

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ

Регистрационный номер: П N016102/01

Торговое наименование: Энзиск дуо форте

Международное непатентованное или группировочное наименование: Индапамид +
Эналаприл

Лекарственная форма: таблеток набор: индапамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой + эналаприл, таблетки.

Состав

1 таблетка эналаприла содержит: действующее вещество - эналаприла малеат – 20,000 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния карбонат, желатин, кросповидон, магния стеарат.

1 таблетка индапамида содержит: действующее вещество - индапамид 2,5000 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон-К30, кросповидон, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк; состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид Е 171.

Описание

Эналаприл

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета с риской с одной стороны.

Индапамид

Круглые, двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик+ангиотензинпревращающего фермента ингибитор).

Код АТХ: C09BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Энзикс дуо форте содержит два отдельных лекарственных средства в одной упаковке: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) Эналаприл и диуретическое средство Индапамид.

Эналаприл

Антигипертензивный препарат, механизм его действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания которого ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. При этом понижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), пост- и преднагрузка на миокард. Расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений не отмечается. Уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез простагландина.

Гипотензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы, чем при нормальном или сниженном его уровне.

Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение, кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного артериального давления. Усиливает коронарный и почечный кровоток. При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистентного типа, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Снижает агрегацию тромбоцитов. Обладает некоторым диуретическим эффектом. Эналаприл является «пролекарством»: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который и ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ).

Время наступления гипотензивного эффекта при приеме внутрь - 1 час, он достигает максимума через 4-6 часов и сохраняется до 24 часов.

Индапамид

Гипотензивное средство, тиазидоподобный диуретик с умеренным по силе и длительным по продолжительности действием, производное бензамидов. Снижает тонус гладкой мускулатуры артерий, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов. Обладает умеренным салуретическим и диуретическим эффектами, которые связаны с блокадой реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода, и в меньшей степени ионов калия в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистального канальца нефрона.

Сосудорасширяющие эффекты и снижение общего периферического сопротивления сосудов имеют в своей основе следующие механизмы: снижение реактивности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; увеличение синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющей активностью; угнетение тока кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца. В терапевтических дозах не влияет на липидный и углеводный обмен (в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

Антигипертензивный эффект развивается в конце первой/начале второй недели при постоянном приеме препарата и сохраняется в течение 24 часов на фоне однократного приема.

Одновременное применение Эналаприла и Индапамида приводит к усилению антигипертензивного эффекта Эналаприла.

Фармакокинетика

Эналаприл

После приема внутрь около 60% всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одновременный прием пищи не влияет на всасывание эналаприла. Связь с белками плазмы крови для эналаприлата составляет 50-60%. Эналаприл быстро и полностью гидролизует в печени с образованием активного метаболита - эналаприлата, который является более активным ингибитором АПФ, чем эналаприл. Биодоступность препарата 40%.

Максимальная концентрация эналаприла в плазме крови достигается через 1-2 часа, эналаприлата - через 3-4 часа. Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический, небольшое количество проникает через плаценту и в грудное молоко.

Период полувыведения эналаприлата около 11 часов. Выводится эналаприл в основном через почки - 60% (20% - в виде эналаприла и 40% - в виде эналаприлата), через кишечник - 33% (6% - в виде эналаприла и 27% - в виде эналаприлата).

Удаляется при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

Индапамид

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ; биодоступность высокая (93%). Прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции, но не влияет на полноту абсорбции. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема внутрь. Равновесная концентрация устанавливается через 7 дней регулярного приема.

Период полувыведения составляет в среднем 14-18 часов, связь с белками плазмы крови - 79%. Связывается также с эластином гладких мышц сосудистой стенки. Имеет высокий объем распределения, проходит через гистогематические барьеры (в т. ч. плацентарный), проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени. Почками выводится 60-80% в виде метаболитов (в неизмененном виде выводится около 5%), через кишечник - 20%. У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика не меняется. Не кумулирует.

Показания к применению

Артериальная гипертензия.

