

ТВАРДОКСН

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название:

Твардокс Н

Международное непатентованное название:

Телмисартан + Гидрохлоротиазид

Лекарственная форма:

Таблетки для приема внутрь.

Состав:

Твардокс Н40: каждая таблетка содержит:

Активные вещества:

Телмисартан 40 мг
Гидрохлоротиазид 12,5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, гидроксид натрия, полисорбат 80, триэтаноламин, повидон, гипромеллоза, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль), магния стеарат, натрия крахмалгликолят, оксид железа красный.

Твардокс Н80: каждая таблетка содержит:

Активные вещества:

Телмисартан 80 мг
Гидрохлоротиазид 12,5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, гидроксид натрия, полисорбат 80, триэтаноламин, повидон, гипромеллоза, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль), магния стеарат, натрия крахмалгликолят, оксид железа красный.

Описание:

Непокрытые таблетки, двухслойные (один слой белого цвета, а другой – слой розового цвета), двояковыпуклые, капсуловидные, плоские с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа:

Антигипертензивный А II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин II антагонисты в комбинации с диуретиками. Телмисартан и диуретики.

Код АТХ: C09DA07.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика:

Твардокс Н представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II - телмисартана и тиазидного диуретика - гидрохлоротиазида. Комбинация этих составляющих обеспечивает более высокий уровень антигипертензивного эффекта, чем прием каждого из компонентов в отдельности.

Прием препарата Твардокс Н один раз в день в терапевтических дозах обеспечивает эффективное и плавное снижение артериального давления. Телмисартан является эффективным и специфическим (селективным) антагонистом рецепторов ангиотензина II (гипа АТ1). Телмисартан с очень высокой степенью связности образует связь только с подтипом АТ1 – рецептором ангиотензина II. Телмисартан не обладает средством к другим рецепторам, в том числе к АТ2 – рецепторам ангиотензина, и к другим, менее изученным, АТ рецепторам. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином, в концентрации которого увеличивается при назначении телмисартана, не известны.

Телмисартан приводит к снижению уровня альдостерона в крови. Телмисартан не ингибирует ренин в плазме человека и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не подавляет активность ангиотензин превращающего фермента (киназа II), с участием которого происходит процесс синтеза брадикинина. Поэтому нет усиления побочных эффектов, вызываемых брадикинином.

У пациентов телмисартан в дозе 80 мг практически полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Ингибирующее действие сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов. После приема первой дозы телмисартана антигипертензивная активность постепенно становится заметной в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления постепенно достигается через 4 недели после начала лечения и поддерживается в течение длительного лечения.

У пациентов с гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое артериальное давление без изменения частоты сердечных сокращений.

Антигипертензивная эффективность телмисартана сопоставима с антигипертензивными препаратами других классов (что продемонстрировано в клинических исследованиях сравнения телмисартана с амлодипином, атенололом, эналаприлом, гидрохлоротиазидом, лозартаном, лизиноприлом, рамиприлом и валсартаном).

В случае резкой отмены телмисартана артериальное давление постепенно возвращается к значениям до лечения в течение нескольких дней без признаков быстрого возобновления гипертензии (нет синдрома «отмены»).

В клинических исследованиях при прямом сравнении двух видов антигипертензивного лечения частота приступов сухого кашля у пациентов, принимавших телмисартан, была значительно ниже, чем у получавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Гидрохлоротиазид: является тиазидным диуретиком. Механизм антигипертензивного эффекта тиазидных диуретиков полностью не известен. Тиазиды действуют на почечные тубулярные механизмы реабсорбции электролитов, прямо повышая выделение натрия и хлорида в приближенно эквивалентных количествах. Диуретическое действие гидрохлоротиазида уменьшает объем плазмы, повышает активность ренина плазмы, повышает секретно альдостерона с последующим увеличением потери калия и бикарбоната е мочой и снижением калия в сыворотке. Предполагается сквозная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при одновременном приеме телмисартана имеет тенденцию к обратимости по мере калия, связанной с этими диуретиками.

