

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эналаприл Н

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эналаприл Н

Международное непатентованное или группировочное наименование:

гидрохлоротиазид + эналаприл.

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующие вещества: гидрохлоротиазид – 25,0 мг и эналаприла малеат - 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза – 127,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 20,0 мг, повидон (поливинилпирролидон) – 6,0 мг, кроскармеллоза натрия – 8,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,0 мг, магния стеарат – 2,0 мг.

Описание: круглые таблетки белого или белого с желтовато-сероватым или желтовато-розоватым оттенком цвета, цилиндрические, двояковыпуклой формы.

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

Код АТХ: C09BA02

Фармакологические свойства

Препарат Эналаприл Н представляет собой комбинацию диуретика (гидрохлоротиазида) и ингибитора АПФ (эналаприла).

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено свойствами действующих веществ, входящих в его состав. Оказывает диуретическое действие и антигипертензивное.

Фармакодинамика

Гидрохлортиазид

Гидрохлоротиазид относится к диуретикам тиазидного ряда и оказывает диуретическое действие за счет подавления реабсорбции натрия в дистальных извитых почечных

канальцах коркового слоя почек. Усиливает экскрецию ионов натрия и хлора и, в меньшей степени, калия и магния, увеличивая объем мочи и способствуя снижению АД.

Диуретический эффект наступает через 2 часа после приема гидрохлортиазида внутрь, достигая максимума через 4 часа и продолжается от 6 до 12 часов.

Эналаприл

Эналаприл является производным двух аминокислот, L-аланина и L-пролина. Эналаприл является пролекарством: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который является высокоспецифичным и длительно действующим ингибитором АПФ, не содержащим сульфгидрильную группу.

АПФ (пептидил-дипептидаза А) катализирует превращение ангиотензина I в прессорный пептид ангиотензина II. После всасывания эналаприл гидролизует до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшению выделения альдостерона. АПФ идентичен ферменту кининаза II, поэтому эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина – пептида, обладающего выраженным вазодилатирующим действием. Значение этого эффекта в терапевтическом действии эналаприла требует уточнения.

Несмотря на то, что основным механизмом антигипертензивного действия эналаприла считается подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющей важную роль в регуляции артериального давления (АД), эналаприл проявляет антигипертензивное действие также и у пациентов со сниженной активностью ренина плазмы крови.

Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД как в положении «стоя», так и в положении «лежа» без значимого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Симптоматическая постуральная гипотензия развивается нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Прерывание терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно наблюдается через 2-4 часа после приема внутрь однократной дозы эналаприла. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 часа, максимальное снижение АД наблюдается через 4-6 часов после приема внутрь. Продолжительность действия зависит от величины принятой дозы. При применении рекомендованных доз эналаприла антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 часов.

В клинических исследованиях у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса и отсутствием изменений или незначительными изменениями ЧСС. После приема эналаприла наблюдалось усиление почечного кровотока. При этом скорость клубочковой фильтрации не менялась. Признаков задержки натрия или жидкости при приеме эналаприла не наблюдалось. Однако у пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией ее скорость обычно увеличивалась.

Гипотензивная терапия эналаприлом ведет к значительной регрессии гипертрофии левого желудочка и сохранению его систолической функции.

Терапия эналаприлом сопровождается благоприятным воздействием на соотношение фракций липопротеинов в плазме и отсутствием влияния или благоприятным действием на сывороточную концентрацию общего холестерина.

Комбинация эналаприла и гидрохлортиазида

В клинических исследованиях было показано, что применение комбинации гидрохлортиазида и эналаприла приводит к более выраженному снижению АД в сравнении с монотерапией каждым из препаратов в отдельности и позволяет сохранять антигипертензивное действие препарата Эналаприл Н по меньшей мере в течение 24 часов. Эналаприл уменьшает потерю ионов калия, обусловленную применением гидрохлортиазида.

