinə göstərişlər

Ko-Amlessa arterial hipertenziyalı xəstələrin müalicəsində perindopril, indapamidin və amlodipinin sabit dozalarda müalicəsi vacib olduğu hallarda göstərişdir.

Əks göstərişlər

- Hemodializdə olan xəstələr;
- perindoprilə qarşı (və ya AÇF-in hər hansı digər inhibitoruna qarşı), indapamidə və ya sulfonamidlərin digər törəmələrinə, amlodipinə qarşı (və ya dihidropiridin hər hansı digər törəmələrinə qarşı) və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq;
- AÇF inhibitorları ilə əvvəlki müalicə ilə bağlı anamnezdə qeyd olunmuş angionevrotik ödem;
- irsi və ya idiopatik angionevrotik ödem;
- hamiləlik;
- ağır dərəcəli arterial hipotenziya;
- kardiogen şok daxil olmaqla, şok;
- sol mədəciyin çıxış traktının obstruksiyası (məsələn, aortanın ağır stenozu);
- kəskin miokard infarktından sonra hemodinamik qeyri-sabit ürək çatışmazlığı;
- ağır böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi < 30 ml/dəq); orta və ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığında 8 mq/5 mq/2,5 mq və 8 mq/10 mq/2,5 mq dozalarının istifadəsi (kreatinin klirensi < 60 ml/dəq);
- qaraciyər ensefalopatiya;
- ağır qaraciyər çatışmazlığı;
- hipokaliemiya;
- Ko-Amlessa preparatının aliskiren tərkibli məhsullarla birlikdə qəbulu şəkərli diabeti və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələrə əks göstərişdir (YFS < 60 ml/dəq/1,73 m²).
- Sakubitril/valsartanla birlikdə qəbulu. Ko-Amlessa preparatının qəbulu sakubitril/valsartanın son dozasından 36 saatda tez olmamalıdır.
- Qanın mənfi yüklənmiş səthlərlə təmasına səbəb olan ekstrakorporal müalicə üsulları.
- Böyrək arteriyasının əhəmiyyətli iki tərəfli stenozu və ya tək işləyən böyrəyə gedən arteriya stenozu.
- Ko-Amlessa tabletinin müalicə təcrübəsinin kifayət qədər olmaması səbəbi ilə, müalicə olunmayan dekompensasiya olunmuş ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadə etmək olmaz.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Neytropeniya/aqranulositoz/trombositopeniya/anemiya

Perindopril də daxil olmaqla, AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrdə neytropeniya/aqranulositoz, trombositopeniya və anemiya qeydə alınıb. Qaraciyərinin funksiyası normal olan xəstələrdə və digər ağırlaşdırıcı amillər olmadıqda neytropeniya nadir hallarda baş verir. Perindoprili kollagenoz-damar xəstəlikləri olan pasiyentlər, immunodepressant müalicə, allopurinol və ya prokainamidə müalicə alan, yaxud da, xüsusilə də, böyrək funksiyasının mövcud pozulması zamanı bütün göstərilən ağırlaşdırıcı amilləri olan pasiyentlərdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Bu xəstələrin bəzilərində intensiv antibiotik müalicəsinə cavab verməyən ciddi infeksiyalar inkişaf edib. Belə xəstələrə perindoprili təyin edən zaman leykositlərin sayının müntəzəm monitorinqini aparmaq tövsiyə olunur və pasiyentləri infeksiyaların istənilən əlamətləri barədə məlumat verməyin mühümlüyü barədə təlimatlandırmaq lazımdır (məsələn, boğazda ağrı, istilik).

Hiperhəssaslıq reaksiyaları/angionevrotik ödem

Perindopril daxil olmaqla, AÇF inhibitorları ilə müalicə qəbul edən xəstələrdə üz, ətraflar, dodaqlar, dilin, səs yarığı və/və ya qırtlağın selikli qişalarında angionevrotik ödemin olması

barədə nadir hallarda məlumat verilib. Belə hallarda Ko-Amlessa preparatının qəbulu dərhal dayandırılmalı, simptomların tam ləğv olunmasına qədər lazımi monitorinq keçirilməlidir. Adətən, ödem yalnız üz və dodaqlarla məhdudlaşdığı hallarda, antihistamin preparatların simptomları yüngülləşdirməsinə baxmayaraq, müalicə edilmədən aradan qalxır. Qırtlağın ödemi ilə müşayiət olunan angionevrotik ödem ölümlə nəticələnə bilər. Dil, səs yarığı və ya qırtlağın ödemi zamanı (bu zaman tənəffüs yollarının obstruksiyası mümkündür), dərhal adrenalin (epinefrin məhlulu 1:1000 (0,3-0,5 ml)) təyini və/və ya tənəffüs yollarının keçiriciliyinin dəstəklənməsini əhatə edə biləcək ilk yardım göstərmək lazımdır. Pasiyent simptomlar tam və birdəfəlik aradan qalxanadək ciddi tibbi nəzarət altında olmalıdır. AÇF inhibitorları qəbul edən qaradərili xəstələrdə, qara dərili olmayanlarla müqayisədə, angionevrotik ödem hallarının daha yüksək olması haqqında məlumat verilmişdir.

AÇF inhibitorların qəbulu zamanı angionevrotik ödemə baş verməsinin yüksək riski AÇF inhibitorlarının qəbulu ilə əlaqəli olmayan angionevrotik ödem keçirmiş xəstələrdə mövcuddur. AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrdə bağırsaq angioödemə barədə nadir hallarda məlumat verilmişdir. Bu xəstələrdə qarın nahiyyəsində ağrı baş vermiş (ürəkbulanma və qusma ilə və ya onlarsız); bəzi hallarda bundan əvvəl üzdə angioödem olmamış və C-1 esterazanın səviyyələri normada olmuşdur. Angionevrotik ödem diaqnozu, kompüter tomoqrafiyası, ultrasəs və ya cərrahi əməliyyat daxil olmaqla, proseduralar vasitəsi ilə qoyulur, simptomlar AÇF inhibitorlarının qəbulu dayandırıldıqdan sonra aradan qalxmışdır. AÇF inhibitorları qəbul edən və qarın nahiyyəsində ağrı olan xəstələrdə bağırsaq angioödemə diferensial diaqnoza daxil olunmalıdır.

AÇF inhibitorlarının sakubitril/valsartan ilə birlikdə qəbulu angionevrotik ödem riskinin yüksək olması səbəbi ilə əks göstərişdir. Sakubitril/valsartan ilə müalicə perindoprilin son dozasının qəbulundan 36 saat keçənə qədər başlanılmamalıdır. Perindoprillə müalicə sakubitril/valsartanın son dozasının qəbulundan 36 saat keçənə qədər başlanılmamalıdır.

AÇF inhibitorlarını NEP inhibitorları (rasekadotril), mTOR inhibitorları (məs., sirolimus, everolimus, temsirolimus) və qliptinlər (məsələn, linaqliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildaqliptinlə) birlikdə qəbul edən xəstələrdə angionevrotik ödem (məs., tənəffüs yollarının və ya dilin şişməsi, tənəffüs yollarında çatışmazlıqla və onsuz) riski arta bilər. Artıq AÇF inhibitorları qəbul edən xəstədə rasekadotril, mTOR inhibitorları (məs., sirolimus, everolimus, temsirolimus) və qliptinlərin (məsələn, linaqliptinin, saxagliptinin, sitagliptinin, vildaqliptinin) qəbuluna başlayan zaman ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Dekstran sulfat absorbsiyası vasitəsi ilə ASLP aferez proseduralarını keçən xəstələrdə AÇF inhibitorları təyin etdikdə nadir hallarda həyat üçün təhlükəli anafilaktoid reaksiyaların əmələ gəlməsi qeydə alınıb. AÇF inhibitorlarının hər dəfə aferezin keçirilməsindən əvvəl müvəqqəti istifadəsinin dayandırılması yolu ilə bu reaksiyaların qarşısının alınması mümkün olmuşdur.

Zərqanadlıların (arılar, eşşəkarıları) zəhəri ilə desensibilizasiya keçirilən zaman AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrdə həyatı təhlükəli anafilaktoid reaksiyaların əmələ gəlməsi ayrı-ayrı hallarda qeydə alınıb. Desensibilizasiya müalicə kursu qəbul edən allergiyalı xəstələrdə AÇF inhibitorları ehtiyatla qəbul olunmalı və zəhərlərlə immunomüalicə qəbul edən xəstələrdə istifadə olunmamalıdır. Həm AÇF inhibitorların qəbulu, həm də desensibilizasiya müalicə kursu tələb olunan xəstələrdə desensibilizasiyaya başlamazdan ən azı 24 saat əvvəl AÇF inhibitorlarının istifadəsinin müvəqqəti olaraq dayandırılması yolu ilə bu reaksiyaların qarşısının alınması mümkündür.

AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrdə yüksəkaxarlı membranları istifadə etməklə (məsələn, AN69) yeridilən hemodializ zamanı anafilaktoid reaksiyalar qeydə alınıb. Hemodializin keçirilməsinə ehtiyac olduqda digər növ membranlardan istifadə olunmalıdır, yaxud xəstəni digər sinfindən antihipertenziv preparatının qəbuluna keçirmək lazımdır.

İlkin aldosteronizm

İlkin hiperaldosteronizmi olan xəstələr, adətən, renin-angiotenzin sisteminin inhibə olunması yoluyla ilə fəaliyyət göstərən antihipertenziv preparatlara cavab vermir. Buna görə də, bu preparatlardan istifadə etmək tövsiyə olunmur.

Perindoprilin və kaliumtutucu diuretiklərin, kalium duzlarının kombinasiyası adətən tövsiyə edilmir.