Противопоказания

В состав препаратов, входящих в набор Энзиск дуо форте, входит лактозы моногидрат. Не следует применять препарат у пациентов с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Эналаприл

Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ, наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек; одновременное применение с алискиреном и/или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека; беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий, состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в т. ч. рвота, диарея), стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, реноваскулярная гипертензия,

системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.); иммуносупрессивная терапия, лечение с применением аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов; ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, почечная недостаточность (протеинурия более 1 г/сутки), печеночная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли или находящихся на гемодиализе, одновременный прием с салуретиками, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли, препаратами лития, при проведении процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых насекомых, применение у пациентов негроидной расы, у пациентов после обширных хирургических вмешательств, при проведении общей анестезии, у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN69®), у пожилых пациентов (старше 65 лет).

Индапамид

Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или другим компонентам препарата, анурия, гипокалиемия, тяжелая печеночная недостаточность (в т. ч. с энцефалопатией) и/или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Нарушения функции печени и почек, нарушения водно-электролитного баланса, применение у пациентов с увеличенным интервалом QT (на ЭКГ), применение у ослабленных пациентов или у пациентов, получающих сочетанную терапию с антиаритмическими препаратами, одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гиперурикемия и подагра, фотосенсибилизация на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Энзикс дуо форте, в состав которого входят Эналаприл и Индапамид, противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

При необходимости применения препарата Энзикс дуо форте (таблеток набор: Эналаприл и Индапамид) грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Энзикс дуо форте: 1 таблетка Эналаприла (20 мг) и 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, Индапамида (2,5 мг) принимаются внутрь, утром одновременно. В зависимости от динамики показателей артериального давления доза Эналаприла может быть увеличена до двукратного приема в сутки.

Максимальная суточная доза эналаприла составляет 40 мг, индапамида – 2,5 мг.

При хронической почечной недостаточности кумуляция эналаприла наступает при снижении фильтрации менее 10 мл/мин. При клиренсе креатинина 80-30 мл/мин доза эналаприла должна составлять 5-10 мг/сутки.

Побочное действие

Частота развития неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$), частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

Эналаприл

Со стороны центральной нервной системы: очень часто – головокружение; часто - головная боль, обморок, нарушения вкусовых ощущений, депрессия; нечасто – спутанность сознания, нервозность, бессонница, сонливость, парестезия, вертиго; редко – «кошмарные» сновидения, нарушения сна.

Со стороны органов чувств: очень часто – нарушения зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия, боль в грудной клетке, нарушения сердечного ритма, стенокардия, тахикардия; нечасто – ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт (обычно связаны с выраженным снижением АД у пациентов групп высокого сердечного риска), «приливы» крови к коже лица; редко – синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель; часто – одышка; нечасто – ринорея, боль в горле, бронхоспазм; редко – легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; часто – диарея, боль в животе; нечасто – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, синдром «раздраженного желудка», сухость слизистой оболочки полости рта, пептические язвы; редко – стоматит/афтозное изъязвление, глоссит, нарушение функции печени и желчевыделения, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), включая печеночный некроз, холестаз, желтуха; очень редко - интестинальный отек.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто - нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; редко – олигурия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь; нечасто – кожный зуд, крапивница; редко - мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия; частота неизвестна – реакции фоточувствительности (включая зуд, сыпь); симптомокомплекс, включающий в различных сочетаниях лихорадку, серозит, васкулит, миозит/миалгию, артралгию/артрит, эозинофилию, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), положительный тест на антиядерные антитела.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия, включая гемолитическую и апластическую анемию; редко - нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Лабораторные показатели: часто – гиперкалиемия, гиперкреатининемия; нечасто - повышение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом); редко - повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия.

Прочие: очень часто – астения; часто – повышенная утомляемость; нечасто – дисфония, алопеция, мышечные подергивания (судороги), шум в ушах, слабость, лихорадка; редко – гинекомастия; частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Индапамид

Со стороны центральной нервной системы: редко – головокружение, астения, головная боль, парестезия; частота не известна – обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - аритмия, выраженное снижение

АД; частота неизвестна – аритмия по типу «пируэт» (возможно со смертельным исходом), увеличение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – рвота; редко – тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит, нарушение функции печени; частота неизвестна – гепатит, печеночная энцефалопатия на фоне исходных нарушений функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – макулопапулезная сыпь; нечасто – пурпура, геморрагический васкулит; очень редко – ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – фотосенсибилизация.

