

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
КАПТОПРИЛ

Регистрационный номер: ЛП-002918

Торговое наименование: Каптоприл

Международное непатентованное наименование: каптоприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на 1 таблетку 50 мг:

Действующее вещество: каптоприл - 50,0 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 94,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) - 49,0 мг, крахмал кукурузный - 5,0 мг, магния стеарат - 2,0 мг.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого со светло-коричневым оттенком цвета с характерным запахом, с фаской и риской.

Допускается легкая «мраморность» поверхности.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Код АТХ: C09AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Каптоприл – высокоспецифичный конкурентный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) первого поколения, содержащий сульфгидрильную группу (SH-группу). Снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибируя АПФ, каптоприл уменьшает превращение ангиотензина I в ангиотензин II и устраняет вазоконстрикторное воздействие последнего на артериальные и венозные сосуды. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II происходит вторичное увеличение активности ренина плазмы крови (за счет устранения отрицательной обратной связи) и уменьшение секреции альдостерона корой надпочечников.

Антигипертензивный эффект каптоприла не зависит от активности ренина плазмы крови. Снижение артериального давления (АД) отмечают при нормальной и даже сниженной активности гормона, что обусловлено воздействием на тканевую РААС.

Каптоприл уменьшает опосредованную АПФ деградацию брадикинина и увеличивает его содержание в тканях организма. В результате ингибирования АПФ увеличивается активность циркулирующей и тканевой капликреин-кининовой системы, что способствует периферической вазодилатации за счет накопления брадикинина (пептид, обладающий выраженным вазодилатирующим действием) и увеличению синтеза простагландина E₂. Этот механизм может вносить определенный вклад в антигипертензивное действие каптоприла, а также является причиной возникновения некоторых нежелательных реакций (в частности, сухого кашля).

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл снижает АД без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), задержки жидкости и ионов натрия в организме. После однократного приема внутрь максимальный антигипертензивный эффект наблюдается через 60-90 минут. Степень снижения АД одинакова при положении пациента «стоя» и «лежа». Длительность антигипертензивного действия зависит от дозы препарата. Антигипертензивное действие каптоприла может усиливаться с течением времени и достигает оптимальных значений через несколько недель терапии.

Ортостатическая гипотензия развивается редко, в основном у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК). Внезапное прекращение приема каптоприла как правило не приводит к развитию синдрома «отмены».

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл увеличивает почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации обычно не изменяется. При длительном применении уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) каптоприл существенно уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и увеличивает венозный объем (уменьшая таким образом пред- и постнагрузку на сердце), снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения, увеличивает минутный объем сердца и улучшает толерантность к физической нагрузке.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) после перенесенного инфаркта миокарда каптоприл увеличивал выживаемость, замедлял развитие клинически выраженной сердечной недостаточности, и снижал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, диабетической нефропатией, ретинопатией и протеинурией ≥ 500 мг/сутки каптоприл уменьшал протеинурию и снижал скорость прогрессирования диабетической нефропатии.

Эффективность и безопасность применения каптоприла у детей не установлены.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь каптоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Максимальная концентрация каптоприла в плазме крови ($C_{max} = 114$ нг/мл) достигается через 30-90 минут (в среднем через 1 час) после приема внутрь. Минимальная биодоступность составляет в среднем 70-75%.

Одновременный прием пищи уменьшает абсорбцию каптоприла на 30-40%.

Распределение

Объем распределения в терминальной фазе (2 л/кг) свидетельствует о значительном проникновении каптоприла в глубокие ткани организма.

Связь с белками плазмы крови составляет 25-30%. Незначительно (менее 1%) проникает через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер. Менее 0,002% от принятой дозы каптоприла секретируется с грудным молоком.

Метаболизм

Метаболизируется в печени с образованием дисульфидного димера каптоприла и каптоприл-цистеинсульфида. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) каптоприла составляет 2-3 часа. Каптоприл выводится из организма преимущественно почками, до 50% в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов. Около 95 % каптоприла выводится почками в течение первых суток, из них 40-50 % в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов. В суточной моче определяется 38 % неизмененного каптоприла и 62 % – в виде метаболитов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Каптоприл кумулирует при хронической почечной недостаточности. $T_{1/2}$ при почечной недостаточности составляет 3,5-32 часа (увеличение $T_{1/2}$ коррелирует со снижением клиренса креатинина (КК)). Для непочечной элиминации $T_{1/2}$ составляет 156 часов.