Fotohəssaslıq

Qaraciyər funksiyasının pozulması ilə tiazid diuretikləri və tiazidlərlə əlaqəli diuretiklər, xüsusən də elektrolit balansının pozulması ilə, qaraciyər komasına qədər irəliləyə bilən qaraciyər ensefalopatiyasına səbəb ola bilər. Belə halda diuretiklərin qəbulu dərhal dayandırılmalıdır.

İşığa qarşı həssaslıq reaksiyalarının əmələ gəlməsi halları tiazid diuretiklərin və tiazidlərə aid olan diuretiklərin istifadəsi zamanı qeydə alınıb. İşığa qarşı həssaslıq reaksiyaları əmələ gəldiyi zaman müalicəni dayandırmaq tövsiyə olunur.

Diuretikin təkrar qəbuluna ehtiyac olduğu zaman günəş və ya süni ultra-bənövşəyi şüaların təsirinə məruz qalan nahiyələri qorumaq tövsiyə olunur.

Böyrək çatışmazlığı

Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (kreatinin klirensi < 30 ml/dəq) Ko-Amlessa preparatı ilə müalicə əks göstərişdir. 8mq/5mq/2,5mq və 8mq/10mq/2,5mq dozalar ağır və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı zamanı (kreatinin klirensi < 60 ml/dəq) istifadəyə əks göstərişdir.

Əvvəllər böyrəklərin məlum zədələnmələri olmayan və qanın böyrək analizləri funksional böyrək çatışmazlığını bəzi hipertenziv xəstələrdə, müalicə dərhal dayandırılmalı və ya aşağı dozada, ya da bir komponentlə yenidən başlandırılmalıdır.

Belə xəstələr üçün sonrakı adi tibbi müşahidələr, müalicədən iki həftə sonra, daha sonra isə terapeutik sabillik dövründə hər iki aydan bir kalium və kreatininin tez-tez monitorinqini əhatə etməlidir.

Böyrək çatışmazlığı halları, əsasən, ağır ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə və ya böyrək arteriyasının stenozu daxil olmaqla, ilk böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə müşahidə olunub.

Böyrək arteriyalarının ikitərəfli stenozu və ya fəaliyyət göstərən tək böyrək arteriyasının stenozu zamanı preparatın istifadəsi tövsiyə olunmur.

Tiazid diuretikləri və tiazidlə əlaqəli diuretiklər yalnız böyrək funksiyası normal olduğu zaman və ya yalnız yüngül dərəcədə pozulduqda (böyük üçün kreatinin səviyyələri təxminən < 25 mq/l, yəni 220 µmol/l) tam şəkildə təsirli olur. Yaşlılarda xəstənin yaşı, çəkisi və cinsi nəzərə alınmaqla, plazmada kreatinin səviyyələrinin qiymətinə Kokroft düsturuna əsasən düzəliş edilməlidir:

$cl_{cr} = (140 - \text{yaş}) \times \text{bədən çəkisi} / 0,814 \times \text{plazmada kreatinin səviyyəsi},$

c: yaş, illərlə göstərilməklə

bədən çəkisi, kq ilə

plazmada kreatinin səviyyəsi mikromol/l ilə göstərilir.

Bu düstur yaşlı kişilər üçün uyğundur və nəticəni 0,85-ə vurmaqla qadınlar üçün uyğunlaşdırıla bilər.

Müalicənin əvvəlində diuretikin qəbulu nəticəsində su və natriumun itkisi nəticəsində yaranmış hipovolemiya yumaqçıq filtrasiyasının azalmasına səbəb olur ki, bu da, qanda kreatinin və sidik cövhərinin səviyyəsini artırır. Göstərilən müvəqqəti funksional böyrək çatışmazlığının böyrəklərin fəaliyyəti normal olan xəstələr üçün arzu olunmayan nəticələri yoxdur, lakin mövcud olan böyrək çatışmazlığı ağırlaşdırıla bilər.

Belə xəstələrə sonrakı adi tibbi müşahidələrə müalicədən iki həftə sonra, daha sonra isə terapeutik sabillik dövründə hər iki aydan bir kalium və kreatininin tez-tez monitorinqi daxil olmalıdır.

Arterial hipotenziya, elektrolit və su defisiti

Əvvəllər mövcud olan natrium defisiti olduğu zaman qəflətən baş verən hipotenziya riski var (xüsusilə də, əvvəldən arterial təzyiqi aşağı olan xəstələrdə, böyrək arteriyasının stenozu, durğunluq ürək çatışmazlığı və ya ödem və assitlə sirroz hallarında). Buna görə də, renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin blokada alınması, xüsusilə də, ilk qəbulu zamanı və müalicənin ilk iki həftəsi ərzində, arterial təzyiqin qəflətən enməsinə və/və ya plazmada

kreatinin səviyyəsinin artırılmasına səbəb ola bilər, bu isə funksional böyrək çatışmazlığının olduğunu göstərir. Bəzən, nadir hallarda olsa da, bu hal kəskin başlaya və istənilən zaman baş verə bilər.

Buna görə də, ishal və ya qusma nəticəsində əmələ gələ bilən su və elektrolit tükənməsinin klinik əlamətlərinin təzahürlərinə sisteməlik nəzarət etmək lazımdır. Belə xəstələrdə plazmada elektrolitlərin müntəzəm monitorinqi keçirilməlidir.

İfadə olunmuş hipotenziya fizioloji məhlulun venadaxilinə yeridilməsini tələb edə bilər. Keçici hipotenziya müalicənin davam edilməsi üçün əks göstəriş deyil. Qanın kafi həcmi və arterial təzyiq bərpa olunduqdan sonra müalicəni ya azaldılmış dozada, ya da komponentlərdən biri ilə yenidən başlamaq mümkündür.

Renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikiqat blokadası

Sübut olunub ki, AÇF inhibitorları, angiotenzin II reseptor blokatorları və ya aliskirenin birlikdə qəbulunun hipotenziya, hiperkaliemiya və böyrək funksiyasının azalması (kəskin böyrək çatışmazlığı daxil) riskini artırır. Buna görə də, AÇF inhibitorları, angiotenzin II reseptor blokatorları və ya aliskirenin birlikdə qəbulu vasitəsi ilə RAAS-ın ikiqat blokadası tövsiyə olunmur.

İkiqat blokada müalicəsinin aparılması xüsusilə vacib olduqda, bu, yalnız mütəxəssisin rəhbərliyi altında baş verməli və böyrək funksiyası, eritrositlər və qan təzyiqinin tez-tez yaxından monitorinqi aparılmalıdır.

AÇF inhibitorları və angiotenzin II reseptor blokatorları diabetik nefropatiyası olan xəstələrdə birlikdə qəbul edilməməlidir.

Renovaskulyar hipertenziya

Revaskulyarizasiya renovaskulyar hipertenzianın müalicə üsuludur. Bununla belə, AÇF inhibitorlarının istifadəsi həm cərrahi müdaxilə gözləyən xəstələrdə, həm də cərrahi müdaxilənin keçirilməsi mümkün olmayan halda yaxşı təsir göstərir.

Böyrək arteriyasının ikitərəfli stenozu və ya tək böyrək arteriyasının stenozu olan xəstələr AÇF inhibitorları ilə müalicə olunduğu zaman hipotenziya və böyrək çatışmazlığı riskinin artması baş verir. Sidikqovucularla müalicə istifadə oluna bilər. Böyrək funksiyasının pozulmasına, hətta böyrək arteriyasının birtərəfli stenozu olan xəstələrdə zərərli kreatinin az dərəcəyə gətirilməsi səbəb ola bilər.

Böyrək arteriyasının stenozu ehtimal edilən və ya mövcud olan xəstələr Ko-Amlessa preparatını qəbul etdiyi zaman müalicəni kiçik dozalarla, stasionar şəraitdə, böyrək funksiyasına və kaliumun miqdarına müntəzəm nəzarət altında başlamaq lazımdır, çünki bəzi xəstələrdə kəskin böyrək çatışmazlığı əmələ gələ bilər. Bu hal müalicə dayandırıldığı zaman geridönən olmuşdur.

8mq/5mq/2,5mq və 8mq/10mq/2,5mq dozalarla müalicə böyrək arteriyasının stenozu ehtimal edilən və ya mövcud olan xəstələrə uyğun deyil, çünki müalicəni 8mq/5mq/2,5mq və 8mq/10mq/2,5mq dozalardan daha kiçik dozalarla başlamaq lazımdır.

Aterosklerozu olan xəstələr

Arterial hipotenzianın əmələ gəlmə riski bütün pasiyentlərdə vardır, lakin beyin qan dövranı çatışmazlığı və ya ürəyin işemik xəstəliyi olan pasiyentlərə xüsusi nəzarət lazımdır. Belə halda, müalicəni kiçik dozalarla başlamaq lazımdır.

Ürək çatışmazlığı olan xəstələr

Ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsi ehtiyatlı olmağı tələb edir.

Koronar çatışmazlığı olan hipertenziv xəstələrin β -blokatorlarla müalicəsini dayandırılmamalı, AÇF inhibitorlarını β -blokatorlara əlavə etmək lazımdır.

III və IV funksional sinif (NYHA təsnifatı üzrə) ağır ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə, amlodipin qəbul edənlərdə ağciyər ödemi hallarının səviyyəsi plasebo qrupuna nisbətən daha yüksək olub. Amlodipin də daxil olmaqla, kalsium kanallarının blokatorlarını durğunluq ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə ehtiyatla qəbul etmək lazımdır, çünki onlar gələcək ürək-damar xəstəlikləri və ölüm riskini artırabilir.