При приеме гидрохлоротиазида повышение диуреза наблюдается через 2 часа, максимальный эффект наступает приблизительно через 4 часа, в то время как продолжительное действия составляет около 6-12 часов. Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от них.

Фармакокинетика:

Одновременное применение гидрохлоротиазида и телмисартана не оказывает влияния на фармакокинетику этих препаратов.

Всасывание

Телмисартан: после приема внутрь телмисартан абсорбируется быстро, максимальная концентрация телмисартана достигается через 0,5–1,5 ч. Средняя абсолютная биодоступность телмисартана – около 50%. Прием пищи незначительно снижает биодоступность телмисартана с уменьшением значения площади под кривой «концентрация в плазме – время» (AUC) от 6% при приеме в дозе 40 мг до 19% при приеме в дозе 160 мг. Через 3 часа после приема телмисартана концентрация в плазме крови стабилизируется и не зависит от приема пищи. Незначительное уменьшение AUC не вызывает снижения терапевтической эффективности.

Фармакокинетика телмисартана при пероральном приеме имеет нелинейный характер при приеме доз в диапазоне 20 мг – 160 мг с более чем пропорциональным увеличением концентраций в плазме (Сmax и AUC) при увеличении дозы. Телмисартан не накапливается в плазме крови в значительной мере при повторном применении.

Гидрохлоротиазид: после приема внутрь максимальная концентрация гидрохлоротиазида достигается приблизительно через 1,0–3,0 часа после приема. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет приблизительно 60%.

Распределение

Телмисартан: обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (>99,5%), в основном с альбумином и альфа-1 кислотным гликопротеином. Объем распределения составляет приблизительно 500 л.

Гидрохлоротиазид: на 6% связывается с белками плазмы и его видимый объем распределения составляет 0,8–0,3 л/кг.

Метаболизм и выведение

Телмисартан: после перорального применения, 14С-меченного телмисартана большая часть дозы (> 97%) выводится с калом путем билиарной экскреции; очень незначительные количества были обнаружены в моче. Метаболизируется путем конъюгирования исходного вещества с фармакологически неактивными ацил-глюкуронидом, единственным глюкуронидом, идентифицируемым у человека.

После применения одной дозы 14С-меченного телмисартана глюкуронид обнаруживается приблизительно 11% измеренной радиоактивности в плазме крови. Изобферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме телмисартана. Объем плазменный клиренс телмисартана составляет приблизительно 1500 мл/мин, терминальный период полувыведения более 20 часов.

Гидрохлоротиазид: у человека не метаболизируется и выделяется почти полностью в неизменном виде с мочой. Около 60% принятой дозы почти полностью выводится в виде неизменного вещества в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет приблизительно 120–140 мл/мин. Конечный период полувыведения гидрохлоротиазида составляет 10-15 часов.

Пациенты пожилого возраста: фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста и моложе 65 лет не отличается. Пол: концентрация телмисартана в плазме крови у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин. Однако в клинических исследованиях не было выявлено значительного повышения артериального давления или частоты случаев ортостатической гипотензии у женщин. Нет необходимости в коррекции дозы. Отмечалась тенденция к более высокой концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови у женщин, по сравнению с мужчинами.

Клинически значимая кумуляция телмисартана не обнаружена.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная экскреция не влияет на клиренс телмисартана. На основании опыта применения препарата у пациентов со слабой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин, в среднем около 50 мл/мин) показано, что коррекция дозы не является необходимой у пациентов со сниженной функцией почек. Телмисартан не выводится из крови во время гемодиализа. У пациентов с нарушениями функции почек скорость выведения гидрохлоротиазида понижена.

В исследовании у пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл/мин период полувыведения гидрохлоротиазида был увеличен. У пациентов с нефункционирующей почкой период полувыведения составляет около 34 часов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается увеличение абсолютной биодоступности до 100%. Период полувыведения не изменяется при печеночной недостаточности.

Показания к применению:

• артериальная гипертензия (в случае неэффективности телмисартана или гидрохлоротиазида в монотерапии).

