

# Фіксовані комбінації як стратегічний напрям сучасної антигіпертензивної терапії

До 2018 р. рекомендації Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) здебільшого зосереджувалися на поетапному підході до лікування артеріальної гіпертензії (АГ), починаючи з низки різних варіантів монотерапії, із послідовним додаванням інших препаратів, доки не вдавалося досягти контролю артеріального тиску (АТ). Розпочинати лікування з комбінації двох препаратів було запропоновано лише в пацієнтів зі значним підвищенням АТ і/або високим / дуже високим серцево-судинним ризиком. Попри попередню антигіпертензивну терапію, пацієнти не досягали цільового рівня АТ. Вочевидь, така стратегія поетапного лікування була недостатньо ефективною, що потребувало розроблення іншого підходу до лікування пацієнтів з АГ.

## Обґрунтування початкової комбінованої терапії двома препаратами в сучасних рекомендаціях

Відповідно до результатів численних досліджень, більшість пацієнтів з АГ потребуватимуть комбінованої терапії. Як зазначають дослідники, початкова комбінована терапія ефективніше знижує АТ, ніж монотерапія, і справді, навіть такий підхід із застосуванням низьких доз зазвичай ефективніший, ніж лікування окремими антигіпертензивними препаратами у максимальних переносимих дозах. Результати метааналізу 42 досліджень (n=10 968) засвідчили, що комбінація двох препаратів забезпечувала адитивний ефект щодо зниження АТ (100% додаткове зниження АТ на 100%), що було майже в п'ять разів більше, ніж подвоєння дози монотерапії (додаткове зниження АТ лише на 22%) (Salam et al., 2020).

По-перше, комбінація препаратів, спрямованих на численні механізми АГ, зменшує гетерогенність відповіді АТ на початкове лікування та забезпечує потужніший ефект «доза-відповідь», ніж той, що його спостерігають у разі збільшення дозувань препаратів монотерапії. Фіксована комбінація є безпечною і добре переноситься, без або із незначним підвищенням ризику епізодів гіпотензії, навіть якщо її застосовують у пацієнтів із гіпертензією I-го ступеня.

По-друге, дані проведених спостережень підтверджують, що час, необхідний для досягнення контролю АТ, є важливим чинником, який визначає клінічні результати, особливо у пацієнтів із високим ризиком. Зокрема, початкова комбінація двох антигіпертензивних препаратів пов'язана зі швидшим зниженням АТ порівняно з монотерапією, а отже, зі швидшим досягненням цільового його рівня (<130/80 мм рт. ст.) та меншим ризиком (Xu et al., 2015).

По-третє, за даними більш загальної популяції пацієнтів з АГ, порівняно з особами, які отримували початкову монотерапію, ті, хто розпочав лікування з комбінації двох препаратів, частіше досягали контролю АТ (Egan et al., 2012).

Імовірно, це пов'язано з тим, що початкове комбіноване лікування запобігає терапевтичній інерції, а початкова комбінація двох препаратів асоційована з кращою тривалою прихильністю до призначеного режиму лікування (Rea et al., 2018; Parati et al., 2021; Mancía et al., 2014).

Результати інших досліджень за участю великих когорт пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, підтвердили, що початкове комбіноване лікування допомагає зменшити ризик серцево-судинних подій порівняно з початковою монотерапією з подальшим традиційним поетапним підходом (Gradman et al., 2013; Rea et al., 2021).

В одному з досліджень вдалося проаналізувати дані понад 2200 пацієнтів з АГ, які впродовж року перенесли госпіталізацію з приводу серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також перейшли від початкового комбінованого лікування до монотерапії, або навпаки. За результатами цього дослідження, ризик госпіталізації був значно меншим, коли пацієнти отримували комбіноване лікування, порівняно з монотерапією (Egan et al., 2012).

У рекомендаціях ESH/ESC (2018) автори віддають перевагу використанню двох антигіпертензивних препаратів в одній таблетці, оскільки зменшення кількості таблеток, які потрібно приймати щодня, поліпшує прихильність до лікування та сприяє пришвидшенню досягнення контролю АТ (Williams et al., 2018).