Aorta və mitral klapanının stenozu /hipertrofik kardiomiopatiya

Sol mədəciyin çıxış traktının obstruksiyası olan xəstələrə AÇF inhibitorları ehtiyatla təyin olunmalıdır.

Şəkərli diabeti olan xəstələr

İnsulindən asılı şəkərli diabetli xəstələrdə (kaliumun səviyyəsinin yüksəlməsinə spontan meyillilik) müalicəyə azaldılmış başlanğıc dozalarla həkimin nəzarəti altında başlamaq lazımdır.

Əvvəllər diabetəleyhinə peroral preparatlarla və insulinlə müalicə almış şəkərli diabetli xəstələrdə, xüsusilə də, AÇF inhibitorları ilə müalicənin ilk ayında, qlikemiyanın səviyyələrini monitorinqi vacibdir.

Öskürək

AÇF inhibitorları ilə müalicə fonunda quru öskürək əmələ gələ bilər. Bu qrup preparatların qəbulu fonunda öskürək uzun müddət ərzində qalır və onlar dayandırıldıqdan sonra keçir. Xəstədə quru öskürək əmələ gəldiyi zaman onun AÇF inhibitorlarının qəbulu ilə əlaqəli ola bilmə ehtimalını nəzərə almaq lazımdır. Əgər AÇF inhibitorları ilə müalicəni həkim xəstə üçün zəruri hesab edərsə, preparatın qəbulunu davam etdirmək olar (öskürəyin diferensial diaqnostikası zamanı bu çox önəmlidir!).

Cərrahi müdaxilə/anesteziya

Anesteziya zamanı, xüsusilə də, tətbiq olunan anestetik hipotenziv xüsusiyyətlərə malik olduğu hallarda, AÇF inhibitorları arterial hipotenziya törədə bilər. Buna görə də, uzunmüddətli təsirə malik AÇF inhibitorlarının, eləcə də, perindoprilin qəbulunu cərrahi müdaxiləyə 1 gün qalmış dayandırmaq lazımdır.

Qaraciyər çatışmazlığı

Nadir hallarda AÇF inhibitorları xolestatik sarılıqdan başlayan, qaraciyərin sürətli nekrozuna qədər şiddətlənən və (bəzən) ölümə səbəb olan sindromun inkişafı ilə əlaqəli hesab edilir. Bu sindromun mexanizmi məlum deyil.

AÇF inhibitorları qəbul edən, sarılıq və ya qaraciyər fermentlərinin nəzərəçarpan artması baş verən xəstələrdə, AÇF inhibitorlarının qəbulunu dayandırmaq və onlara müvafiq tibbi nəzarət altında saxlamaq lazımdır.

Qaraciyər funksiyasının pozulmasında tiazid diuretiklər və tiazidlərlə əlaqəli diuretiklər qaraciyər ensefalopatiyaya gətirə bilər. Belə halda diuretiklərin qəbulu dərhal dayandırılmalıdır.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə amlodipinin yarımxaricolma dövrü uzanır və AUC qiyməti daha yüksək olur. Bu kateqoriyaya aid xəstələrdə dozalanma üzrə tövsiyələr işlənib hazırlanmayıb, buna görə də, preparatın qəbulu icazə verilən diapazonun ən kiçik dozaları ilə başlanmalı, həm müalicənin əvvəlində, həm də preparatın dozasını artırırdıqda ehtiyatlı olmaq lazımdır. Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrə dozanı tədricən titrləmək və ətraflı müşahidə etmək lazımdır.

Su və elektrolit balansı

Natriumun səviyyəsini müalicədən əvvəl, sonra isə müntəzəm olaraq yoxlamaq lazımdır. Diuretiklərlə istənilən müalicə natriumun səviyyəsinin azalmasına səbəb ola və bu, ciddi fəsadlarla nəticələnə bilər. Natriumun səviyyəsinin azalması müalicənin əvvəlində simptomuz keçə bilər, buna görə də, müntəzəm nəzarət çox vacibdir. Yaşlı xəstələrdə və sirrozlu xəstələrdə monitorinqi daha tez-tez keçirmək lazımdır. Hipovolemiyalı hiponatriemiya susuzlaşma və ortostatik hipotenziyaya səbəb ola bilər. Xlorid ionlarının yanaşı itkisi ikincili kompensasiyaedici metabolik alkalozla səbəb ola bilər: bu təsirin baş vermə tezliyi və dərəcəsi yüngüldür.

Hiperkaliemiya

AÇF inhibitorları ilə, o cümlədən perindopril ilə müalicə almış bəzi xəstələrdə qan zərdabında kaliumun səviyyələrinin artması halları qeydə alınıb. Hiperkaliemiyanın əmələ gəlməsi üçün risk amillərinə böyrək çatışmazlığı, böyrək funksiyasının ağırlaşması, xəstələrin yaşı (> 70), şəkərli diabet, dehidratasiya kimi təsadüfi əlamətlər, kəskin ürək dekompensasiyası, metabolik asidoz, kaliumtutucu diuretiklərin (spironolakton, eplerenon, triamteren və ya

amilorid), kalium əlavələrin və ya kaliumtərkibli duz əvəzedicilərin birlikdə qəbulu, həmçinin zərədbada kaliumun səviyyəsini artıran digər dərman preparatlarının (məsələn, heparin, trimetoprim/sulfametoksazol kimi tanınan trimetoprin və ya ko-trimoksazol və xüsusilə də, aldosteron antaqonistləri və ya angiotenzin reseptor blokatorları, asetilsalisil turşusu ≥ 3 q/gün, SOG-2 inhibitorları və qeyri-selektiv QSIÖP, siklosporin və ya takrolimus kimi immunodepressant maddələr) qəbulu aiddir. Kalium əlavələri, kaliumtutucu diuretiklər və kaliumtərkibli duz əvəzedicilərinin, xüsusilə də, böyrəklərinin funksiyası pozulmuş xəstələr tərəfindən qəbulu qan zərəbada kaliumun səviyyəsini xeyli artmasına səbəb ola bilər. Hiperkaliemiya ciddi, bəzən isə ölümcül aritmiya törədə bilər. Əgər yuxarıda göstərilən preparatların və perindoprilin birlikdə təyininə ehtiyac olarsa, onların qəbulu ehtiyatla və qan zərəbada kaliumun səviyyəsini və böyrək funksiyasının müntəzəm monitorinqi ilə keçirilməlidir.

Hipokaliemiya

Sonrakı hipokaliemiya ilə kaliumun səviyyəsini azalması tiazid və onun əsasında digər diuretiklərin qəbulu zamanı əsas riskdir. Hipokaliemiya əzələ pozğunluqlarına səbəb ola bilər. Əsasən ağır hipokaliemiya ilə əlaqəli rəbdomioliz halları bildirilmişdir. Bəzi yüksək risk qrupu üçün, məsələn, yaşlı xəstələr, kifayət qədər qidalanmayan və/və ya bir neçə preparatı eyni zamanda qəbul edən pasiyentlər, ödem və assitli sirroz olan pasiyentlər, koronar və ürək xəstəlikləri olan pasiyentlərdə hipokaliemiyanın ($< 3,4$ mmol/l) əmələ gəlmə riskinin qarşısı alınmalıdır. Belə halda hipokaliemiya üskükotu preparatlarının ürək toksikliyi və aritmiyanın əmələ gəlmə riskini artırır.

Həmçinin, kongenital və ya yatrogen mənşəyindən asılı olmayaraq, QT-intervalı uzanmış xəstələr riskə məruz qalırlar. Hipokaliemiya, eləcə də, bradikardiya güclü aritmiyanın, xüsusilə də, qulaqcıqların potensial ölümcül olan *torsades de pointes* tipli aritmiyanın əmələ gəlməsi üçün meyillilik yaradan amildir.

Bütün hallarda kaliumun səviyyəsini daha tez-tez monitorinqi aparılmalıdır. Plazmada kaliumun səviyyəsini ilk ölçmələri müalicənin başlanmasından sonra birinci həftə ərzində keçirilməlidir. Plazmada kaliumun aşağı səviyyəsi aşkar olunduğu zaman dozaya düzəliş etmək lazımdır. Zərədbada maqnezium aşağı konsentrasiyası ilə əlaqədar aşkar edilən hipokaliemiya, zərədbada maqneziuma düzəliş edilmədikdə, müalicəyə rezistent ola bilər.

Plazma maqneziumu

indapamid də daxil olmaqla, tiazidlər və əlaqəli diuretiklər sidikdə maqnezium ifrazının artırdığı göstərilmişdir, bu da hipomaqneziemiya ilə nəticələnə bilər.

Kalsiumun səviyyələri

Tiazid diuretiklər və tiazidlərlə əlaqəli diuretiklər kalsiumun sidiklə xaric olmasını azaldaraq, plazmada kalsiumun səviyyəsini keçici olaraq artmasına səbəb ola bilər. Kalsiumun səviyyəsini nəzərəcarpan artması müəyyən olunmamış hiperparatireodizmin yaranmasına səbəb ola bilər, bununla əlaqədar olaraq, qalxanabənzər ətraf vəzinin funksiyasının müayinəsində müalicə dayandırılmalıdır.

Sidik turşusu

Hiperurikemiyalı xəstələrdə podaqra tutmaları güclənə bilər.

Litium

Litiumla yanaşı müalicə, adətən, tövsiyə olunmur.

İdmançılar

İdmançıları preparatın tərkibində dopinq-yoxlama sınağı keçirilən zaman müsbət reaksiya törədə bilən indapamidin olması barədə xəbərdar etmək lazımdır.