Лабораторные показатели: очень редко – гиперкальциемия; частота неизвестна – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипергликемия и гиперурикемия (у пациентов с сахарным диабетом и подагрой).

Прочие: частота неизвестна – обострение системной красной волчанки.

Передозировка

Эналаприл

Симптомы: выраженное снижение АД вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, судороги, ступор.

Лечение: больного переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показано промывание желудка и прием внутрь солевого раствора. В более тяжелых случаях рекомендованы мероприятия, направленные на стабилизацию АД: внутривенное введение физиологического раствора, плазмозаменителей, при необходимости – ангиотензина II, гемодиализ (скорость выведения эналаприлата в среднем составляет 62 мл/мин).

Индапамид

Симптомы: тошнота, рвота, слабость, нарушение функции ЖКТ, водно-электролитные

нарушения, в некоторых случаях - чрезмерное снижение АД, головокружение, сонливость, спутанность сознания, угнетение дыхания. У пациентов с циррозом печени возможно развитие печеночной комы.

Лечение: промывание желудка и/или назначение активированного угля, коррекция водно-электролитного баланса, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эналаприл

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении эналаприла с НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), возможно снижение антигипертензивного эффекта эналаприла. У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек, и принимающих НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, сопутствующее применение ингибиторов АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Эти изменения обратимы.

Калий сыворотки крови

В клинических исследованиях содержание калия в сыворотке крови обычно оставалось в пределах нормы. У пациентов с артериальной гипертензией, принимавших эналаприл в монотерапии более 48 недель, наблюдалось увеличение содержания калия в сыворотке крови в среднем на 0,2 ммоль/л. При одновременном применении эналаприла с диуретиками, вызывающими потерю ионов калия (тиазиды или «петлевые» диуретики), гипокалиемия, вызванная действием диуретиков, как правило, ослабляется благодаря эффекту эналаприла.

Факторами риска для развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также калийсодержащих добавок и солей. Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному возрастанию содержания калия в сыворотке крови. При необходимости одновременного применения перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Риск развития гиперкалиемии повышен при одновременном применении с препаратами, содержащими ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол).

Препараты лития

Одновременное применение эналаприла с солями лития может привести к замедлению выведения лития (риск развития литиевой интоксикации), показан контроль концентрации лития в плазме крови.

Другие гипотензивные средства

Антигипертензивное действие эналаприла усиливают диуретики, бета-адреноблокаторы, метилдопа, нитраты, блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, гидралазин, празозин. Одновременное применение эналаприла с альфа-, бета-адреноблокаторами и ганглиоблокаторами должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Гипогликемические средства

Совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Это наиболее часто отмечается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин, необходим контроль концентрации глюкозы крови, особенно в течение первого месяца совместного применения с ингибиторами АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Препараты золота

Симптомокомплекс, включающий покраснение лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию, описан в редких случаях при совместном применении препаратов золота для парентерального применения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ (эналаприл).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), ингибиторов АПФ или алискирена ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно эналаприл и другие лекарственные средства, влияющие на

РААС.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Трициклические антидепрессанты /нейролептики/средства для общей анестезии/ наркотические средства

Одновременное применение некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению АД.

Увеличение риска развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ со следующими препаратами увеличивает риск развития ангионевротического отека:

- с ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом;
- с ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином;
- с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи);
- эстрамустином.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Другие лекарственные средства, этанол

Иммунодепрессанты, аллопуринол, цитостатики усиливают гематотоксичность. Препараты, вызывающие угнетение костного мозга, повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Эналаприл ослабляет действие препаратов, содержащих теофиллин.

Этанол усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между эналаприлом и гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, тимололом, метилдопой, варфарином, индометацином, сулиндаком и циметидином. При одновременном применении эналаприла и пропранолола снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект не является клинически значимым.