Фармакокинетика

Гидрохлортиазид

После приема внутрь гидрохлортиазид достаточно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Степень всасывания при приеме внутрь составляет приблизительно 80%. Одновременный прием пищи оказывает незначительное влияние на степень всасывания. ТС_{max} в плазме крови 2-5 часов после приема внутрь. Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) около 40-60%, основная часть гидрохлортиазида накапливается в эритроцитах. Гидрохлортиазид не подвергается метаболизму и почти полностью (более 95%) выводится почками в неизменном виде. T_{1/2} составляет 5-15 часов.

Особые группы пациентов

Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют, что у пациентов старше 65 лет (как здоровых, так и с артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлортиазида был снижен по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

У пациентов с нарушениями функции почек отмечается увеличение T_{1/2} гидрохлортиазида. Наличие печеночной недостаточности не оказывает значимого влияния на

фармакокинетику гидрохлортиазида. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эналаприл

Всасывание

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60%. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

После всасывания эналаприл быстро гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Время достижения максимальной концентрации (ТС_{max}) эналаприлата после приема внутрь составляет 3-4 ч. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприла в плазме крови достигается к 4-му дню приема эналаприла. Продолжительность всасывания и гидролиза эналаприла сходна для различных рекомендованных терапевтических доз.

Распределение

В диапазоне терапевтических доз связывание эналаприлата с белками плазмы крови не превышает 60%.

Метаболизм

Нет данных о других значимых путях метаболизма эналаприла, кроме гидролиза до эналаприлата.

Выведение

Выведение эналаприлата осуществляется преимущественно через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40% дозы, и неизменный эналаприл (приблизительно 20%). Кривая концентрации эналаприлата в плазме крови имеет длительную конечную фазу, по-видимому, обусловленную его связыванием с АПФ.

Период полувыведения (T_{1/2}) эналаприлата при курсовом применении эналаприла внутрь составляет 11 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Экспозиция эналаприла и эналаприлата увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 40-60 мл/мин) после приема эналаприла внутрь в дозе 5 мг 1 раз в сутки значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизменной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК

менее 30 мл/мин) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективный $T_{1/2}$ эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести увеличивался, и наступление равновесного состояния концентрации эналаприлата задерживалось. Эналаприлат может быть выведен из общего кровотока путем гемодиализа.

Комбинация эналаприла и гидрохлортиазида

Регулярный прием комбинации эналаприла и гидрохлортиазида не влияет или незначительно влияет на биодоступность каждого из компонентов препарата.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или другим производным сульфонида;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- анурия;
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, 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) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»);
- 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 и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояния после трансплантации почки, аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) или цереброваскулярные заболевания, прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и др.), немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом, или комбинация указанных осложняющих факторов; сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия, одновременное применение с АРА II, алискиреном, с препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, а также с препаратами, способными вызывать гипокалиемию, сердечными гликозидами, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли и препаратами лития, проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе, аллергические реакции на пенициллин в анамнезе, состояния сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диарее, рвоте, диализе); во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN69®); у пациентов после обширных хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), у пациентов негроидной расы. У некоторых пациентов терапия тиазидными диуретиками может привести к развитию гиперурикемии и/или обострению течения подагры. Однако эналаприл может увеличивать выведение мочевой кислоты почками и тем самым ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Эналаприл Н во время беременности противопоказано.

При диагностировании беременности прием препарата Эналаприл Н должен быть немедленно прекращен, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери.

Гидрохлоротиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в первом триместре. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. На основе фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида можно сделать вывод, что его применение во время второго и третьего триместров может привести к нарушению фетоплацентарной перфузии и вызвать у новорожденного такие эффекты, как желтуха, нарушение водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения гестационного отека, гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии, поскольку это может привести к снижению ОЦК и плацентарной перфузии без положительного терапевтического эффекта. Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения артериальной гипертензии у беременных за исключением редких случаев, когда невозможно применение другой терапии. Нет данных о возможности выведения гидрохлоротиазида из крови новорожденного.

Эналаприл

В опубликованных результатах ретроспективного эпидемиологического исследования новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности, отмечался повышенный риск развития серьезных врожденных пороков развития по сравнению с новорожденными, чьи матери не принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности. Количество случаев врожденных дефектов было низким, и результаты данного исследования повторно не были подтверждены.

Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание или гибель плода, или новорожденного при применении их беременными во время второго и третьего триместров беременности.

Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, которое проявлялось в виде артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Также сообщалось о недоношенности, задержке внутриутробного развития плода и незаращении артериального (Боталлова) протока, однако неясно, были ли эти случаи связаны с действием ингибиторов АПФ.

Возможно, развитие олигогидрамниона происходит вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких плода. Данные нежелательные эффекты по-видимому, не являются результатом внутриутробного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности.

Рутинное применение диуретиков во время беременности у здоровых женщин не

рекомендуется, поскольку подвергает мать и плод ненужной опасности, а именно развитию эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других возможных нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов.

При применении препарата во время беременности необходимо проинформировать пациентку относительно потенциального риска для плода. В тех редких случаях, когда применение препарата во время беременности считается необходимым, следует проводить периодические ультразвуковые исследования для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового исследования олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Эналаприл Н, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери. Тем не менее, и пациентка, и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода.

Если на фоне приема ингибиторов АПФ во время беременности наблюдается развитие олигогидрамниона, то, в зависимости от срока беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода. Новорожденные, чьи матери принимали препарат Эналаприл Н во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл проникает через плацентарный барьер. Он может быть частично удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа. Теоретически он также может быть удален посредством обменного переливания крови.

Период грудного вскармливания

Эналаприл и тиазидные диуретики выделяются с грудным молоком матери в следовых количествах. В случае необходимости применения препарата Эналаприл Н в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат Эналаприл Н следует принимать регулярно в одно и то же время, предпочтительно утром, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в сутки. Рекомендуемая доза – 1 таблетка в сутки, которая является максимальной суточной дозой.

В начале терапии препаратом Эналаприл Н может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, которая чаще возникает у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса (в том числе, вследствие предшествующей терапии диуретиками,

при диарее и/или рвоте), у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, тяжелой артериальной гипертензией, реноваскулярной гипертензией. За вышеуказанными пациентами необходимо осуществлять наблюдение в течение 8 часов после приема первой дозы препарата. Прием диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии препаратом Эналаприл Н.

Перед началом лечения должна быть оценена функция почек. Длительность лечения устанавливается врачом.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью с КК 30-80 мл/мин препарат должен применяться только после предварительной титрации доз эналаприла и гидрохлоротиазида в отдельности, соответственно дозам в комбинированном препарате Эналаприл Н.

У пациентов с почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин., но не менее 80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза эналаприла при применении его в монотерапии составляет от 5 до 10 мг.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Эналаприл Н противопоказано.

Применение у пациентов пожилого возраста

Клинические исследования эффективности и безопасности одновременного применения гидрохлоротиазида и эналаприла были сходными у пожилых (старше 65 лет) и более молодых пациентов с артериальной гипертензией. Не требуется подбора начальной дозы препарата Эналаприл Н для пациентов пожилого возраста.

Побочное действие

Частота развития нежелательных явлений классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия (включая апластическую и гемолитическую); редко – нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костно-мозгового кроветворения, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания;

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипокалиемия, увеличения концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гиперурикемия; *нечасто* – гипогликемия (см. раздел «Особые указания»), гипомагниемия, обострение течения подагры*; *редко* – увеличение концентрации глюкозы в крови; *очень редко* – гиперкальциемия (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы и нарушения психики: часто – головная боль, депрессия, обморок, изменение вкуса; *нечасто* – спутанность сознания, сонливость, бессонница, повышенная нервозность, парестезия, системное головокружение, снижение либидо*; *редко* – необычные сновидения, нарушения сна, парезы (по причине гипокалиемии).