Xoroidal efuziya, kəskin miopiya və ikincili bağlıbucaqlı qlaukoma

Sulfonamidlər və ya sulfonamid törəmələri görmə qüsuru, keçici miopiya və kəskin bağlıbucaqlı qlaukoma ilə xoroidal enfuziya ilə nəticələnən idiosinkratik reaksiyaya səbəb ola bilər. Simptomlara görmə kəskinliyinin azalması və ya göz ağrısının kəskin başlanğıcı daxildir və adətən dərman qəbulundan sonra saatlar və ya həftələr ərzində baş verir. Müalicə olunmayan kəskin bağlıbucaqlı qlaukoma daimi görmə itkisinə səbəb ola bilər. Əsas müalicə

dərman vasitəsinin qəbulunu mümkün qədər tez dayandırmaqdır. Göz içi təzyiqi nəzarətsiz qalırsa, təcili tibbi və ya cərrahi müalicə tələb oluna bilər. Kəskin bağlıbucaqlı qlaukomasının inkişafı üçün risk faktorları arasında anamnezdə sulfonamid və ya penisillin allergiyası ola bilər.

Etnik fərq

Neqroid irqinə mənsub xəstələrdə, digər AÇF inhibitorları kimi, perindoprilin hipotenziv təsiri, digər irqlərə mənsub xəstələrə nisbətən aşağı ola bilər. Ola bilsin ki, bunun səbəbi neqroid irqli xəstələrdə hipertenziyanın reninin aşağı səviyyəsi fonunda tez-tez keçməsi ilə əlaqədardır.

Yaşlı xəstələr

Müalicəyə kaliumun səviyyəsinin və böyrək funksiyasının əvvəlcədən keçirilmiş müayinəsindən sonra başlamaq lazımdır. Başlanğıc doza, xüsusilə də, su-elektrolit balansının pozulması hallarında, arterial təzyiqin enmə dərəcəsini nəzərə almaqla seçilir, arterial təzyiqin kəskin azalmasının qarşısını almaq üçün doza ehtiyatla artırılmalıdır.

Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri

Klinik sınaqların məlumatları göstərir ki, AÇF inhibitorları, angiotenzin II reseptor blokatorları və ya aliskirenin kombinə olunmuş istifadəsi vasitəsi ilə renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikiqat blokadası, tək RAAS-fəal agentinin qəbulu ilə müqayisədə, hipotenziya, hiperkaliemiya və böyrək funksiyasının azalması kimi əks təsirlərin daha yüksək tezliyi ilə müşayiət olunur.

Hiperkaliemiya əmələ gətirən dərman maddələri

Zərdabda kaliumunun adətən normal həddə qalmasına baxmayaraq, Ko-Amlessa ilə müalicə alan bəzi xəstələrdə hiperkaliemiya baş verə bilər. Bəzi dərmanlar və ya müalicə sinifləri hiperkaliemiyanın əmələ gəlməsini artırmaqla bilər: aliskiren, kalium duzları, kaliumtutucu diuretiklər (məsələn, spironolakton, triamteren və ya amilorid), AÇF inhibitorları, angiotenzin II reseptor antaqonistləri, QSIÖP, heparinlər, siklosporinlər və ya takrolimus kimi immunodepressant maddələr, trimetoprim və ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), çünki trimetoprimin amilorid kimi kaliumtutucu diuretik kimi fəaliyyət göstərdiyi məlumdur. Bu dərmanların kombinasiyası hiperkaliemiya riskini artırır. Buna görə də, Ko-Amlessanın yuxarıda göstərilən dərmanlarla kombinasiyası tövsiyə edilmir. Birgə istifadəyə göstəriş olarsa, onlar ehtiyatla və qan zərdabında kaliumun tez-tez nəzarət edilməsi ilə istifadə edilməlidir.

Birgə istifadəsi əks göstəriş olan dərmanlar

Aliskiren

Diabetli və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə hiperkaliemiya riski, böyrək funksiyasının pisləşməsi və ürək-damar xəstəliyi, eləcə də ölüm halları artır.

Ekstrakorporal müalicələr

Bəzən dekstran sulfat ilə LDL plazmaferoz, dializ və ya müəyyən yüksək axıcılığa malik membranlar (məs. poliakrilonitril membranlar) hemofiltrasiya zamanı ACE inhibitorları alan xəstələrdə həyati təhlükəli anafilaktoid reaksiyalar bildirilmişdir. Belə müalicə tələb olunduğu təqdirdə, fərqli dializ membranı növü və ya fərqli antihipertenziv maddə sinfindən istifadə nəzərə alınmalıdır.

Sakubitril/valsartan

AÇF inhibitorlarının sakubitril/valsartanla birlikdə qəbulu, angionevrotik ödem riskini artırdığı üçün əks göstərişdir.

Tövsiyə edilməyən kombinasiyalar

Aliskiren

Diabetli və ya böyrək çatışmazlığı olmayan xəstələrdə, hiperkaliemiya riski, böyrək funksiyasının pisləşməsi və ürək-damar xəstəlikləri, eləcə də ölüm hallarının artması.

AÇF inhibitorları və angiotenzin II reseptor blokatorları ilə birlikdə müalicə

Ədəbiyyatda verilən məlumata görə, aterosklerotik xəstəlik, ürək çatışmazlığı və ya son orqan zədələnməsi ilə diabet müəyyən edilmiş xəstələrdə AÇF inhibitorları və angiotenzin-reseptorları blokatorları ilə birlikdə müalicə, tək renin-angiotenzin-aldosteron sistemi maddəsinin istifadəsi ilə müqayisədə, hipotenziya, ürəkgetmə, hiperkaliemiya və böyrək funksiyasının pisləşməsi (kəskin böyrək çatışmazlığı) ilə müşayiət olunub. İkiqat blokada (məs., AÇF inhibitorunu angiotenzin II reseptor antaqonisti ilə kombinasiyasıyla), böyrək funksiyası, kalium səviyyələri və qan təzyiqinin yaxından monitorinqi ilə fərdi müəyyən edilmiş hallarla məhdudlaşdırılmalıdır.

Litium və AÇF inhibitorlarının kombinə olunmuş qəbulu zamanı zərəddə litiumun qatılığının geridönən artma halları və toksiklik halları qeyd olunub. Tiazid diuretiklərinin eyni zamanda qəbulu litiumun səviyyələrini əlavə olaraq artırma və litiumun AÇF inhibitorları ilə birlikdə toksik təsirini gücləndirə bilər. Perindopril və indapamidin litium ilə kombinasiyasının qəbulu tövsiyə edilmir, lakin bu kombinasiyanın istifadəsinə ehtiyac olduqda, qan zərədində litiumun səviyyələrinin ətraflı monitorinqini keçirmək lazımdır.

Zərəddə kaliumun miqdarının adətən norma çərçivəsində qalmasına baxmayaraq, perindopril qəbul edən bəzi xəstələrdə hiperkaliemiya baş verə bilər.

Kaliumtutucu diuretiklər (məsələn, *spironolakton, triamteren və ya amilorid*), *kalium əlavələri və kaliumtərkibli duz əvəzediciləri* qan zərədində kaliumun səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb ola bilər. Hiperkaliemiya (potensial ölümcül), xüsusən də böyrək çatışmazlığı ilə birlikdə (əlavə hiperkaliemik təsirlər). Trimetoprim amilorid kimi kaliumtutucu diuretik olaraq fəaliyyət göstərdiyi üçün perindoprili trimetoprim və ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) kimi zərəddə kaliumu artıran digər maddələrlə birlikdə qəbul edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır. Buna görə də, perindoprilin bu dərman preparatları ilə birlikdə qəbulu tövsiyə olunmur. Əgər bu preparatların birgə qəbulu göstəriş olarsa, onların qəbulu zamanı xüsusilə ehtiyatlı olmaq və qan zərədində kalium səviyyəsinin tez-tez monitorinqini keçirmək lazımdır. Ürək çatışmazlığında spironolaktondan istifadə üçün "Xüsusi ehtiyatlıq tələb edən kombinasiyalar" bölməsinə baxın.

Ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Birgə ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) qəbul edən xəstələrdə hiperkaliemiya riski arta bilər.

Estramustin angionevrotik ödem kimi (angioödem) arzuolunmaz təsirlərin riskini artırır.

Xüsusi ehtiyatlıq tələb edən kombinasiyalar

Baklofen hipotenziv təsirin effektivliyini gücləndirir. Arterial təzyiqin və böyrək funksiyasının monitorinqi tələb edilir, həmçinin zəruri hallarda, antihipertenziv preparatın dozasını uyğunlaşdırmaq lazımdır.

Qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar (QSİƏP), ≥ 3 q/gün dozalarında aspirin daxil olmaqla: AÇF inhibitorları ilə birlikdə qəbul etdikdə onlar hipotenziv təsiri azaldır. AÇF inhibitorları və QSİƏP birlikdə qəbulu, mümkün kəskin böyrək çatışmazlığı daxil olmaqla, böyrək funksiyasının ağırlaşması riskini artırma bilər və xüsusilə artıq mövcud olan böyrək funksiyasının pozulması olan xəstələrdə qan zərədində kaliumun miqdarını yüksəldə bilər. Bu preparatların kombinasiya olunmuş qəbulu, xüsusilə yaşlı xəstələrdə, ehtiyatla təyin olunmalıdır. Xəstələrin orqanizminin adekvat hidratasiyasına nəzarət etmək lazımdır. Kombinasiya olunmuş müalicənin əvvəlində, həmçinin, müalicə zamanı müntəzəm olaraq böyrək funksiyasının monitorinqini aparmaq lazımdır.