Пациентам с нарушением функции почек следует уменьшить дозу каптоприла и/или увеличить интервал между приемами препарата.

Показания к применению

- артериальная гипертензия, в том числе реноваскулярная;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- нарушения функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии;
- диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1 типа (при альбуминурии более 30 мг/сут).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к каптоприлу или другим ингибиторам АПФ, а также к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; ангионевротический отек в анамнезе на фоне применения ингибиторов АПФ, наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек; двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, рефрактерная гиперкалиемия, беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тяжелые нарушения функции печени и/или почек, аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (состояния, затрудняющие отток крови из левого желудочка); одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

С осторожностью

С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми системными аутоиммунными заболеваниями (в т.ч. системная красная волчанка и склеродермия), угнетением костномозгового кроветворения (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), ишемией головного мозга, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипотензией, сахарным диабетом (повышен риск развития гиперкалиемии), первичным гиперальдостеронизмом; у пациентов, находящихся на гемодиализе, диете с ограничением поваренной соли, ишемической болезнью сердца, при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в том числе рвота, диарея, прием диуретиков), при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, иммунодепрессантов, аллопуринола, прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), гиперкалиемии, гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), хирургическом вмешательстве/общей

анестезии, одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, при применении у пациентов негроидной расы, пожилого возраста, отягощенный аллергологический анамнез.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Каптоприл противопоказан к применению при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Каптоприл не следует применять в I триместре беременности. Соответствующих контролируемых клинических исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в I триместре беременности не были убедительными, однако, некоторое повышение риска не может быть исключено. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне применения препарата Каптоприл, следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, перейти на другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оксификации костей черепа) и к развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Применение ингибиторов АПФ во время беременности может вызывать нарушения развития (включая артериальную гипотензию, неонатальную гипоплазию костей черепа, анурию, обратимую и необратимую почечную недостаточность) и смерть плода.

После родов следует тщательно наблюдать за детьми в отношении артериальной гипотензии, нарушения функции почек новорожденных, матери которых во время беременности принимали каптоприл.

Период грудного вскармливания

Каптоприл в малых количествах (менее 1% от принятой суточной дозы) проникает в грудное молоко. В связи с риском развития серьезных нежелательных явлений у ребенка, следует прекратить грудное вскармливание или отменить терапию препаратом Каптоприл у матери на период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, за час до еды. Режим дозирования устанавливается индивидуально.

Для обеспечения указанного режима дозирования при необходимости применения каптоприла в дозах 6,25 мг или 12,5 мг, необходимо принимать препараты каптоприл других производителей в лекарственной форме «таблетки 25 мг» с крестообразной риской или «таблетки 12,5 мг» с риской.

Артериальная гипертензия

Каптоприл назначают в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки.

При необходимости дозу постепенно (с интервалом 2-4 недели) увеличивают до достижения оптимального эффекта. При мягкой и умеренной степени артериальной гипертензии обычная поддерживающая доза каптоприла составляет 25 мг (1/2 таблетки 50 мг) 2 раза в сутки; максимальная доза – 50 мг 2 раза в сутки.

При тяжелой артериальной гипертензии начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки. Дозу постепенно увеличивают до максимальной суточной дозы – 150 мг (по 50 мг 3 раза в сутки).

Каптоприл можно применять в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными лекарственными средствами (например, с тиазидными диуретиками). Назначать каптоприл пациентам, получающим диуретики, следует с особой осторожностью под врачебным наблюдением.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН терапию каптоприлом необходимо начинать под пристальным врачебным наблюдением. В большинстве случаев каптоприл должен применяться вместе с диуретиками и (при наличии показаний) с сердечными гликозидами. Если перед назначением каптоприла проводилась диуретическая терапия, необходимо исключить наличие выраженного снижения содержания натрия в крови и/или ОЦК.

Начальная суточная доза каптоприла составляет 6,25 мг 3 раза в сутки (для пациентов с верифицированной или возможной гипонатриемией и/или гиповолемией) или 12,5 мг 3 раза в сутки.

В дальнейшем дозу увеличивают постепенно (с интервалами не менее 2-х недель для оценки достигнутого клинического эффекта) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Средняя поддерживающая доза составляет 25 мг (1/2 таблетки 50 мг) 2-3 раза в сутки.