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- беременность и период лактации;
- холестаз и obstructive заболевания желчевыводящих путей;
- тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- стойкая гипокалиемия и гиперкальциемия;
- совместный прием препарата Твардокс Н с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²);
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- наследственная форма непереносимости фруктозы.

С осторожностью:

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- тяжелые нарушения функций почек;
- нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью);
- снижение ОЦК вследствие предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диарей или рвоты;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);
- хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (функциональный класс) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- стеноз аортального и митрального клапана;
- идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;
- гипертрофическая obstructive кардиомиопатия;
- сахарный диабет;
- первичный альдостеронизм;
- подагра;
- опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин) ограничен, но не подтверждает развитие побочных эффектов со стороны почек и коррекции дозы не требуется.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата Твардокс Н противопоказано во время беременности.

Телмисартан

Использование антагонистов рецепторов ангиотензина II во время первого триместра беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать во время беременности. При диагностировании беременности прием препарата следует немедленно прекратить. При необходимости должна назначаться альтернативная терапия (другие классы гипотензивных препаратов, разрешенных к применению во время беременности). Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности противопоказано. В доклинических исследованиях телмисартана тератогенные влияния выявлено не было, но установлена фетотоксичность. Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамино, замедление ossification, гипопения, а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипонатриемия, гипокальциемия). Пациенткам, планирующим беременность следует назначать альтернативную терапию. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II проводилось во время второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковым методом функцию почек и состояния черепа у плода.

Новорожденные, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны тщательно наблюдаться в отношении гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра, ограничен.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, предполагается, что его использование во время второго и третьего триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать такие изменения у матери и плода, как желтуха, перушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не должен применяться при отеках беременных, при гипертензии беременных или во время плацентарной, так как существует риск снижения объема плазмы и снижения плацентарной перфузии, а благоприятный эффект при указанных клинических ситуациях отсутствует.

Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения эссенциальной гипертонии у беременных, за исключением тех редких ситуаций, когда не могут использоваться другие виды лечения.

Терапия препаратом Твардокс Н противопоказана в период грудного вскармливания.

Исследования влияния на фертильность человека не проводились.

Способ применения и дозы:

Твардокс Н принимают 1 раз в день, запивая небольшим количеством воды.

Твардокс Н 40 мг может назначаться пациентам, у которых применение препарата Твардокс Н в дозе 40 мг или гидрохлоротиазида не приводит к адекватному контролю АД.

Твардокс Н 80 мг может назначаться пациентам, у которых применение препарата Твардокс Н в дозе 80 мг или Твардокс Н 40 не приводит к адекватному контролю АД.

У пациентов с артериальной гипертензией тяжелой степени максимальная суточная доза телмисартана 160 мг в сутки. Данная доза хорошо переносима и эффективна.

Нарушения функции почек:

При небольших или умеренных нарушениях функций почек не требуется изменений дозы препарата. У таких пациентов следует контролировать функцию почек (при КК более 30 мл/мин).

Нарушения функции печени:

У пациентов со средней и умеренной степенью нарушения печеночной функции доза препарата не должна превышать 40/12,5 мг один раз в сутки.

Пожилые пациенты:

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов.

Побочные действия:

- 1) ожидающиеся на основании опыта применения телмисартана
- 2) ожидающиеся на основании опыта применения гидрохлоротиазида
- 3) побочные эффекты, которые не наблюдались в клинических исследованиях при одновременном применении телмисартана и гидрохлоротиазида, но ожидаются во время применения препарата Твардокс Н.

Со стороны дыхательной системы: респираторный дистресс синдром (включая пневмонию и отек легких)^{1,3}, одышка³.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия³, тахикардия³, брадикардия³, выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию)³.

Со стороны центральной нервной системы: обморок/предобморочное состояние³, парестезии³, нарушения сна³, бессонница³, головокружение³, тремор³, тревога³, депрессия³, повышенная возбудимость³.

Со стороны пищеварительной системы: диарея³, запор³, сухость слизистой оболочки полости рта³, метеоризм³, боль в животе³, изжога³, рвота³, гастрит³, снижение аппетита³, анорексия³, гипертоническая³, гипогликемическая³, панкреатит³, нарушение функции печени³, заболевания печени³, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая)³, диспепсия³ (2).