Diabetəleyhinə preparatlar (insulin, peroral hipoglikemik sulfonamidlər)

Epidemioloji tədqiqatlar göstərir ki, AÇF inhibitorları və diabetəleyhinə dərmanların (insulinlər, oral hipoglikemik maddələr) birlikdə qəbulu hipoglikemiya riski ilə qanda qlükozanın enməsi təsirinin güclənməsinə səbəb ola bilər. Bu hal kombinə olunmuş müalicənin ilk həftələrində və böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə daha çox meydana gəlir.

Qeyri kaliumtutucu diuretiklər

Diuretik qəbul edən xəstələrdə, xüsusən də həcmi və/və ya duzu azalması müşahidə olunan xəstələrdə AÇF inhibitoru ilə müalicəyə başladıqdan sonra qan təzyiqində həddindən artıq

azalma müşahidə oluna bilər. Perindoprilin aşağı və progressiv dozaları ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl diuretinin dayandırılması, həcmnin və ya duz qəbulunun artırılması yolu ilə hipotenziv təsirlərin yaranma ehtimalı azaldıla bilər.

Diuretiklərlə əvvəlki terapiyanın duzun/həcmnin azalmasına səbəb ola biləcəyi hipertenziyada, AÇE inhibitorunun qəbuluna başlamazdan əvvəl diuretik dayandırılmalı, bu halda qeyri-kaliumtutucu diuretik bundan sonra yenidən tətbiq oluna bilər və ya AÇE inhibitorunun qəbulu aşağı dozadan tədricən artan dozaya qədər başlamalıdır.

Diuretiklərlə müalicə olunan durğunluq ürək çatışmazlığında AÇE inhibitoru çox aşağı dozada, ola bilsin ki, əlaqəli olmayan qeyri kaliumtutucu diuretinin dozası azaldıqdan sonra başlamalıdır.

Bütün hallarda, AÇE inhibitorları ilə terapiyanın ilk bir neçə həftəsində böyrək funksiyasına (kreatinin səviyyəsi) nəzarət etmək lazımdır.

Qeyri kaliumtutucu diuretiklər (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon və ya spironolakton ilə gündə 12,5 mq-dan 50 mq-a qədər dozada və AÇE inhibitorlarının aşağı dozaları ilə:

Qanqovma fraksiyası <40% olan II-IV sinif (NYHA) ürək çatışmazlığının müalicəsində, eləcə də əvvəllər AÇE inhibitorları və ilgək diuretikləri ilə müalicə olunduqda, hiperkaliemiyanın inkişaf riski potensial ölümcüldür, xüsusən də bu birləşmə üçün tərkib barəsində tövsiyələrə riayət edilmirsə.

Kombinasiyaya başlamazdan əvvəl hiperkaliemiya və böyrək çatışmazlığının olub-olmadığını yoxlayın.

Müalicənin ilk ayında kalium və kreatininemiyanın diqqətli monitorinqi həftədə bir dəfə əvvəlində, sonradan isə hər ay tövsiyə olunur.

Hipokaliemiyanın inkişaf riski ilə əlaqədar olaraq, indapamid *Torsades de pointes* törədən (lakin bununla məhdudlaşmayan) *aritmiaəleyhinə IA sinif preparatlar* (məsələn, *xinidin*, *hidroxinidin*, *dizopiramid*) kimi; *aritmiaəleyhinə III sinif preparatlar* (məsələn, *amiodaron*, *dofetilid*, *ibutilid*, *bretium*, *sotalol*); *bəzi neyroleptiklər* (məsələn, *xlompromazin*, *siamemazin*, *levomepromazin*, *tioridazin*, *trifluoperazin*), *benzamidlər* (məsələn, *amisulprid*, *sulpirid*, *sultoprid*, *tiaprid*), *butirofenonlar* (məsələn, *droperidol*, *haloperidol*), *digər neyroleptiklər* (*pimozid*); *bepiridil*, *sisaprid*, *difemanil*, *eritromisin* (v/d)), *halofantrin*, *mizolastin*, *moksifloksasin*, *pentamidin*, *sparfloksasin*, *vinkamin* (v/d)), *metadon*, *astemizol*, *terfenadin* kimi *digər maddələrlə* birlikdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Kalium səviyyəsinin azalmasının profilaktikası və doza düzəlişinə ehtiyac olduqda – QT intervalının monitorinqini aparmaq lazımdır.

Kaliumun səviyyəsini aşağı salan preparatlar (*amfoterisin B* (v/d)), *sistem qlükokortikosteroidləri və mineralokortikosteroidlər* (*sistem istifadə edilən*), *tetrakozaktidlər*, *stimullaşdırıcı işlədici maddələr* kaliumun səviyyəsinin azalması riskini artırır (additiv təsir), bununla əlaqədar, kaliumun səviyyəsinin ətraflı monitorinqini aparmaq və dozalara düzəliş etmək lazımdır; ürək qlikozidləri ilə müalicə hallarında xüsusilə diqqətli olmaq tələb olunur. Stimullaşdırıcı işlədici maddələrin qəbulu qadağandır.

Ürək qlikozidləri: kaliumun aşağı səviyyəsi ürək qlikozidlərin toksik təsirinə şərait yaradır, bununla əlaqədar kaliumun səviyyəsinin monitorinqi və EKQ tövsiyə olunur və/və ya ehtiyac olduqda, müalicəni yenidən nəzərdən keçirmək lazımdır.

Allopurinol

İndapamidlə eyni vaxtda müalicə allopurinola qarşı yüksək həssaslıq reaksiyalarının tezliyini artırma bilər.

Ehtiyat tələb edən, birgə istifadə edilənlər:

Kaliumtutucu diuretiklər (*amilorid*, *spironolakton*, *triamteren*)

Bəzi xəstələrdə rasional birləşmələr faydalı olsa da, hipokaliemiya və ya hiperkaliemiya (xüsusilə böyrək çatışmazlığı və ya diabetli xəstələrdə) hələ də baş verə bilər. Plazmada kaliumun səviyyəsinə və EKQ-yə nəzarət edilməli və lazım olduqda müalicəyə yenidən baxılmalıdır.

Metformin: mümkün funksional böyrək çatışmazlığının törətdiyi metforminlə bağlı laktoasidoz, diuretiklərlə, xüsusilə, ilgək diuretikləri ilə əlaqəlidir. Plazmada kreatininin səviyyəsi kişilərdə 15mq/l (135 mikromol/l) üstün və qadınlarda 12 mq/l (110 mikromol/l) olduqda metformini istifadə etmək olmaz.

Yodlaşdırılmış kontrast preparatlar: diuretiklərin törətdiyi susuzlaşma hallarında, xüsusi ilə də, yodlaşdırılmış kontrast preparatların yüksək dozalarla qəbulu zamanı kəskin böyrək çatışmazlığının yüksək riski mövcuddur. Yodlaşdırılmış tərkibin yeridilməsindən əvvəl maye həcmi bərpa etmək lazımdır.

Kalsium duzları kalsiumun sidiklə azalmış xaricəməsi ilə əlaqədar olaraq, kalsiumun səviyyəsini artırır.

Siklosporin, hətta duz və ya suyun azalması olmasa belə, siklosporinin dövr edən səviyyəsini dəyişmədən, kreatininin səviyyəsinin artması riskini çoxaldır. Hiperkaliemiya AÇF inhibitorlarının siklosporinlə birlikdə qəbulu zamanı meydana gələ bilər. Zərdabda kaliumun monitorinqini aparmaq tövsiyə olunur. Siklosporinin qatılığına müxtəlif şəkillərdə artması (orta 0-40%) müşahidə olunan böyrək transplantasiyası keçirmiş xəstələr istisna olmaqla, sağlam könüllülərdə və digər əhəlidə siklosporin və amlodipinlə dərmanların qarşılıqlı təsiri ilə bağlı heç bir tədqiqat aparılmayıb. Amlodipin qəbul edən böyrək transplantasiyası keçirmiş xəstələrdə siklosporinin səviyyələrinin monitorinqinin aparılması nəzərə alınmalı və lazım olduqda, siklosporinin dozası azaldılmalıdır.

Heparin

AÇF inhibitorlarının heparinlə birlikdə qəbulu zamanı hiperkaliemiya əmələ gələ bilər. Zərdabda kaliumun monitorinqini keçirmək tövsiyə olunur.

Qeyri-kaliumtutucu diuretiklər

Sidikqovucular qəbul edən xəstələr, xüsusilə də, həcm və/və ya duz tükənməsi olanlar, AÇF inhibitoru ilə müalicəyə başladıqdan sonra qan təzyiqinin həddindən artıq azalmasına məruz qala bilər. Perindoprilin aşağı dozaları ilə başlayıb, getdikcə artırılan müalicədən əvvəl sidikqovucunu dayandırmaqla, həcm və ya duz qəbulunu artırmaqla, hipotenziv təsirlərin mümkünlüyü azaldıla bilər.

Arterial hipertenziyada, öncəki sidikqovucu müalicəsi duz tükənməsinə səbəb olduğu zaman, ya AÇF inhibitorunun qəbuluna başlamazdan əvvəl sidikqovucu dayandırılmalıdır ki, bu halda qeyri-kaliumtutucu diuretik daha sonra təkrar təqdim oluna bilər, ya da AÇF inhibitoru aşağı doza ilə başlanılmalı və getdikcə artırılmalıdır.

Sidikqovucu ilə müalicə olunan xronik ürək çatışmazlığı zamanı, mümkün qədər, əlaqəli qeyri-kaliumtutucu diuretik dozası azaldıldıqdan sonra, AÇF inhibitorunun qəbulu aşağı dozada başlanılmalıdır.

Bütün hallarda, AÇF inhibitoru ilə müalicənin ilk həftələri zamanı böyrək funksiyası (kreatinin səviyyələri) yoxlanılmalıdır.