Максимальная доза каптоприла – 150 мг в сутки (в 2-3 приема).

Дисфункция левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда

У пациентов, находящихся в клинически стабильном состоянии, применение каптоприла можно начинать уже через 3 дня после инфаркта миокарда. Первая доза составляет 6,25 мг 1 раз в сутки. Затем дозу каптоприла увеличивают до 12,5 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем дозу каптоприла увеличивают постепенно в течение нескольких дней – нескольких недель (в зависимости от переносимости препарата), увеличивают до 75 мг в сутки (в 2-3 приема) вплоть до максимальной суточной дозы – 150 мг (50 мг 3 раза в сутки). Увеличение дозировки каптоприла до 75 мг в сутки рекомендуется осуществлять в условиях стационара под пристальным врачебным наблюдением.

Диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета I типа

Каптоприл применяют в суточной дозе 75-100 мг, разделенной на 2-3 приема.

У пациентов с сахарным диабетом I типа, нормальным АД и микроальбуминурией (экскреция альбумина 30-300 мг в сутки) эффективная доза каптоприла составляет 50 мг 2 раза в сутки. У пациентов с сахарным диабетом I типа, нормальным АД и выраженной протеинурией (экскреция белка с мочой более 500 мг в сутки) эффективная доза каптоприла составляет 25 мг 3 раза в сутки.

Применение в особых группах пациентов

Пациенты с нарушением функции почек, не обусловленным диабетической нефропатией

Поскольку каптоприл выводится преимущественно почками, его выведение нарушается при почечной недостаточности. Пациентам с нарушением функции почек следует с особой осторожностью увеличивать дозу препарата, применяя меньшие дозы и/или соблюдая более длительные (не менее 1-2 недель) интервалы между увеличениями дозировки. После достижения желаемого терапевтического эффекта следует уменьшить поддерживающую дозу каптоприла и/или увеличить интервал между приемами препарата. При необходимости дополнительной терапии диуретиками у пациентов с тяжелым нарушением функции почек предпочтительным является применение «петлевых» диуретиков (например, фуросемид), а не диуретиков тиазидного ряда.

При нарушении функции почек легкой и умеренной степени тяжести (СКФ более 40 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) каптоприл можно применять в дозе 75-150 мг/сутки (коррекция дозы не требуется). При тяжелой почечной недостаточности для предотвращения кумуляции каптоприла рекомендуется следующий режим дозирования:

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела)	Начальная суточная доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)
>40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
<10	6,25	37,5

Пациенты с нарушением функции почек, обусловленным диабетической нефропатией

При нарушении функции почек легкой и умеренной степени тяжести (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) коррекция дозы каптоприла не требуется. Отсутствует опыт применения каптоприла у пациентов с диабетической нефропатией и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ $\leq$ 30 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела). У таких пациентов рекомендуется применять каптоприл с особой осторожностью, в меньших дозах и/или соблюдая более длительные (не менее 1-2 недель) интервалы между увеличениями дозировки.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста применение каптоприла рекомендуется начинать с дозы 6,25 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем дозу каптоприла постепенно повышают. Рекомендуется постоянная коррекция дозы в зависимости от терапевтического ответа и применение наименьших доз каптоприла, обеспечивающих адекватный контроль АД.

Побочное действие

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения (у пациентов с дисфункцией почек), лимфаденопатия, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. апластическая, гемолитическая), аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: редко – анорексия, очень редко – гиперкалиемия, гипогликемия.

Нарушения со стороны психики: часто – расстройства сна, очень редко – спутанность сознания, депрессия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия или тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, стенокардия, синдром Рейно, «приливы» крови к лицу, бледность, периферические отеки; очень редко – остановка сердца, кардиогенный шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель (сухой непродуктивный), одышка; очень редко – бронхоспазм, ринит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, отек легких.

Со стороны центральной нервной системы: часто – расстройство вкуса, головокружение, сонливость; редко – головная боль, парестезия, атаксия; очень редко – нарушение мозгового кровообращения, включая инсульт и синкопальные состояния.