Застосування комбінованої терапії для зниження АТ також схвалено низкою інших рекомендацій, зокрема Національного інституту здоров'я та досконалості Великої Британії (NICE, 2019), пакетом технічних заходів «HEARTS» Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO HEARTS, 2018) та ін. Також цю позицію підтримано в Рекомендаціях з лікування АГ, розроблених робочою групою Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023) та схвалено Європейською нирковою асоціацією (ERA) та Міжнародним товариством гіпертензії (ISH) (Mancía et al., 2023).

Відповідно до цих настанов, початкова монотерапія рекомендована пацієнтам із дуже високим серцево-судинним ризиком і високим нормальним АТ; дуже старим і слабким особам; із низьким ризиком і гіпертензією I-ї стадії з незначним підвищенням АТ (систолічний АТ (САТ) <150 мм рт. ст. і діастолічний АТ (ДАТ) <95 мм рт. ст. (клас рекомендації I, рівень доказовості С). Водночас ініціація терапії комбінацією двох препаратів рекомендована більшості пацієнтам з АГ (клас рекомендації I, рівень доказовості А). Аналізуючи наявні нині докази та визнаючи потребу в униканні або мінімізуванні чинників, що призводять до поганого контролю АТ у пацієнтів з АГ, автори настанов наголошують на доцільності початку лікування у більшості пацієнтів із комбінацією двох препаратів в одній таблетці для досягнення швидкого, ефективного та передбачуваного контролю АТ (Mancía et al., 2023).

## Вибір комбінації препаратів для початку лікування артеріальної гіпертензії

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023), ефективно знижують АТ та ризик кардіоваскулярних подій, за даними рандомізованих клінічних досліджень (РКД), п'ять класів антигіпертензивних препаратів:

- 1) інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ);
  - 2) блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);
  - 3) бета-блокатори (ББ);
  - 4) блокатори кальцієвих каналів (БКК);
  - 5) тiazидні / тiazидоподібні діуретики.
- Ці препарати та їх комбінації рекомендовано як основні стратегії антигіпертензивного лікування (клас рекомендації I, рівень доказовості А) (Mancía et al., 2023).

Грунтуючись на результатах сучасних РКД, нещодавніх метааналізів і доказів ефективності зниження АТ, усі п'ять основних класів препаратів теоретично можна поєднувати один з одним, за винятком ІАПФ та БРА. Отже, відповідно до сучасних рекомендацій (ESH, 2023), найдєвішшою комбінацією двох антигіпертензивних препаратів має бути блокатор РААС із БКК (або тiazидним / тiazидоподібним діуретиком) (клас рекомендації I, рівень доказовості А).

За даними РКД, комбінована терапія двома препаратами контролюватиме АТ приблизно у двох третин пацієнтів. Для пацієнтів, у яких не вдається досягти цільового рівня АТ завдяки комбінованій терапії з двох препаратів, варіантом може бути використання іншої комбінації двох препаратів або, як пропонується в рекомендаціях ISH (2020), застосовувати ту саму комбінацію у вищих дозах.

Натепер настанови ESH/ESC (2023) не рекомендують починати лікування з комбінації трьох препаратів через ризик зниження АТ занадто швидко та/або надмірно, особливо у літніх пацієнтів.

Сьогодні на фармацевтичному ринку широко доступні комбінації двох препаратів в одній таблетці або капсулі та в різних дозах, що полегшує гнучке призначення та титрування від нижчих до вищих дозувань лікарського засобу.

Варто зауважити, що наявними є і клінічно сприятливі взаємодії між основними антигіпертензивними препаратами, найважливіший із яких – їхній адитивний ефект щодо зниження АТ. Так, однією з таких клінічно сприятливих взаємодій є комбінація ІАПФ та БКК, яку вже багато років успішно застосовують в антигіпертензивній терапії.

Комбінація ІАПФ і БКК забезпечує не лише виразний антигіпертензивний, але й інші плейотропні ефекти (перші чинять ренопротективну дію та позитивний вплив на великі судини, другі – антиішемічну та антиатерогенну дію). БКК притаманний помірний діуретичний ефект, підвищення активності симпатичної нервової системи та РААС. ІАПФ зменшують ці ефекти, запобігаючи набрякам (побічний вплив дигідропіридинів БКК).