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: очень часто – головокружение; *часто* – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; *нечасто* – ощущение «приливов» к коже лица, ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт**, возможно, вторичные по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. раздел «Особые указания»); *редко* – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; *часто* – одышка; *нечасто* – ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма; *редко* – легочные инфильтраты, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких), ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; *часто* – диарея, боль в области живота; *нечасто* – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, метеоризм*; *редко* – стоматит/афтозные язвы, глоссит; *очень редко* – кишечный отек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – печеночная недостаточность, некроз печени (возможно с летальным исходом), гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, холецистит (особенно у пациентов с желчнокаменной болезнью в анамнезе).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь (экзантема), реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»);

нечасто – повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция; *редко* – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, обострение течения кожной красной волчанки, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать все или некоторых из следующих симптомов: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию и лейкоцитоз. Могут также возникать кожная сыпь, фотосенсибилизация и другие кожные реакции.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – мышечные судороги**;
нечасто – судороги*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия; *редко* – олигурия, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция; *редко* – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения; *часто* – боль в груди, повышенная утомляемость; *нечасто* – лихорадка, чувство дискомфорта.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гипергликемия, увеличение концентрации сывороточного креатинина; *нечасто* – повышение концентрации мочевины в плазме крови, гипонатриемия; *редко* – повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови.

*Наблюдались только при применении дозировки гидрохлоротиазида 12,5 и 25 мг.

**Частота случаев была сравнима с частотой, наблюдавшейся в клинических исследованиях при приеме плацебо или другого препарата сравнения.

***Частые мышечные судороги наблюдались при дозировке гидрохлоротиазида 12,5 и 25 мг, нечастые мышечные судороги наблюдались при дозировке гидрохлоротиазида 6 мг.

Передозировка

Симптомы

Гидрохлоротиазид

Симптомы: наиболее частым проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение артериального давления, шок;

Со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;

Со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);

Лабораторные показатели: гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение: при передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК введением плазмозамещающих жидкостей и устранить дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации. Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Эналаприл

Симптомы: наиболее характерными симптомами передозировки являются выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 часов после приема препарата одновременно с блокадой РААС, и ступор. Концентрации эналаприлата в сыворотке крови, превышающие в 100 и 200 раз концентрации, наблюдающиеся при применении терапевтических доз, возникали после приема 300 мг и 440 мг эналаприла соответственно.

Лечение: эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел «Особые указания. Пациенты, находящиеся на гемодиализе»).

Лечение

Данных по специфической терапии передозировки препаратом Эналаприл Н нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача, терапия препаратом должна быть прекращена. Рекомендуются промывание желудка, если препарат принят недавно, а также лечение дегидратации, нарушений водно-электролитного баланса и артериальной гипотензии с помощью

стандартных мероприятий.

Рекомендуемое лечение передозировки: внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и *IC класса* (флекаинид);
- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амиодарон;
- *другие лекарственные средства* (не относящиеся к антиаритмическим), такие как:
 - *нейролептики*: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
 - *антидепрессанты*: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
 - *антибактериальные средства*: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
 - *противогрибковые средства*: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол,

- флуконазол);
- *противомалярийные средства*: (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопротозойные средства*: (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства*: (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства*: (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- *противорвотные средства*: (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта*: (цизаприд);
- *антигистаминные средства*: (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *прочие лекарственные средства*: (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия), следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов в плазме крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT
Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в плазме крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), *глюко- и минералокортикостероиды* (при системном применении), *тетракозактид* (АКТГ), *глицирризиновая кислота* (карбенексолол, препараты, содержащие корень солодки), *слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника*

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомagneмия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности (ОПН) вследствие снижения СКФ. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать концентрацию топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития ОПН, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

Эналаприл

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие добавки, калийсодержащие заменители пищевой соли

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл, может возникнуть гиперкалиемия.

Одновременное применение эналаприла и калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин) может привести к гиперкалиемии.

При одновременном применении эналаприла с диуретиками, вызывающими потерю ионов калия (тиазидные или «петлевые» диуретики), могут нивелироваться симптомы гипокалиемии. Содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы.

Предшествующая терапия высокими дозами диуретиков может привести к уменьшению ОЦК и увеличению риска развития артериальной гипотензии во время начала терапии эналаприлатом. Выраженное антигипертензивное действие можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения потребления воды или поваренной соли, а также при условии начала лечения эналаприлатом с низкой дозы.

Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении эналаприла с другими препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, такими как *триметоприм* и *ко-тримоксазол* (триметоприм + сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик (такой как амилорид). Поэтому комбинация эналаприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется.

При необходимости одновременного применения перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Препараты лития

Диуретики и ингибиторы АПФ снижают выведение лития почками и увеличивают риск развития литиевой интоксикации. Применение тиазидных диуретиков может привести к дополнительному повышению сывороточной концентрации лития и риска интоксикации литием при одновременном применении ингибиторов АПФ. Одновременное применение препарата Эналаприл Н и препаратов лития не рекомендуется. Перед применением препаратов лития необходимо ознакомиться с инструкцией по применению данных препаратов. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лития.

НПВП

НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызывать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие ОПН. Данные эффекты обычно обратимы, тем не менее, одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Перед началом терапии необходимо восполнить ОЦК. Во время лечения рекомендуется контролировать

функцию почек.

Другие гипотензивные средства

Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении эналаприла и другой гипотензивной терапии.

Одновременное применение эналаприла с *бета-адреноблокаторами, метилдопой* или *блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК)* повышало выраженность антигипертензивного эффекта.

Одновременное применение эналаприла с *альфа-, бета-адреноблокаторами* и *ганглиоблокаторами* должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Одновременное применение препарата Эналаприл Н с *нитроглицерином*, другими *нитропрепаратами* или другими *вазодилататорами* усиливает антигипертензивный эффект.

Двойная блокада РААС

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или *алискирена* (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе ОПН) по сравнению с монотерапией указанными группами препаратов. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Эналаприл Н и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ 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.

Препараты золота

Симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий ощущение «приливов» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию, наблюдался в редких случаях при одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (*натрия ауротиомалат*) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

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

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к усилению антигипертензивного эффекта (см. раздел «Особые указания»).

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

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

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (*инсулина*, гипогликемических средств для приема внутрь, в том числе *линаглиптина*, *саксаглиптина*, *ситаглиптина*) может усиливать гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Данный феномен, как правило, наиболее часто наблюдался в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

Препараты, содержащие ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)

При одновременном применении возрастает риск развития гиперкалиемии.

Иммунодепрессивные препараты, аллопуринол, прокаинамид

Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммуносупрессивную терапию, терапию аллопуринолом или прокаинамидом, или имеющих комбинацию этих осложняющих факторов, особенно если есть нарушения функции почек в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития лейкопении. При одновременном применении с аллопуринолом повышается риск развития аллергической реакции, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Циклоспорин

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличить риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется проведение мониторинга содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется проведение мониторинга содержания калия в сыворотке крови.

Эстрамустин

При одновременном применении повышается риск развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Рацекадотрил (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи)

Известно, что при применении ингибиторов АПФ повышен риск развития ангионевротического отека. Этот риск может быть повышен при одновременном применении с рацекадотрилом.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

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.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»). В начале терапии следует соблюдать осторожность.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) (глиптины) (например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин) - увеличение риска развития ангионевротического отека.

Особые указания

Препарат Эналаприл Н не следует применять для купирования гипертонического криза, также его применение не рекомендуется у пациентов с острым инфарктом миокарда в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию.

При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида. У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение ОЦК (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т. ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. 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.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипوماгнемии. Клиническое значение гипوماгнемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование СКВ, а также волчаночноподобные реакции. У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме

тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей (УФ-лучей).

НМРК

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития НМРК - базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Алкоголь

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Эналаприл

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиваться

симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, например, обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим контроль содержания электролитов в сыворотке крови.

С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам с ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение на спине и, в случае необходимости, внутривенно ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата Эналаприл Н не является противопоказанием к его дальнейшему применению. После нормализации АД и восполнения ОЦК терапия может быть возобновлена в меньших дозах, или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

Аортальный или митральный стеноз, ГОКМП

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Не следует назначать пациентам с кардиогенным шоком и гемодинамически значимой обструкцией левого желудочка.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Применение препарата Эналаприл Н не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе. Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN69®) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. У данных пациентов необходимо применять диализные мембраны другого типа или гипотензивные средства других классов.