Индапамид

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Препараты лития:

при одновременном применении индапамида и препаратов лития может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его экскреции, сопровождающееся появлением признаков передозировки лития. При необходимости диуретические препараты могут применяться в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно подбирать дозу препаратов, регулярно контролируя концентрацию лития в плазме крови.

СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩИЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ

Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»:

- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид) и соталол;
- некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);

- другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в).

Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно аритмии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии индапамидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль содержания электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие аритмию типа «пируэт».

- **НПВП** (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки):

возможно снижение антигипертензивного действия индапамида.

При значительной потере жидкости может развиваться острая почечная недостаточность (вследствие снижения СКФ). Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

- **Ингибиторы АПФ:**

назначение ингибиторов АПФ пациентам с гипонатриемией (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском развития внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности.

Пациентам с *артериальной гипертензией* и возможно сниженным, вследствие приема диуретиков, содержанием натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков можно возобновить;
- или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При *хронической сердечной недостаточности* лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков.

Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (концентрацию креатинина в плазме крови).

- **Другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид,**

слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника:

увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

- *Баклофен:*

возможно усиление антигипертензивного действия.

Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек. - ***Сердечные гликозиды:***

гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

СОЧЕТАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩЕЕ ВНИМАНИЯ

- *Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен, эплеренон):*

одновременное назначение индапамида с калийсберегающими диуретиками целесообразно у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом и с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии.

Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

- *Метформин:*

функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует применять метформин, если концентрация креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

- *Йодсодержащие контрастные вещества:*

обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

- ***Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):***

препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

- ***Соли кальция:***

при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками.

- ***Циклоспорин, такролимус:***

возможно увеличение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

- ***Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид (при системном назначении):***

снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Особые указания

Одновременное применение Эналаприла и Индапамида приводит к усилению антигипертензивного эффекта Эналаприла.

Эналаприл

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих эналаприл, артериальная гипотензия развивается чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой (см. разделы «Побочное действие»; «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась и у пациентов с сердечной недостаточностью с или без почечной недостаточности. Артериальная гипотензия развивается чаще у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью с гипонатриемией или нарушениями функции почек, у которых

применяются более высокие дозы «петлевых» диуретиков. У данных пациентов лечение эналаприлом следует начинать под врачебным контролем, который должен быть особенно тщательным при изменении дозы эналаприла и/или диуретика. Аналогичным образом следует наблюдать за пациентами с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить и в случае необходимости ввести 0,9% раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме эналаприла не является противопоказанием к дальнейшему применению и увеличению дозы препарата, которое может быть продолжено после восполнения объема жидкости и нормализации АД.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и с нормальным или сниженным АД эналаприл может вызвать дополнительное снижение АД. Данная реакция на прием препарата ожидаема и не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или эналаприлом.

Реноваскулярная гипертензия

Применение ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов с реноваскулярной гипертензией, как ожидающих хирургического вмешательства, так и при невозможности проведения операции. Лечение следует начинать с низких доз препарата, в условиях стационара, оценивая одновременно функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. У некоторых пациентов может развиваться функциональная недостаточность почек, которая быстро исчезает после отмены препарата.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией пути оттока из левого желудочка.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов артериальная гипотензия, развивающаяся после начала лечения ингибиторами АПФ, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В некоторых случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимого характера.

У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы и/или частоты приема препарата. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки наблюдалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Изменения обычно носили обратимый характер. Данный характер изменений наиболее вероятен у пациентов с нарушением функции почек.

У некоторых пациентов, у которых не обнаруживалось заболеваний почек до начала лечения, эналаприл в сочетании с диуретиками вызывал обычно незначительное и транзиторное повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или эналаприла.

Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата у пациентов после трансплантации почки, поэтому лечение эналаприлом не рекомендуется у пациентов после трансплантации почки.