Обидва класи лікарських засобів є метаболічно нейтральними та не спричиняють небажаних явищ із боку центральної нервової системи. Потужну доказову дозу має комбінація представника класу ІАПФ раміприлу та представника БКК амлодипіну, що сприяє досягненню цільового АТ у пацієнтів з АГ (Simonyi et al., 2016).

## Раміприл

Як відомо, ІАПФ належать до найпоширеніших класів антигіпертензивних препаратів. Через їх більш ранню доступність, а отже, і ранню оцінку порівняно з плацебо, знання про ІАПФ ґрунтуються на великій кількості даних РКД, особливо в популяції пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), ішемічною хворобою серця (ІХС) і високим серцево-судинним ризиком, у якій продемонстровано значні переваги цього класу препаратів (Savarese et al., 2013; Burnett et al., 2017).

Раміприл – пероральний несольфгідрилний ІАПФ, який діє на РААС, зменшуючи вазопресорну активність, секретію альдостерону та розпад брадикініну. Препарат добре переноситься та є ефективним у лікуванні пацієнтів віком >55 років, а також осіб із цукровим діабетом (ЦД), захворюваннями периферичних артерій, нирковою недостатністю з високим ризиком розвитку серцево-судинних подій, забезпечуючи значне зменшення ризику інфаркту міокарда (ІМ), інсульту та серцево-судинної смерті.

Дані фундаментальних досліджень із вивчення антигіпертензивної ефективності та безпеки застосування раміприлу у хворих на АГ легкого та середнього ступенів тяжкості підтвердили переваги призначення раміприлу в пацієнтів з АГ, СН, захворюваннями нирок та діабетичною нефропатією (Sirenik and Rekovets, 2017).

На додаток до зміни способу життя, раміприл слід розглядати як важливий засіб терапії АГ та профілактики серцево-судинних наслідків у пацієнтів високого ризику (Anderson et al., 2006).

Тривалий період напіввиведення препарату дає змогу застосовувати його раз на добу. Зазвичай при АГ раміприл приймають у діапазоні доз 5-10 мг (Mills, 1992). Максимальний ефект після одноразового перорального застосування зазвичай досягається через 3-6 год. Антигіпертензивний ефект зберігається протягом 24 год.

## Амлодипін

БКК являють собою гетерогенний клас препаратів, які можна розділити на судинно-селективні дигідропіридини (ДГП) та недигідропіридинові БКК (неДГП-БКК). Нині БКК широко використовують для лікування АГ, особливо ефективними вони є в пацієнтів похилого віку. Зокрема, ДГП-БКК та неДГП-БКК вирізняються профілем переносимості та побічними ефектами. У більшості РКД, у яких було продемонстровано переваги застосування БКК, використовували ДГП-БКК, переважно амлодипін (Thomopoulos et al., 2015).

Амлодипін діє через блокування вольтаж-залежних кальцієвих каналів L-типу, пригнічуючи в такий спосіб початковий приплив кальцію. Вказаний препарат знижує АТ завдяки розслабленню гладенької мускулатури та розширенню судин.

Порівняно з ніфедипіном та іншими засобами класу дигідропіридинів, амлодипін має найдовший період напіввиведення – від 30 до 50 год (Bulsara, 2023). Власне, перевагою такого тривалого періоду напіврозпаду є можливість застосування препарату раз на добу. Препарат доступний у вигляді амлодипіну безилату, який було схвалено FDA (1987) і для використання у пацієнтів з АГ та ІХС. Для амлодипіну характерна висока ефективність і сприятливий профіль безпеки на додаток до переконливих доказів у великих РКД щодо зменшення ризику серцево-судинних подій, що дає підстави вважати його антигіпертензивним засобом першого ряду.

Рекомендована початкова доза амлодипіну становить 5 мг із максимальним добовим дозуванням 10 мг. Для пацієнтів літнього віку та осіб із печінковою недостатністю рекомендована початкова доза – 2,5 мг. Амлодипін вирізняється поступовим початком дії, а отже, не спричинює значної рефлекторної нейроендокринної активації.

Препарат має високу біодоступність, яка коливається від 60 до 80%; він зазнає метаболізму в печінці, при цьому його виведення дещо порушується в разі цирозу печінки, але не накопичується за ниркової недостатності. У разі припинення приймання амлодипіну АТ зазвичай повертається до вихідного рівня впродовж тижня без будь-якого небезпечного рикошетного підвищення АТ (Fares et al., 2016).

## Раміприл / амлодипін проти амлодипіну

У 18-тижневому проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (ATAR, 2008) порівнювали ефективність і переносимість фіксованої комбінації

раміприлу / амлодипіну з монотерапією амлодипіном. Дослідження охоплювало пацієнтів з есенціальною гіпертензією I або 2-ї стадії, які отримували раміприл (2,5 мг) / амлодипін (2,5 мг) або амлодипін (2,5 мг), потім дози титрували залежно від вихідного рівня АТ до: раміприл (5 мг) / амлодипін (5 мг), раміприл (10 мг) / амлодипін (10 мг), а також амлодипін (5 і 10 мг відповідно). Комбіновану терапію пацієнти переносили добре. Середні зміни САТ та ДАТ, які визначали за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, а також офісного моніторингу, були значно більшими в пацієнтів, що отримували комбінацію раміприлу / амлодипіну з фіксованою дозою, ніж у тих, хто приймав монотерапію амлодипіном (Miranda et al., 2008).

### Переваги комбінації раміприлу / амлодипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом

В дослідженні RAMONA (2013) вивчали ефективність і безпеку комбінації фіксованих доз раміприлу й амлодипіну в пацієнтів з АГ (n=6423), які отримували попереднє лікування та мали легку або помірну гіпертензію та за якої не вдалося досягти цільового АТ, попри попередню антигіпертензивну терапію (Tomcsányi, 2013).

У цьому відкритому проспективному дослідженні середній АТ (початковий – 157/91 мм рт. ст.) наприкінці дослідження знизився на 26,4/11,8 мм рт. ст. За лікування фіксованою комбінацією раміприлу / амлодипіну цільового АТ досягли 52,4% пацієнтів (<140/85 мм рт. ст.).

Оскільки ЦД асоціюється з високим серцево-судинним ризиком, ефективний і метаболічно нейтральний контроль АТ є особливо важливим для цієї групи пацієнтів. Зокрема, ефективність і безпеку комбінації фіксованих доз раміприлу та амлодипіну вивчали у дослідженні RAMONA у підгрупі пацієнтів із АГ і ЦД (Simonuy et al., 2016).

Грунтуючись на отриманих результатах дослідження RAMONA, було проаналізовано дані пацієнтів віком >18 років із ЦД та легкою або помірною АГ, які не досягли цільового АТ за допомогою попередньої антигіпертензивної терапії. Дослідники оцінювали переносимість комбінованої антигіпертензивної терапії та вплив комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну на метаболічні параметри. Протягом чотирьох місяців спостереження пацієнти отримували фіксовану комбінацію доз раміприлу / амлодипіну (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг або 10/10 мг відповідно) із можливим необхідним титруванням дози за рішенням лікаря під час трьох візитів (1-й день – візит 1; 1-й місяць – візит 2; 4-й місяць – візит 3) (табл. 1).

Цільовий АТ для хворих на ЦД становив <140/85 мм рт. ст. Рівні АТ визначали під час усіх візитів за допомогою дворазового вимірювання з інтервалом 2 хвилин. Крім того, під час візитів 1 і 3 виконували лабораторні аналізи, зокрема загальний аналіз крові, перевірка функції нирок, визначення рівнів електролітів, глюкози в крові, холестерину в сироватці крові, сечової кислоти, тригліцеридів, дослідження функції печінки, визначення рівнів креатинінази та аналіз середньої порції сечі.

Завершили дослідження 6423 пацієнти, серед яких 1276 (19,9%) осіб хворіли на ЦД 2-го типу. Середній вік хворих на ЦД становив 64,2 ± 10,0 років; 707 (55,4%) пацієнтів – чоловіки. Під час візиту 3 (первинна кінцева точка) цільового АТ досягли 891 (69,8%) пацієнт із ЦД. Середній АТ знизився зі 157,5/91,3±9,6 / 7,6 мм рт. ст. (візит 1) до 130,9 / 79,6±7,4 / 5,8 мм рт. ст. (візит 3) (табл. 2).

Щодо вторинної кінцевої точки дослідження, то рівень загального холестерину знизився з 5,50±1,13 ммоль/л (візит 1) до 5,20±0,95 ммоль/л (p=0,000); рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності – із 3,20±0,93 ммоль/л

Таблиця 1. Дози раміприлу / амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації за трьома візитами, n (%)

Раміприл / амлодипін	Візит 1	Візит 2	Візит 3
5/5 мг	502 (39,3)	372 (29,2)	358 (28,1)
5/10 мг	72 (5,6)	67 (5,3)	66 (5,2)
10/5 мг	338 (26,5)	381 (29,9)	374 (29,3)
10/10 мг	364 (28,5)	456 (35,7)	478 (37,5)

Таблиця 2. Дози раміприлу / амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації у пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ (візит 2 і 3), n (%)

Раміприл / амлодипін	Візит 2	Візит 3	p
Усі дози	412 (32,3)	891 (69,8)	p<0,0001
5/5 мг	150 (11,8)	278 (21,8)	p<0,0001
5/10 мг	23 (1,8)	44 (3,4)	p<0,0001
10/5 мг	120 (9,4)	261 (20,5)	p<0,0001
10/10 мг	119 (9,3)	308 (24,1)	p<0,0001

до 3,00±0,77 ммоль/л (p=0,000); тригліцеридів – із 2,20±1,14 ммоль/л до 2,00±1,97 ммоль/л (p=0,000), тоді як холестерину ліпопротеїнів високої щільності підвищився з 1,30±0,42 до 1,35±0,30 ммоль/л (p=0,001) до завершення 4-го місяця (візит 3). Рівень глюкози в крові натще у хворих на АГ і ЦД знизився із 7,20±1,88 ммоль/л до 6,70±1,38 ммоль/л (p=0,000), тоді як рівень глікованого гемоглобіну – із 7,90±1,78% до 7,60±1,83% (p=0,000). Переносилися різні комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну добре і жодних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату, не спостерігали.

У пацієнтів, які раніше вже отримували антигіпертензивну терапію, але не змогли досягти цільового АТ, лікування фіксованими комбінаціями раміприлу / амлодипіну сприяло середньому зниженню АТ на 26,6/1,7 мм рт. ст. При цьому значне зниження АТ фіксували вже за місяць після переходу на фіксовану комбінацію раміприлу / амлодипіну. Це було дуже важливо, оскільки частота відповіді протягом 1-го місяця є прогностичною щодо ризику довготермінових серцево-судинних подій і виживання пацієнтів із ЦД та АГ (Kikuya et al., 2000). Отже, комбінація фіксованих доз раміприлу / амлодипіну є ефективною у пацієнтів із ЦД та АГ, у яких раніше не вдалося досягти цільового АТ.

### Моніторинг ефективності комбінації раміприлу й амлодипіну за метаболічного синдрому

У неінтервенційному дослідженні RAMSES (2016) вивчали ефективність та безпеку фіксованої комбінації доз раміприлу / амлодипіну в пацієнтів із метаболічним синдромом, які страждали на легку або помірно АГ, попри поточне антигіпертензивне лікування (Simonuy, 2016).

Це було відкрите проспективне клінічне обсерваційне дослідження фази IV, яке охоплювало пацієнтів віком >18 років (n=9052) із підтвердженим метаболічним синдромом та легкою або помірною АГ. Комбінацію раміприлу / амлодипіну з фіксованою дозою (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг або 10/10 мг відповідно) призначали або титрували протягом трьох візитів упродовж 6 міс. випробувального періоду. Цільове значення АТ становило <140/90 мм рт. ст. (<140/85 мм рт. ст. у підгрупі пацієнтів із ЦД).

Серед усіх пацієнтів виконали протокол протягом 6 місяців дослідження 63% (5707 учасників). Вік учасників дослідження пацієнтів становив 61,3±11,97 року, чоловіків було 2736 (47,9%), жінок – 2971 (52,1%).

Цільового АТ досягли 74,0% пацієнтів наприкінці 6-го місяця. Показники АТ знизився зі 158,7±8,97 / 91,9±7,30 мм рт. ст. до 131,6±7,73 / 79,8±12,20 мм рт. ст. (p<0,0001). Комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну, застосовані в дослідженні, добре переносилися.

Автори дійшли висновку, що застосування комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну сприяло досягненню цільового АТ у пацієнтів високого ризику з метаболічним синдромом.

### Переваги комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну

Як зазначають дослідники, комбінація фіксованих доз раміприлу / амлодипіну має значні довгострокові переваги щодо подальших серцево-судинних подій. Швидкість досягнення цільового АТ може бути ще вищою за умови подальшого титрування дозувань фіксованої комбінації раміприлу / амлодипіну до максимальної переносимої (10/10 мг), адже в аналізі підгруп дослідження RAMONA лише близько 37,5% пацієнтів використовували максимально переносиму дозу до візиту 3. Оскільки 84,4% пацієнтів у цьому дослідженні мали дисліпідемію, метаболічними ефектами антигіпертензивної терапії раміприлом / амлодипіном також не можна було нехтувати.

Усі показники рівнів ліпідів значно покращилися до 4-го місяця дослідження (візит 3), що також було особливо важливим за антигіпертензивної терапії хворих на ЦД. Крім того, переважно такі зміни відбувалися в метаболізмі вуглеводів, оскільки рівні як глюкози натще, так і глікованого

гемоглобіну знижувалися поступово, проте суттєво (Simonuy et al., 2016).

Комбінація фіксованих доз раміприлу / амлодипіну була ефективною у пацієнтів з АГ та ЦД із високим серцево-судинним ризиком, у яких раніше не вдалося досягти цільового АТ. Доведено, що така терапія має дуже бажані метаболічні ефекти.

### Висновки

Одним з оптимальних засобів вибору у пацієнтів з АГ, особливо за наявності супутніх захворювань (ЦД, дисліпідемія, метаболічний синдром, ХХН та ін.) є препарат **Хартил-АМ** (ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС»), який являє собою фіксовану комбінацію раміприлу й амлодипіну і представлений на фармацевтичному ринку України в різних дозуваннях (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг та 10/10 мг відповідно). Вказаний препарат блокує надходження іонів кальцію через канали L-типу (повільні кальцеві канали) мембран у клітини гладеньких волокон серця та судин, що чинить прямий вплив на гладенькі м'язи судин, сприяючи зниженню АТ та зменшуючи ішемію за стенокардії, споживання енергії та потребу тканин у кисні. Застосування комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну в комплексній терапії хворих на АГ поліпшує клінічний перебіг захворювання, зменшує частоту рецидивів гіпертонічних кризів і термінів стабілізації АТ, знижує кількість ускладнень (Заремба та ін., 2018).

Сучасна комбінація ефективних антигіпертензивних засобів, представлених у **Хартил-АМ**, має потужну доказову базу, сприяє швидкому досягненню терапевтичних цілей і поліпшенню клінічних результатів, а також підвищує прихильність до лікування та добре переноситься пацієнтами.

Підготувала **Олександра Демецька**

**Лікування артеріальної гіпертензії та профілактика серцево – судинних захворювань\***

**Хартил®. Показання:** Артеріальна гіпертензія, профілактика серцево-судинних захворювань; зниження серцево-судинної захворюваності та летальності, лікування серцевої недостатності, вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда, лікування захворювання нирок (діабетична та недиабетична нефропатія). **Спосіб застосування та дози.** Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки слід ковтати цілими. Максимальна доза 10 мг на добу. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності однієї функціонуючої нирки. Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами та ін. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

**Хартил® АМ. Показання:** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Приймають один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза – 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Протипоказання.** Падивана чутливість до діючих речовин, або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, сакубітрілом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії однієї нирки; артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани та ін. **Побічні реакції.** Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.Л. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.

**\* Інструкції для медичного застосування.**

**\*\* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Контактні дані виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

**EGIS**