Kaliumqoruyucu diuretiklər (eplerenon, spironolakton)

Gündə 12,5 mq-50 mq arasında dozalarda eplerenon və ya spironolaktonla və aşağı dozalarda AÇF inhibitorları ilə:

Atım fraksiyası < 40% olan II-IV sinif ürək çatışmazlığının müalicəsində, əvvəllər AÇF inhibitorları və ilgək sidikqovucuları ilə müalicə olunmuş, potensial olaraq ölümcül hiperkaliemiya riski, xüsusilə də, bu kombinasiya haqqında yazılan tövsiyələr müşahidə olunmadığı halda.

Kombinasiyanın qəbuluna başlamazdan əvvəl hiperkaliemiya və böyrək çatışmazlığının olmamasını yoxlayın.

Müalicənin başlanğıcının ilk ayında həftədə bir dəfə olmaqla, sonra isə ayda bir dəfə olmaqla kaliemiya və kreatininemiyanın yaxından monitorinqini aparmaq tövsiyə olunur.

Amlodipinin *güclü və ya orta CYP3A4 inhibitorları (proteazanın inhibitorları, azol fungisidlər, eritromisin və ya klaritromisin kimi makrolidlər, verapamil və ya diltiazem)* ilə birlikdə qəbulu amlodipinin təsirinin əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb ola bilər. Bu

dəyişiklərin klinik keçidi yaşlı xəstələrdə daha da nəzərəçarpan ola bilər. Bununla əlaqədar olaraq, klinik monitoring və doza seçimi vacib ola bilər.

Klaritromisin

Klaritromisin CYP3A4 inhibitorudur. Klaritromisini amlodipinlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə hipotenziya riski artır. Amlodipin klaritromisinlə birlikdə qəbul edildiyi zaman xəstələri yaxından müşahidə etmək tövsiyə olunur.

Rasekadotril

AÇF inhibitorlarının (məs., perindopril) angionevrotik ödemə səbəb olduğu məlumdur. Bu risk rasekadotrilə (kəskin ishaləleyhinə qəbul edilən dərman) birlikdə qəbul edilən zaman arta bilər.

Məməlilərdə rapamisinin mexaniki hədəf (mTOR) inhibitorları (məs., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Birgə mTOR inhibitorları müalicəsi qəbul edən xəstələrdə angionevrotik ödem riski artmış ola bilər.

mTOR inhibitorları CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zəif CYP3A inhibitorudur. mTOR inhibitorlarının birlikdə qəbulu ilə amlodipine mTOR inhibitorlarına məruz qalmanı artırır.

CYP3A4 induktorlarının (məsələn, rifampisin, daziotu) birlikdə qəbul zamanı amlodipinin plazmada qatılığı fərqli ola bilər. Buna görə də, qan plazmasına nəzarət olunmalı, CYP3A4 induktorları ilə həm birlikdə qəbul zamanı, həm də sonra dozanın tənzimlənməsi nəzərə alınmalıdır.

Bəzi xəstələrdə *qreypprut şirəsi* amlodipinin biotransformasiyasını və hipotenziv təsirini artırır.

Dantrolen (infuziya): heyvanlarda verapamil və dantrolen v/d yeridilməsindən sonra hiperkaliemiya ilə əlaqədar olaraq, ölümcül maddəcik fibrillyasiyası və ürək-damar çatışmazlığı müşayiət olunur. Hiperkaliemiyanın əmələ gəlmə riskini nəzərə alaraq, bədxassəli hipertermiyaya qarşı həssas olan xəstələrdə və bədxassəli hipertermiyanın müalicəsi zamanı amlodipin kimi kalsium kanallarının blokatorların eyni zamanda qəbulundan çəkinmək lazımdır.

Takrolimus

Amlodipinlə birlikdə qəbul edilən zaman qanda takrolimusun səviyyəsinin artması riski var, amma bu qarşılıqlı təsirin farmakokinetik mexanizmi tam şəkildə anlaşılmayıb. Takrolimusun toksikliyindən yayınmaq üçün takrolimusla müalicə olunan xəstədə amlodipinin qəbulu qanda takrolimusun səviyyələrinin monitoringi və müvafiq hallarda takrolimusun dozasına düzəliş edilməsi tələb olunur.

Klinik qarşılıqlı təsir tədqiqatlarında amlodipin atorvastatin, diqoksin və ya varfarinin farmakokinetikasına təsir etməyib.

10 mq dozada amlodipinin və 80 mq dozada *simvastatinin* birlikdə çoxsaylı qəbulu, simvastatinlə monoterapiya ilə müqayisədə, simvastatinin təsirinin 77% artmasına səbəb olub. Amlodipin qəbul edən xəstələrdə simvastatinin dozasını gündə 20 mq-a qədər məhdudlaşdırmaq lazımdır.

Ehtiyatlılıq tələb edən kombinasiyalar

Antihipertenziv maddələr və vazodilatatorlar

Bu maddələrin birlikdə qəbulu perindoprilin hipotenziv təsirlərini artırır. Nitroqliserin və digər nitratlarla, yaxud digər vazodilatatorlarla birgə qəbul daha sonra qan təzyiqini azalda bilər.

İmipraminəbənzər (trisiklik) antidepressantlar, neyroleptiklər hipotenziv təsiri gücləndirir, ortostatik hipotenzionun əmələ gəlməsi riskini artırır (additiv təsir).

Kortikosteroidlər, tetrakozaktid hipotenziv təsiri azaldır (kortikosteroidlərlə törədilmiş maye və elektrolitlərin ləngiməsi).

Ko-Amlessa preparatının *digər hipotenziv preparatlarla* birlikdə qəbulu zamanı arterial təzyiqin daha da nəzərəçarpan düşməsi baş verir.

Allopurinol, sitostatik və ya immunosupressiv preparatlar, sistem qlükokortikosteroidlər və ya prokainamidin AÇF inhibitorları ilə birlikdə qəbulu zamanı onlar leykopeniyanın inkişafına səbəb ola bilər.

AÇF inhibitorları ümumi anesteziya üçün bəzi maddələrin antihipertenziv təsirini gücləndirir.

Qliptinlər (linaqliptin, saksaqliptin, sitaqliptin, vildaqliptin)

Dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV) fəaliyyətinin qliptin tərəfindən azaldılması səbəbi ilə AÇF inhibitorları ilə birlikdə müalicə olunan xəstələrdə angionevrotik ödem riskinin artması.

Nəzərə alınmalı olan kombinasiyalar

Simpatomimetiklər AÇF inhibitorlarının hipotenziv təsirini azalda bilər.

Qızıl tərkibli preparatlarla (natrium aurotiomalat) inyeksion müalicə və perindopril daxil olunmaqla AÇF inhibitorları ilə yanaşı müalicə qəbul edən xəstələrdə nitritoidli reaksiyalar barədə məlumat nadir hallarda verilib (üzün qızarması, ürəkbulanma, qusma və hipotenziya kimi simptomlar).

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Ko-Amlessa hamiləlik dövründə əks göstərişdir və laktasiya zamanı tövsiyə edilmir.

Hamiləlik

Perindoprilə əlaqəli

Hamiləlik zamanı AÇF inhibitorlarının qəbuluna başlamaq olmaz. Əgər AÇF inhibitorları ilə müalicəni davam etməyə xüsusi ehtiyac yoxdursa, hamiləlik planlaşdırılan xəstələr hamiləlik zamanı müəyyən edilmiş təhlükəsizlik profili olan alternativ hipotenziv müalicəyə keçirilməlidir. Əgər hamiləlik artıq təsdiq olunubsa, AÇF inhibitorları ilə müalicəni dərhal dayandırmaq, ehtiyac olduqda, isə alternativ müalicə təyin etmək lazımdır.

Hamiləliyin ilk rübündə AÇF inhibitorları qəbul etdikdən sonra teratogenlik riski ilə əlaqəli epidemioloji sübut dəqiq olmayıb; bununla belə, kiçik bir risk artımı istisna edilə bilməz. AÇF inhibitoru ilə müalicənin davam etdirilməsi zəruri hesab edildikdə, hamiləlik planlaşdırılan xəstələr hamiləlik zamanı qəbulu üçün təhlükəsizlik profili müəyyən edilmiş alternativ antihipertenziv müalicələrə keçməlidir.

Hamiləlik diaqnozu qoyulduğu zaman, AÇF inhibitorları ilə müalicəni dərhal dayandırmaq və lazım gələrsə, alternativ müalicəyə başlamaq lazımdır.

Hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrində AÇF inhibitorları ilə müalicənin insan fetotoksikliyi (böyrək funksiyasının azalması, oliqohidramnion, kəllənin sümükləşməsinin ləngiməsi) və neonatal toksikliyi (böyrək çatışmazlığı, hipotenziya, hiperkaliemiya) əmələ gətirməsi məlumdur.

Hamiləliyin ikinci trimestrində AÇF inhibitoru qəbul edilərsə, böyrək funksiyasının və kəllənin ultrasəs müayinəsi aparmaq tövsiyə olunur. Anaları AÇF inhibitorları qəbul edən körpələr hipotenziya səbəbi ilə yaxından müşahidə altında saxlanılmalıdırlar.

İndapamidə əlaqəli

Hamilə qadınlarda indapamidin qəbulu haqqında məlumat yoxdur və ya məhdud miqdardadır (300 hamiləlik nəticəsindən az). Hamiləliyin üçüncü trimestrində tiazidlərin uzunmüddətli qəbulu ananın plazma həcmi, eləcə də uşaqlıq plasental qan axını azalda bilər ki, bu da, feto-plasental işemiya və böyümənin ləngiməsinə səbəb ola bilər.