Со стороны кожных покровов: повышенное потоотделение³.

Со стороны костно-мышечной системы: боль в спине³, спазмы мышц³, миалгия³, артралгия³, судороги икрожных мышц³, боль в нижних конечностях³, артрит³, боль в сухожилиях (тендинитоподобные синдромы)³, боль в грудной клетке³.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: анемия³, апластическая анемия³, гемолитическая анемия³, тромбоцитопения³, лейкопения³, нейтропения³, агранулоцитоз³, угнетение функции костного мозга³.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, включая острую почечную недостаточность³, интерстициальный нефрит³, глюкозурия³.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения³, преходящая нечеткость зрения³, скотоципия³.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция³.

Инфекции: сепсис, включая случаи с летальным исходом³, инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, синусит)³, инфекции мочевыводящих путей (включая цистит)³, воспаление слюнных желез³.

Метаболические нарушения: повышение концентрации креатинина в плазме крови³, повышение активности печеночных ферментов³, повышение активности креатинфосфокиназы³, повышение концентрации мочевой кислоты крови³, гипертриглицеридемия³, гипокалиемия³, гиперкальциемия³, гипонатриемия³, нарушение водно-электролитного баланса³, гипериурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)³, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови³.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции³, аллергические реакции³, экзема³, лекарственная сыпь³, токсичный эпидермальный некроз³, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³, обострение или усиление кожных симптомов обострившейся красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции³, аллергические реакции³, экзема³, лекарственная сыпь³, токсичный эпидермальный некроз³.

Прочие: гриппоподобный синдром³, лихорадка³, болевой синдром различной локализации³, слабость³.

Передозировка:

Случаев передозировки не выявлено. Возможные симптомы передозировки складываются из симптомов со стороны отдельных компонентов препарата.

Телмисартан – выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия. Гидрохлоротиазид – нарушения водно-электролитного баланса крови (гипокальциемия, гипохлоремия), снижение ОЦК, что может приводить к спазмам мышц и/или усиливать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, вызываемые одновременным применением сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических средств.

Лечение: симптоматическая терапия, гемодиализ не эффективен. Степень удлинения QT-интервала при проведении гемодиализа не установлена. Необходим регулярный контроль содержания электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При совместном применении Твардокс Н с:

• литием наблюдаются редкие случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке крови и развития интоксикации литием, вследствие снижения почечного клиренса лития. В этой связи совместное применение лития и Твардокс Н не рекомендуется. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует проводить мониторинг уровня лития в плазме крови, а пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача;

• препаратами, приводящими к потере калия и гипокальциемии (кальевые диуретики, слабительные, кортикостероиды, гормоны коры надпочечников, амфотерицин, карбеноксолон, натриевая соль пенициллина G, салцициловая кислота и ее производные) следует проводить строгий контроль уровня калия в плазме крови. Эти препараты могут потенцировать гипокальциемический эффект гидрохлоротиазида. При назначении этих лекарственных средств одновременно с Твардокс Н рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови;

• препаратами, угнетающими ренин-ангиотензиновую систему, одновременно с калиемсберегающими диуретиками, кальевыми добавками, калийсодержащими заменителями соли и другими препаратами, которые могут способствовать повышению уровня калия (напрямую, натриевая соль гепарина), возможно повышение уровня калия в сыворотке крови. Если необходимо назначение этих лекарственных средств с Твардокс Н, рекомендуется контролировать уровень калия в плазме крови;

• лекарственными средствами, зависящими от колебания уровня калия в крови (гликозидами наперстянки), антиаритмическими средствами, следует проводить периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и проведение электрокардиографии, поскольку гипокальциемия является предпологающим фактором для возникновения пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт»;

• нестероидными противовоспалительными средствами возможно снижение диуретических, натрийуретических и антигипертензивных эффектов тиазидных диуретиков у некоторых пациентов. У пожилых пациентов и обезвоженных больных может повыситься риск развития острой почечной недостаточности, поэтому следует проводить достаточную гидратацию и мониторинг функции почек;