Трансплантация почки

Нет опыта применения эналаприла у пациентов после трансплантации почки. Лечение эналаприлом пациентов после трансплантации почки не рекомендуется.

Нарушения функции печени

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. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз

в плазме крови на фоне применения ингибиторов АПФ следует отменить прием ингибитора АПФ и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Хирургические вмешательства, общая анестезия

Во время обширных 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 ОЦК.

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 вызывать 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»).

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении тяжести течения СКВ у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

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.

Пациенты, одновременно применяющие ингибитор АПФ и ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), рацекадотрил, ингибиторы ДПП-4 (глиптины), могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с нарушением или без нарушения дыхания). Следует проявлять осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и ингибиторов ДПП-4 (глиптинов) (например, вилдаглиптина) пациентам, уже принимающим ингибитор АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактикоидные 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 анафилактикоидные реакции. Развития данных реакций можно избежать, если до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза временно отменить ингибитор АПФ.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались у пациентов,

принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивалась редко. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, принимающих иммуносупрессивную терапию, терапию аллопуринолом или прокаинамидом или имеющих комбинацию этих осложняющих факторов, особенно, если есть нарушения функции почек в анамнезе. У некоторых из этих пациентов было отмечено развитие серьезных инфекционных заболеваний, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. Если эналаприл применяется у таких пациентов, рекомендуется проведение периодического контроля числа лейкоцитов в крови. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о любых признаках развития инфекции.

Гипогликемия

У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

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 его дифференциальной диагностике.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек данный эффект обычно незначительный.

Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, сахарный диабет, гипоальдостеронизм, пожилой возраст (старше 70 лет), некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли и других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) и, особенно, антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих заменителей пищевой соли, может привести к значительному увеличению сывороточного содержания калия, особенно у пациентов с нарушенной

функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью под контролем содержания калия в сыворотке крови и контролем функции почек.

Реноваскулярная гипертензия

При применении ингибиторов АПФ у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У пациентов с повышенной концентрацией креатинина в плазме крови возможно ухудшение функции почек. Таким пациентам терапию ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз под тщательным наблюдением врача, тщательно подбирать дозу препарата и контролировать функцию почек.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 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. Риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе ОПН) выше в случае двойной блокады РААС, т. е. при одновременном применении АРА II и ингибиторов АПФ, в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп в качестве монотерапии. Такая комбинация не рекомендуется.

При необходимости одновременного применения препаратов рекомендовано контролировать функцию почек (в том числе осуществлять периодический контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови).

Нарушения функции почек

Тиазидные диуретики могут быть недостаточно эффективны у пациентов с нарушением функции почек и неэффективны при КК ≤ 30 мл/мин (т. е. при умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Препарат Эналаприл Н не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (КК < 80 мл/мин) до тех пор, пока подобранные дозы эналаприла и гидрохлоротиазида, применяемые отдельно, не будут соответствовать дозам этих компонентов, содержащимся в одной таблетке комбинированного препарата.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек в анамнезе при лечении эналаприлом одновременно с диуретиком возникало обычно незначительное и транзиторное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях лечение препаратом Эналаприл Н должно быть прекращено. В дальнейшем возможно возобновление терапии в меньших дозах или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ наблюдалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Изменения обычно носили обратимый характер, показатели возвращались к исходным значениям после прекращения лечения. Данный характер изменений наиболее вероятен у пациентов с почечной недостаточностью.

Препараты лития

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

Этнические особенности

Препарат Эналаприл Н, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Эналаприл Н содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата Эналаприл Н на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами специально не изучалось, поэтому в период лечения препаратом Эналаприл Н следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения, слабости).

Форма выпуска

Таблетки 25 мг + 10 мг.

По 10, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и

фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

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

Производитель: ООО «Озон»

Россия, 445351, 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