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar reproduktiv toksikliklə əlaqədar birbaşa və ya dolaylı zərərli təsirlər göstərmir.

Ehtiyat tədbiri olaraq, hamiləlik zamanı indapamidin qəbulundan çəkinmək lazımdır.

Amlodipinlə əlaqəli

Hamilə qadınlarda amlodipinin təhlükəsizliyi müəyyən olunmayıb.

Amlodipin qəbul etmiş məhdud sayda hamilələrlə bağlı məlumatlar amlodipin və ya digər kalsium kanalı antaqonistlərinin dölün sağlamlığına zərərli təsir etdiyini göstərmir. Bununla belə, doğuş vaxtının uzanması riski mövcud ola bilər. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda, yüksək dozalarda reproduktiv toksiklik müşahidə olunub.

Laktasiya

Ko-Amlessa laktasiya zamanı tövsiyə edilmir. Buna görə də, bu müalicənin ana üçün vacibliyini nəzərə alaraq, südvermənin dayandırılması, yaxud Ko-Amlessanın qəbulunun dayandırılması ilə əlaqəli qərar verilməlidir.

Perindoprillə əlaqəli

Südvermə zamanı perindoprilin qəbulu ilə əlaqəli məlumat yoxdur.

İndapamidlə əlaqəli

İnsan südündə indapamid/metabolitlərin xaric olması haqqında kifayət qədər məlumat yoxdur. Sulfonamid törəməsi dərman preparatlarına qarşı yüksək həssaslıq və hipokaliemiya meydana gələ bilər. Yeni doğulmuşlara/körpələrə qarşı risk istisna edilə bilməz. İndapamid, laktasiya zamanı süd ifrazının azalması və ya hətta kəsilməsi ilə müşayiət olunan tiazid diuretikləri ilə yaxından əlaqəlidir. İndapamid laktasiya zamanı tövsiyə edilmir.

Amlodipinlə əlaqəli

Amlodipin insan südünə xaric olur. Körpənin əldə etdiyi ana dozasının nisbəti, maksimum 15% olmaqla, 3-7% dərddən bir diapazonda hesablanıb. Amlodipinin körpələr üzərində təsiri məlum deyil. Südvermənin davam etdirilməsi/dayandırılması və ya amlodipinlə müalicənin davam etdirilməsi/dayandırılması ilə bağlı qərar verərkən, uşağa əmizdirmənin faydası və amlodipin müalicəsinin anaya faydası nəzərə alınmalıdır.

Fertillik

Perindopril və indapamidlə əlaqəli

Reproduktiv toksiklik tədqiqatları dişi və erkək siçovullarda fertillik üzərində heç bir təsir aşkar etməmişdir. İnsan fertilliyinə təsir gözlənilmir.

Amlodipinlə əlaqəli

Kalsium kanallarının blokatorları ilə müalicə olunan bəzi xəstələrdə spermatozoidin başcıqında geridönən biokimyəvi dəyişikliklər haqqında məlumat verilib. Amlodipinin fertillik üzərində potensial təsiri ilə əlaqəli klinik məlumatlar kifayət qədər deyil. Siçovullar üzərində aparılan tədqiqatların birində erkək fertilliyi üzərində əlavə təsirlər aşkar edilib.

Pediatrilyada istifadəsi

Uşaqlarda və yeniyetmələrdə Ko-Amlessa preparatın təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən olunmayıb.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsiri

Ko-Amlessanın nəqliyyat vasitələrini və digər təhlükəli mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsiri ilə bağlı tədqiqatlar aparılmayıb. Nəqliyyat vasitələrini idarə edərkən və ya digər təhlükəli mexanizmləri idarə edərkən nəzərə almaq lazımdır ki, başgicəllənmə, baş ağrısı, halsızlıq, ürəkbulanma və ya yorğunluq baş verə bilər.

İstifadə qaydası və dozalar

Daxilə qəbul üçün nəzərdə tutulur.

Ko-Amlessa preparatının tövsiyə edilən maksimum dozası gündə 8 mq/10 mq/2,5 mq təşkil edir.

Gündə bir tablet birdəfəlik doza şəklində səhər yeməyindən əvvəl qəbul edilməsi tövsiyə olunur.

Yaşlı xəstələr və böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr

Yaşlı xəstələrdə, həmçinin böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə perindoprilatın xaric olması ləngiyir. Buna görə də, adi tibbi müşahidəyə kalium və kreatinin səviyyələrinin tez-tez monitorinqi daxil edilməlidir.

Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (kreatinin klirensi (KK) < 30 ml/dəq) Ko-Amlessa preparatı ilə müalicə əks göstərişdir.

8mq/5mq/2,5mq və 8mq/10mq/2,5mq dozalar ağır və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı zamanı (kreatinin klirensi < 60 ml/dəq) əks göstərişdir.

Ko-Amlessa preparatını $KK \geq 60$ ml/dəq olan xəstələrə təyin etmək olar. Bu xəstələr üçün ayrı-ayrı komponentlərin dozalarının fərdi korreksiyası tövsiyə edilir.

Amlodipinin plazmada qatılığının dəyişilməsi böyrəklərin zədələnmə dərəcəsi ilə korrelyasiya etmir.

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr

Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə müalicə əks göstərişdir.

Orta ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr üçün dozalanma rejimi müəyyən olunmayıb. Buna görə də, Ko-Amlessa preparatı ehtiyatla təyin olunmalıdır.

Pediatrilyada istifadəsi

Uşaqlarda və yeniyetmələrdə Ko-Amlessa preparatının istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi bu günə qədər müəyyən olunmayıb.

Əlavə təsirləri

Perindoprilin qəbulu renin-angiotenzin-aldosteron sistemini inhibə edir və indapamidlə əlaqədar kalium itkisinin azalmasına səbəb olur.

2 mq perindopril/0,625 mq indapamid qəbul edən xəstələrin 2%-də, 4 mq perindopril/1,25 mq indapamid qəbul edən xəstələrin 4%-də və 8 mq perindopril/2,5 mq indapamid qəbul edən xəstələrin 6%-də hipokaliemiya qeyd olunub (kaliumun səviyyəsi $< 3,4$ mmol/l).

Ən çox müşahidə olunan və haqqında məlumat verilən əlavə təsirlər aşağıdakılardır:

- *perindoprillə*: başgicəllənmə, baş ağrısı, paresteziya, disgevziya, görmə funksiyasının pozulması, oriyentasiyanın pozulması (vertiqo), qulaqlarda küy, hipotenziya, öskürək, təngnəfəslik, qarın nahiyyəsində ağrı, qəbizlik, dispepsiya, ishal, ürəkbulanma, qusma, qaşınma, səpgi, əzələ qıcolmaları və asteniya;
- *indapamidlə*: hipokaliemiya, allergik və astmatik reaksiyalara öncədən meyilli olan insanlarda, əsasən dermatoloji, yüksək həssaslıq reaksiyaları və ləkəli-papullyoz səpgilər;
- *amlodipinlə*: müalicə zamanı ən tez-tez baş verən əlavə reaksiyalar yuxululuq, başgicəllənmə, baş ağrısı, ürək çırpıntısı, qızarma, qarın nahiyyəsində ağrı, ürəkbulanma, baldır-pəncə oynaqının ödemi, şişkinlik və yorğunluq.

Perindopril/İndapamid

Tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

- hipokaliemiya
- başgicəllənmə, baş ağrısı, paresteziya, vertiqo
- görmə funksiyasının pozulması (o cümlədən diplopiya)
- qulaqlarda küy (tinnitus)
- hipotenziya (və hipotenziya ilə bağlı təsirlər)
- təngnəfəslik, öskürək
- qarın nahiyyəsində ağrı, ürəkbulanma, epigastral nahiyyədə ağrı, qusma, dispepsiya, disgevziya, ishal, qəbizlik
- anoreksiya
- qaşınma, makulopapullyoz səpgilər
- əzələ qıcolmaları
- asteniya
- yüksək həssaslıq (allergik və astmatik reaksiyalara öncədən meyilli olan hallarda, əsasən dermatoloji reaksiyalar)

Bəzən ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)

- allergik reaksiya: övrə
- əhval-ruhiyyənin dəyişməsi
- depressiya
- yuxunun pozulması
- bronxospazm

- üzdə, ətraflarda, dodaqlarda, dilin, səs yarığı və/və ya boğazın selikli qişalarında angionevrotik ödem
- yüksək tərləmə
- böyrəklərin funksiyasının pozulması
- impotensiya
- eozinofiliya
- hipoqlikemiya
- qəbul dayandırıldıqda geridönən hiperkaliemiya
- hiponatriemiya
- yuxululuq*
- ürəkgetmə
- ürək döyüntüsü*
- taxikardiya*
- vaskulit*
- ağızda quruluq
- purpura
- tərləmə
- fotohəssaslıq reaksiyaları*
- pemfiqoid*
- artralgiya*
- mialgiya*
- sinədə ağrı*
- süstlük*
- periferik ödem*
- pireksiya *
- qanda sidik cövhərinin artması*
- qanda kreatinin artması*
- yıxılma*

Nadir ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$)

- qeyri-adekvat antidiuretik hormon ifrazı sindromu (QAHİS)
- hipoxloremiya
- hipomaqneziemiya
- zərəddə bilirubinin və qaraciyər fermentlərin səviyyəsinin yüksəlməsi
- qızartı
- psoriazın kəskinləşməsi*
- anuriya/oliquuriya
- yorğunluq
- qaraciyər fermentlərinin artması

Çox nadir ($< 1/10,000$)