Печеночная недостаточность

Применение ингибиторов АПФ редко было связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ следует отменить препарат и назначить соответствующую вспомогательную терапию, пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Нейтропения возникает редко у пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, или комбинацией указанных осложняющих факторов, особенно если есть нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. Если у таких пациентов применяется эналаприл, рекомендуется проведение регулярного контроля количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови и пациентов следует предупредить о необходимости сообщать о любых признаках

инфекционного заболевания.

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, возникавшие в разные периоды лечения. В очень редких случаях сообщалось о развитии интестинального отека. В таких случаях следует немедленно прекратить прием эналаприла и тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью контроля и коррекции клинических симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Очень редко сообщалось о летальном исходе по причине ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В тех случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовых складок или гортани и может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно назначить соответствующее лечение, которое может включать подкожное введение 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) (0,3-0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у пациентов других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Анафилактические реакции во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых насекомых

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактические реакции во время проведения десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактические реакции во время проведения ЛПНП-афереза

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развития данных реакций можно избежать, если временно отменить ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN69®) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. У таких пациентов необходимо применять диализные мембраны другого типа или гипотензивные средства других классов.

Кашель

Наблюдались случаи возникновения кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, должен учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Во время больших хирургических вмешательств или проведения общей анестезии с применением средств, вызывающих антигипертензивный эффект, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Риск развития гиперкалиемии наблюдается в пожилом возрасте, при почечной недостаточности, сахарном диабете, некоторых сопутствующих состояниях (сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эпплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих солей.

Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным, аритмиям.

При необходимости одновременного применения эналаприла и перечисленных выше лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать

содержание калия в сыворотке крови.

Гипогликемия

Пациенты с сахарным диабетом, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения данных лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития и эналаприла (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада РААС

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия лекарственными средствами, влияющими на РААС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Не рекомендуется проведение двойной блокады РААС комбинированным применением ингибиторов АПФ с АРА II или алискирена. Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Применение у пожилых пациентов

У пожилых пациентов перед началом приема препарата следует оценить функцию почек и содержание калия в организме.

Этнические различия

Как и при применении других ингибиторов АПФ, эналаприл, по-видимому, менее эффективно снижает АД у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас, что может объясняться более высокой распространенностью состояний с низкой активностью ренина плазмы крови в популяции пациентов негроидной расы с АГ.

Индапамид

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с нарушениями

функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Необходим регулярный контроль содержания натрия, так как первоначально снижение содержания натрия в плазме крови может и не сопровождаться появлением патологических симптомов. Наиболее тщательный контроль содержания натрия необходим пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста.

Содержание ионов калия в плазме крови

При терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками основной риск заключается в резком снижении содержания калия в плазме крови и развитии гипокалиемии. Необходимо избегать риска развития гипокалиемии (содержания калия менее 3,4 ммоль/л) у следующих групп пациентов: пациенты пожилого возраста, ослабленные пациенты или пациенты, получающие сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у пациентов данных групп усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, также как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию

тяжелых аритмий и, особенно, аритмии типа «пируэт», которые могут приводить к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, тем самым вызывая умеренную и преходящую гиперкальциемию. Гиперкальциемия на фоне приема индапамида может быть следствием ранее недиагностированного гиперпаратиреоза. Следует прекратить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез.

Концентрация глюкозы в плазме крови

У пациентов с сахарным диабетом крайне важно контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры.

Диуретические препараты и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста концентрацию креатинина в плазме крови рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

Следует учитывать, что в начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение СКФ, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Если функция почек не нарушена, такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий, однако при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

Производные сульфонамидов могут обострять течение системной красной волчанки (необходимо иметь в виду при назначении индапамида).

Спортсмены

Индапамид может дать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В начале лечения, до завершения периода подбора дозы, необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы препарата.

Форма выпуска

Энзикс дуо форте, таблеток набор: индапамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + эналаприл, таблетки 20 мг.

По 10 таблеток эналаприла и по 5 таблеток индапамида в блистер Al/Al, ламинированный ПВХ и полиамидной пленкой. По 3 блистера с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в сухом месте, при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Тел.: (48439) 90-500, факс: (48439) 90-525.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