• другими антигипертензивными препаратами возможно потенцирование их гипотензивного эффекта;

• телмисартаном и рамиприлом приводит к повышению АУМО-24 и Spax рамиприла и рамиприла до 2,5 раз. Клиническая значимость этого наблюдения не известна;

• алкоголем, барбитуратами, наркотическими средствами возможно потенцирование ортостатической гипотензии;

• противодиабетическими средствами (пероральными и инсулину) может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств;

• метформином возникает риск развития лактацидоза, обусловленного совместным назначением гидрохлоротиазида;

• холестираминном и холестеринными смолами нарушается всасывание гидрохлоротиазида;

• гликозидами наперстянки возможна гипокальциемия или гипонатриемия, вызванные тиазидами, что может способствовать началу сердечной аритмии, индуцированной гликозидами наперстянки;

• прессорными аминами (норадреналин) уменьшается влияние прессорных аминов;

• недеполяризующими релаксантами скелетной мускулатуры (тубокурарин) наблюдается потенцирование эффекта недеполяризующих релаксантов;

• препаратами для лечения подагры может потребоваться коррекция дозы урикозурических средств, так как гидрохлоротиазид способен повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Совместный прием с аллопурином может привести к реакции гиперчувствительности на аллопурином;

• солями кальция возможно увеличение уровня калия в крови из-за уменьшения его элиминации. Если назначаются витамины, содержащие кальций, следует проводить контроль его уровня в крови и, соответственно, скорректировать дозу;

• бета-блокаторами и диазоксидом возможно потенцирование гиперкалиемического эффекта бета-блокаторов и диазоксида;

• антихолинергическими средствами (атропин, биперидин) возможно увеличение биодоступности тиазидных диуретиков путем уменьшения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка;

• амантидином возможно увеличение риска развития побочных эффектов, вызванных приемом амантидина;

• цитотоксичными препаратами (циклофосфамид, метотрексат) возможно снижение почечной экскреции цитотоксичных препаратов и потенцирование их миелосупрессивных эффектов.

Совместное использование Твардокс Н с дигоксином, варфаринном, гидрохлоротиазидом, глицбенкламидом, ибупрофеном, парацетамолом, симвастатином и амлодипином не приводит к клинически значимому взаимодействию. При одновременном применении с дигоксином наблюдалось повышение средней минимальной концентрации дигоксина в плазме крови на 20% (в единичном случае на 39%), поэтому необходимо проводить мониторинг уровня дигоксина в плазме крови.

Особые указания:

Печеночная недостаточность

Твардокс Н противопоказан пациентам с холестазом, obstructive заболеваниями желчевыводящих путей или выраженными нарушениями функции печени, поскольку телмисартан выводится преимущественно с желчью. У таких больных можно ожидать понижения печеночного клиренса, обусловленного телмисартаном.

Реноваскулярная стеноз

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки, принимающих лекарственные препараты, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности.

Почечная недостаточность и транслатация почки

Твардокс Н противопоказан больным с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Опыт использования Твардокс Н у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или недавней трансплантацией почек отсутствует. Опыт применения Твардокс Н у пациентов с небольшими или умеренными нарушениями функции почек ограничен, поэтому рекомендуется периодический контроль уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке. У пациентов с почечной недостаточностью может развиваться азотемия, связанная с использованием тиазидных диуретиков.

Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)
У пациентов со сниженным ОЦК и/или сниженным содержанием натрия вследствие интенсивной терапии диуретиками, снижением потребления соли с пищей, диарей или рвотой, может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы. Такие состояния следует корректировать до назначения Твардокс Н.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:
При совместном применении лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вследствие блокирования этой системы были выявлены изменения функции почек (в т.ч. острая почечная недостаточность) у пациентов с патологией почек. Поэтому применение двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагонисту рецепторов ангиотензина II) должны быть частными случаями при условии тщательного мониторинга функции почек.

Другие состояния, связанные со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
У пациентов со сниженным сосудистым тонусом и функцией почек, в значительной степени, зависящей от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или тяжелыми заболеваниями почек, включая стеноз почечной ар