Нарушения со стороны органов чувств: очень редко – нарушение остроты зрения.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор; редко – стоматит, афтозный стоматит, ангионевротический отек кишечника; очень редко – глоссит, язва желудка, панкреатит, гиперплазия десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени, холестаз, желтуха, гепатит (включая редкие случаи гепатонекроза), повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд с высыпаниями и без высыпаний, алопеция; нечасто – ангионевротический отек; очень редко – крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фоточувствительность, эритродермия, эксфолиативный дерматит, пемфигоидные реакции.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы: очень редко – миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, полиурия, олигурия, увеличение частоты мочеиспусканий; очень редко – нефротический синдром.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – сексуальная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства и симптомы: нечасто – боль в груди, повышенная утомляемость, недомогание; очень редко – лихорадка.

Лабораторные показатели: очень редко – протеинурия, эозинофилия, гипонатриемия, гипогликемия, гиперкалиемия, повышение концентрации азота мочевины в плазме крови,

ацидоз, повышение концентрации креатинина и билирубина в сыворотке крови, снижение гемоглобина и гематокрита, снижение числа лейкоцитов, тромбоцитов, повышение титра на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления, вплоть до коллапса, шок, ступор, брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность.

Лечение: промывание желудка, введение адсорбентов и натрия сульфата в течение 30 минут после приема, необходимо уложить пациента в положение «лежа» с приподнятыми ногами и проводить меры, направленные на восстановление артериального давления (увеличение объема ОЦК, в т.ч. внутривенное вливание 0,9 % раствора натрия хлорида), симптоматическая терапия. При брадикардии – введение атропина. Может быть рассмотрено применение электрокардиостимулятора. Перитонеальный гемодиализ – неэффективен.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Диуретические средства

У пациентов, принимающих диуретические средства, каптоприл может потенцировать антигипертензивное действие. Подобное действие оказывают также строгое ограничение поступления поваренной соли в организм (бессолевые диеты), гемодиализ. Обычно выраженное снижение АД происходит в течение 1-го часа после приема первой дозы каптоприла.

Вазодилататоры (например, нитроглицерин) в сочетании с каптоприлом следует применять в самых низких эффективных дозах ввиду риска избыточного снижения АД. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении каптоприла (без или с диуретиком) и *лекарственных средств, оказывающих влияние на симпатическую нервную систему* (например, ганглиоблокаторы, альфа- и бета-адреноблокаторы).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении каптоприла и НПВП может отмечаться снижение антигипертензивного действия, особенно при артериальной гипертензии, сопровождающейся низкой активностью ренина. У пациентов с факторами риска (пожилые пациенты, пациенты с гиповолемией, принимающие диуретики, с нарушением функции почек), одновременное применение НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2) и ингибиторы АПФ, включая каптоприл, может приводить к ухудшению функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности. Обычно

нарушения функции почек в таких случаях бывают обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, принимающих каптоприл и НПВП.

Калийсберегающие диуретики

При терапии каптоприлом калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид, спиронолактон и его производное – эплеренон), препараты калия, калиевые добавки, заменители пищевой соли (содержат большие количества калия) следует применять только при доказанной гипокалиемии, т.к. их одновременное применение увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Препараты, содержащие ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) при применении с каптоприлом увеличивают риск развития гиперкалиемии.

Соли лития

При одновременном применении ингибиторов АПФ (особенно в сочетании с диуретиками) и солей лития возможно увеличение концентрации лития в плазме крови, и, следовательно, токсичности препаратов лития. Следует периодически определять концентрацию лития в плазме крови.

При применении каптоприла на фоне приема *аллопуринола* или *прокаиамида* повышается риск развития нейтропении и/или синдрома Стивенса-Джонсона.

Применение каптоприла у пациентов, принимающих *иммунодепрессанты* (например, циклофосфамид или азатиоприн), повышает риск развития гематологических нарушений.

Алискирен

У пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м²) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременное применение каптоприла 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.

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) не рекомендуется или должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

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

Каптоприл может усиливать эффект *инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь*, что может потребовать снижения дозы гипогликемических средств при одновременном применении с каптоприлом.

Каптоприл может быть причиной ложноположительного теста мочи на ацетон.

При одновременном применении с *тиазидными диуретиками, вазодилататорами (миноксидил), верапамилом, бета-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами или этанолом* усиливается антигипертензивный эффект.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект каптоприла и ингибиторов АПФ.

Эстрамустин

Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и, в случае необходимости, снижать дозу каптоприла.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины) (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) глиптином.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиrolimus, сиролимус, эверолимус, а также *рацекадотрил* (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи) при применении совместно с каптоприлом – увеличивают риск развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндапептидазы

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.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе, каптоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Перед началом, а также регулярно в процессе лечения каптоприлом следует контролировать АД и функцию почек. У пациентов с ХСН препарат применяют под тщательным медицинским контролем.