- leykopeniya/neytropeniya, aqranulositoz və ya pansitopeniya, trombositopeniya, aplastik anemiya, hemolitik anemiya
- şüurun dumanlanması
- stenokardiya (yüksək risk qrupundan olan xəstələrdə ehtimal ki, həddindən artıq hipotenziya ilə törədilmiş)
- miokard infarktı (yüksək risk qrupundan xəstələrdə ehtimal ki, həddindən artıq hipotenziya ilə törədilmiş)
- aritmiya (bradikardiya, mədəcik taxikardiyası və qulaqcıqların fibrillyasiyası daxil olmaqla)
- rinit

- eozinofil pnevmoniya
- pankreatit
- hepatit, sitolitik və ya xolestatik hepatit
- eritema
- Stivens-Conson sindromu (bədxassəli ekssudativ eritema)
- toksik epidermal nekroliz
- kəskin böyrək çatışmazlığı
- hiperkalsiemiya
- yüksək riskli xəstələrdə yüksək hipotenziya ilə müqayisədə ikincili ola biləcək insult
- stenokardiya
- qaraciyər funksiyasının pozulması
- hemoqlobinin azalması və hematokritin azalması

Məlum deyil (mövcud olan məlumatlara əsasən qiymətləndirmək mümkün deyil)

- *Torsades de pointes* (ölümlə nəticələnməsi mümkündür)
- qaraciyər çatışmazlığı olan halda qaraciyər ensefalopatiyanın baş verməsi mümkündür
- işığa qarşı həssaslıq
- hipokaliemiya
- susuzluq və ortostatik hipotenziya törədən hipovolemiya ilə hiponatriemiya
- qanda sidik cövhərinin və plazmada kreatininin yüksək səviyyələri, hiperkaliemiya
- miopiya
- bulanıq görmə
- xoriodal ekssudat
- kəskin bağıbucaqlı qlaukoma
- Reyno fenomeni
- əvvəl mövcud olan kəskin yayılmış qırmızı qurdeşənəyinin kəskinləşməsi
- əzələ zəifliyi, rabdomioliz
- qaraciyər fermentlərinin səviyyələrinin artması
- qanda qlükozanın artması
- elektrokardiogramda QT intervalının uzanması

Amlodipin

Çox tez-tez ($\geq 1/10$)

- periferik ödem

Tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

- yuxululuq, başgicəllənmə, baş ağrısı
- qarın nahiyyəsində ağrı, ürəkbulanma
- baldır-pəncə oynaqının ödemi
- ödem, periferik ödem
- yorğunluq
- görmənin pozulması
- ürək döyüntüsü
- təngnəfəslik
- qəbizlik
- ishal
- dispepsiya
- əzələ qıcolmaları
- asteniya

Bəzən ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)

- çəkinin azalması və ya artması
- yuxusuzluq, əhvalın dəyişilməsi

- titrəmə, hipesteziya, paresteziya
- görmənin pozulması (o cümlədən diplopiya)
- qulaqlarda küy (tinnitus)
- huşun itirilməsi
- hipotenziya (və hipotenziya ilə bağlı təsirlər)
- rinit
- qusma, bağırsaqların peristaltikasında dəyişiklik, ağızda quruluq
- alopesiya, purpura, dərinin solğunlaşması, yüksək tərləmə, qaşınma, səpgi
- artralgiya, mialgiya, əzələ spazmları, bəldə ağrı
- sidik ifrazının pozulması, gecə poliuriyası, sidik ifrazının tezləşməsi
- ginekomastiya
- sinə nahiyəsində ağrı, asteniya, ağrı, halsızlıq
- disgevziya
- taxikardiya
- aritmiya (bradikardiya, mədəcik taxikardiyası, titrəyən aritmiya daxil)
- öskürək
- övrə
- ekzantema
- tərləmə

Nadir ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$)

- şüurun qarışıqlığı

Çox nadir ($< 1/10,000$)

- leykopeniya, trombositopeniya
- Kvinke ödemi, allergik reaksiya: övrə
- hiperqlikemiya
- hipertoniya
- periferik neyropatiya
- miokard infarktı, yüksək risk qrupuna aid xəstələrdə ola bilsin həddindən artıq hipotenziya ilə törədilmiş
- öskürək
- hipertrofik gingivit
- pankreatit, gastrit
- hepatit, xolestatik sarılıq
- eritema (müxtəlif formaları)
- Kvinke ödemi
- üzdə, ətraflarda, dodaqlarda, dil, səs telləri və/və ya qırtlağın selikli qişasında angionevrotik ödem
- eritema
- övrə
- ekzfoliativ dermatit
- Stivens-Conson sindromu (bədxassəli ekssudativ eritema)
- işığa qarşı həssaslıq
- qaraciyər fermentlərin səviyyəsinin yüksəlməsi: AST, ALT (əsasən, xolestaza uyğun)
- vaskulit
- diş ətinin hiperplaziyası

Naməlum:

- ekstrapiramid pozğunluqlar
- toksik epidermal nekroliz

Kalsium kanallarının blokatorlarının qəbulu zamanı ekstrapiramid sindromun tək-tək halları barədə məlumat verilib.

** Tezlik qəfil məlumatdan çıxarılmış əlavə təsirlər üçün keçirilmiş klinik sınaqlara əsasən hesablanıb.*

Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri

1,5 mq və 2,5 mq indapamidin müqayisə edildiyi II və III faza tədqiqatları zamanı plazma kalium analizi indapamidin dozadan asılı təsirini göstərdi:

- İndapamid 1,5 mq: 4-6 həftəlik müalicədən sonra xəstələrin 10%-də plazmada kalium <3,4 mmol/l və xəstələrin 4%-də <3,2 mmol/l olmuşdur. 12 həftəlik müalicədən sonra plazma kaliumunda orta azalma 0,23 mmol/l olmuşdur.
- İndapamid 2,5 mq: 4-6 həftəlik müalicədən sonra xəstələrin 25%-də və plazmada kalium <3,4 mmol/l, xəstələrin 10%-də <3,2 mmol/l müşahidə edilmişdir. 12 həftəlik müalicədən sonra plazma kaliumunda orta azalma 0,41 mmol/l olmuşdur.

Doza həddinin aşılması

Perindopril/indapamid

Simptomları: hipotenziya, bəzən ürəkbulanma, qusma, qıcolmalar, başgicəllənmə, yuxululuq, şüurun dumanlanması, anuriyaya qədər şiddətlənə bilən (hipovolemiya nəticəsində) oliguriya ilə əlaqəli olan reflektor taxikardiya. Orqanizmdə duz və suyun səviyyəsinin pozulması baş verə bilər (natrium və kaliumun aşağı səviyyələri).

Müalicəsi: ilk tədbirlər qəbul olunmuş preparatın (preparatların) mədənin yuyulması və/və ya aktivləşdirilmiş kömürün qəbulu vasitəsi ilə tez xaric olunmasını, su və elektrolit balansının normal səviyyəyə qaytarılması üçün ixtisaslaşdırılmış müəssisədə su və elektrolit balansının bərpa edilməsini əhatə edir.

Nəzərəçarpan hipotenziya əmələ gəldiyi zaman başı aşağı halda xəstəni uzanmış vəziyyətə gətirmək lazımdır. Ehtiyac olduqda, venadaxili izotonik məhlulu yeritmək və ya istənilən digər üsuldən istifadə etmək olar.

Perindoprilin fəal forması olan perindoprilatı orqanizmdən dializ vasitəsi ilə xaric etmək olar. Amlodipin zülallarla çox sıx birləşdiyi üçün hemodializ çox az təsirlidir.

Amlodipin

İnsanlarda amlodipinin nəzərdə tutulan doza həddinin aşılması ilə əlaqəli təcrübə məhduddur.

Simptomları: amlodipinlə nəzərəçarpan doza həddinin aşılması periferik damarların həddindən artıq genişlənməsinə və ehtimal ki, reflektor taxikardiya səbəb ola bilər. Nəzərəçarpan və davamlı arterial hipotenziya halları, o cümlədən ölümə nəticələnən şok halları qeydə alınıb.

Müalicəsi: amlodipinlə doza həddinin aşılması nəticəsində klinik əhəmiyyətli arterial hipotenziya zamanı, ürək və ağciyərlərin fəaliyyətinin göstəricilərinin monitorinqi, ətrafların yuxarıya doğru qaldırılması, dövr edən maye həcmində və diurezə nəzarət daxil olmaqla, ürək-damar sisteminin funksiyasının dəstəklənməsinə yönəldilmiş fəal tədbirlərin keçirilməsi tələb olunur.

Əgər əks göstərişlər yoxdursa, AT-ni və damarların tonusunu bərpa etmək üçün damardaraldıcı preparatların qəbulu mümkündür. Kalsium kanallarının blokadasının nəticələrini aradan qaldırmaq üçün kalsium qlükonatın venadaxilinə yeridilməsi tövsiyə olunur.

Bəzi hallarda mədənin yuyulması təsirli ola bilər. Sağlam könüllülərdə 10 mq dozada amlodipinin qəbulundan dərhal sonra və ya 2 saat ərzində aktivləşdirilmiş kömürün təyini preparatın sorulmasının xeyli ləngiməsinə səbəb olub.

Amlodipin zülallarla əhəmiyyətli miqdarda birləşdiyi üçün hemodializ çox az təsirlidir.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Saxlanma şəraiti

30°C-dən yüksək olmayan temperaturda saxlamaq lazımdır.

İşıqdan və rütubətdən qorumaq məqsədi ilə orijinal qablaşdırmada saxlamaq lazımdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Buraxılış forması

10 tablet, PVX/Al/OPA və Al folqadan olan blisterdə. 3 blister, içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

KRKA, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.