Артериальная гипотензия

У пациентов с артериальной гипертензией при применении каптоприла выраженная артериальная гипотензия наблюдается лишь в редких случаях; вероятность развития этого состояния повышается при повышенной потере жидкости и солей (например, после интенсивного лечения диуретиками), у пациентов с ХСН или находящихся на диализе.

Возможность резкого снижения АД может быть сведена к минимуму при предварительной отмене (за 4-7 дней) диуретика или увеличении поступления натрия хлорида (поваренной соли) (приблизительно за неделю до начала приема), либо путем применения каптоприла в начале лечения в малых дозах (6,25-12,5 мг/сут). При применении гипотензивных средств, выраженное снижение АД у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, сердечно-сосудистыми заболеваниями, может увеличить риск возникновения инфаркта миокарда или инсульта.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с заболеваниями почек, особенно с тяжелым стенозом почечной артерии, наблюдается увеличение концентраций азота мочевины и креатинина в

сыворотке крови после снижения АД. Данное увеличение обычно обратимо при прекращении терапии каптоприлом. В этих случаях может потребоваться снижение дозы каптоприла и/или отмена диуретика.

На фоне длительного применения каптоприла приблизительно у 20 % пациентов наблюдается увеличение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови более чем на 20 %, по сравнению с нормой или исходным значением. Менее чем у 5 % пациентов, особенно при тяжелых нефропатиях, требуется прекращение лечения из-за роста концентрации креатинина.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки повышен риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ. Почечная недостаточность вначале может проявляться лишь небольшими изменениями содержания креатинина в плазме крови. Применение каптоприла у таких пациентов не рекомендуется.

Трансплантация почки

Опыт применения каптоприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому применение каптоприла у таких пациентов не рекомендуется.

Протеинурия

При применении каптоприла у 0,7% пациентов отмечалась протеинурия более 1000 мг в сутки. В 90% случаев протеинурия возникала у пациентов с нарушением функции почек, а также при применении высоких доз каптоприла (более 150 мг в сутки). Примерно у 20% пациентов с протеинурией развивался нефротический синдром. В большинстве случаев протеинурия при приеме каптоприла исчезала или степень ее выраженности уменьшалась в течение 6 месяцев независимо оттого, прекращался прием препарата или нет.

Показатели функции почек (концентрация азота мочевины и креатинина в крови) у пациентов с протеинурией почти всегда были в пределах нормы. У пациентов с заболеваниями почек следует определять содержание белка в моче перед началом терапии и периодически на протяжении курса терапии.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. раздел «Побочное действие»), пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и каптоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием каптоприла и указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать применения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приёма ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять каптоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. В связи с тем, что большинство летальных случаев нейтропении на фоне ингибиторов АПФ развивалось у таких пациентов, следует контролировать у них количество лейкоцитов в крови перед началом лечения, в первые 3 месяца терапии – каждые 2 недели, затем – каждые 2 месяца. Если число лейкоцитов ниже 4000/мкл, показано повторное проведение общего анализа крови, ниже 1000/мкл – прием препарата прекращают, продолжая наблюдение за пациентом.

Обычно восстановление числа нейтрофилов происходит в течение 2-х недель после отмены каптоприла. В 13% случаях нейтропении отмечали летальный исход. Практически во всех случаях летальный исход нейтропении отмечали у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, почечной или сердечной недостаточностью, на фоне приема иммунодепрессантов или при сочетании обоих указанных факторов. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При применении каптоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный непродуктивный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Не рекомендуется применять каптоприл у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка, а также пациентам с митральным стенозом (см. раздел «Противопоказания»).

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и каптоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангioneвротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе, подкожное введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме лекарственных средств этой группы (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне C1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве.

Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочное действие»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ пациентам, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, каптоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Пациенты с сахарным диабетом

При применении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Препараты лития

Одновременное применение каптоприла и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными средствами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \text{ площади поверхности тела}$) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

При применении каптоприла может наблюдаться ложноположительная реакция при анализе мочи на ацетон.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения 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.

Форма выпуска

Таблетки 50 мг.

По 10, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/ поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10,20,30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск,г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск,г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru