

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению лекарственного препарата
ЭНАЛАПРИЛ**

Регистрационный номер: ЛП-003016

Торговое наименование: Эналаприл

Международное непатентованное наименование: эналаприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка 5 мг содержит:

Действующее вещество: эналаприла малеат – 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная (целлюлоза микрокристаллическая и кремния диоксид коллоидный), крахмал кукурузный прежелатинизированный, малеиновая кислота, тальк, кросповидон, глицерил дибегенат.

1 таблетка 10 мг содержит:

Действующее вещество: эналаприла малеат – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная (целлюлоза микрокристаллическая и кремния диоксид коллоидный), крахмал кукурузный прежелатинизированный, малеиновая кислота, тальк, кросповидон, глицерил дибегенат.

1 таблетка 20 мг содержит:

Действующее вещество: эналаприла малеат – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная (целлюлоза микрокристаллическая и кремния диоксид коллоидный), крахмал кукурузный прежелатинизированный, малеиновая кислота, тальк, кросповидон, глицерил дибегенат.

Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента ингибитор

Код АТХ: С09ВА02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эналаприл – гипотензивное средство, механизм действия которого связан с угнетением активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), приводящего к уменьшению образования ангиотензина II. В результате гидролиза эналаприла образуется эналаприлат, который ингибирует АПФ. Механизм действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I, снижение концентрации которого ведет к прямому уменьшению секреции альдостерона. При этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), пост- и преднагрузка на миокард. Эналаприл расширяет в большей степени артерии, чем вены, при этом не отмечается рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений. Уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез простагландинов.

Антигипертензивный эффект более выражен при высокой активности ренина, чем при нормальной или пониженной его активности. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение. Кровоток в сосудах мозга

поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении эналаприл уменьшает гипертрофию левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращает прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), замедляет развитие дилатации левого желудочка, улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Обладает некоторым диуретическим эффектом. Уменьшает внутриклубочковую гипертензию, замедляя развитие гломерулосклероза и риск возникновения хронической почечной недостаточности (ХПН).

При длительном применении у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации уменьшает симптоматику задержки жидкости и натрия в организме, а также оказывает положительное влияние на соотношение фракций липопротеинов. Кроме того, применение эналаприла характеризуется отсутствием влияния или положительным действием на концентрацию общего холестерина.

Время наступления антигипертензивного эффекта при приеме внутрь – 1 ч, достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется до 24 ч. У некоторых пациентов для достижения оптимального АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При ХСН заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении – 6 месяцев и более.

Длительность терапевтического действия носит дозозависимый характер.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь. Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60 %. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание эналаприла.

После всасывания эналаприл быстро гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается приблизительно через 4 ч после приема дозы эналаприла внутрь. Продолжительность всасывания и гидролиза эналаприла сходна для различных рекомендованных терапевтических доз. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприлата в сыворотке крови достигается к 4 дню с начала приема эналаприлата.

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 эналаприла осуществляется преимущественно через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (приблизительно 20 %).

Кривая концентрации эналаприлата в плазме крови имеет длительную конечную фазу, по-видимому, обусловленную его связыванием с АПФ. Период полувыведения эналаприлата при курсовом применении препарата внутрь составляет 11 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушенной функцией почек

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) 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 в дозе 5 мг 1 раз в сутки равновесное значение AUC эналаприлата было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизменной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК не более 30 мл/мин) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективное время полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности увеличивалось и наступление равновесного состояния концентрации эналаприлата задерживалось (см. раздел «Способ применения и дозы»). Эналаприлат может быть выведен из общего кровотока с помощью процедуры гемодиализа. Клиренс при гемодиализе составляет 62 мл/мин.

Лактация

После однократного применения внутрь эналаприла в дозе 20 мг у пациенток в послеродовом периоде средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составила 1,7 мкг/л (от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4-6 ч после приема. Средняя максимальная концентрация эналаприлата составила 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л) и наблюдалась в различное время в течение 24 ч после приема. С учетом данных о максимальных концентрациях в грудном молоке оценочное максимальное потребление эналаприла ребенком, находящимся на полном грудном вскармливании, составляет 0,16 % от дозы, рассчитанной с учетом массы тела матери.

У женщины, которая принимала эналаприл внутрь в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 11 месяцев, максимальные концентрации эналаприла в грудном молоке составили 2 мкг/л через 4 ч после приема, максимальные концентрации эналаприлата – 0,75 мкг/л приблизительно через 9 ч после приема. Средняя концентрация в грудном молоке в течение 24 ч после приема эналаприла составила 1,44 мкг/л и эналаприлата – 0,63 мкг/л.

У одной женщины, которая приняла эналаприл в дозе 5 мг однократно, и у двух женщин, которые приняли эналаприл в дозе 10 мг однократно, концентрация эналаприлата в грудном молоке была ниже определяемого уровня (менее 0,2 мкг/л) через 4 ч после приема. Концентрация эналаприла у них не определялась.

Показания к применению

- Эссенциальная гипертензия любой степени тяжести.
- Реноваскулярная гипертензия.
- Сердечная недостаточность любой степени тяжести.

У пациентов с наличием клинических проявлений сердечной недостаточности эналаприл показан для:

- повышения выживаемости пациентов;
- замедления прогрессирования сердечной недостаточности;
- снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

- Профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности.

У пациентов без клинических симптомов сердечной недостаточности с дисфункцией левого желудочка эналаприл показан для:

- замедления развития клинических проявлений сердечной недостаточности;
- снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

- Профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Эналаприл показан для:
 - уменьшения частоты развития инфаркта миокарда;
 - снижения частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эналаприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторами АПФ, ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим применением ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; реноваскулярная гипертензия; почечная недостаточность; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза); печеночная недостаточность; сахарный диабет; гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли; одновременное применение с препаратами лития; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата; гемодиализ с применением высокопроточных мембран (таких как AN69[®]); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте) и гипонатриемия; применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; применение у пациентов негроидной расы; применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение эналаприла при беременности противопоказано. При наступлении беременности прием эналаприла следует немедленно прекратить.

Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевания или гибель плода или новорожденного при применении во II и III триместрах беременности. Применение ингибитора АПФ во время этого периода сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, включая развитие артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Возможно развитие олигогидрамниона, по-видимому, вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа,

включая его лицевую часть, гипоплазии легких. При применении эналаприла необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода. Новорожденные, чьи матери принимали эналаприл, должны тщательно наблюдаться в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл, который проникает через плаценту, может быть частично удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа; теоретически он может быть удален посредством обменного переливания крови.

Также сообщалось о недоношенности, задержке внутриутробного развития плода и незаращения артериального (Боталлова) протока, однако неясно, были ли эти случаи связаны с действием ингибитора АПФ. В тех редких случаях, когда применение ингибитора АПФ во время беременности считается необходимым, следует проводить периодические ультразвуковые обследования для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового обследования олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата, если только его прием не считается жизненно необходимым для матери. Тем не менее, и пациентка, и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода. Если ингибиторы АПФ применяются во время беременности и наблюдается развитие олигогидрамниона, то в зависимости от недели беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода.

Эналаприл и эналаприлат в следовых концентрациях выделяются с грудным молоком. При необходимости применения эналаприла в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Эналаприл принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения эналаприла в дозе 2,5 мг следует назначать препараты эналаприла других производителей в лекарственной форме «таблетки 2,5 мг» или «таблетки 5 мг» с риской.

Эссенциальная гипертензия

Начальная доза составляет 10-20 мг в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии (АГ) и применяется 1 раз в сутки. При мягкой степени АГ рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. При других степенях АГ начальная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза – 1 таблетка 20 мг 1 раз в сутки. Дозировка подбирается индивидуально для каждого пациента, но максимальная доза не должна превышать 40 мг в сутки.

Реноваскулярная гипертензия

Поскольку у пациентов данной группы АД и почечная функция могут быть особенно чувствительны к ингибированию АПФ, терапию начинают с низкой начальной дозы – 5 мг и менее. Затем доза подбирается в соответствии с потребностями и состоянием пациента. Обычно эффективная доза 20 мг эналаприла 1 раз в сутки при ежедневном приеме. Следует соблюдать осторожность при применении эналаприла у пациентов, которые незадолго до этого принимали диуретики (см. ниже подраздел «Сопутствующее лечение АГ диуретиками»).

Сопутствующее лечение АГ диуретиками

После первого приема эналаприла может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов, которые принимают

диуретики. Эналаприл рекомендуется принимать с осторожностью, так как у данных пациентов может наблюдаться нарушение водно-электролитного баланса. Прием диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии эналаприлом. Если это невозможно, то начальную дозу эналаприла следует снизить (до 5 мг или менее) для определения первичного эффекта препарата на АД. Далее дозировку следует подбирать с учетом потребности и состояния пациента.

Дозировка при почечной недостаточности

Должен быть увеличен интервал между приемами эналаприла и/или уменьшена доза.

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг/день
менее 80 мл/мин, но более 30 мл/мин	5-10 мг
не более 30 мл/мин, но более 10 мл/мин	2,5-5 мг
не более 10 мл/мин	2,5 мг (в дни диализа)*

*Эналаприл подвергается диализу. Коррекция дозы в дни, когда диализ не проводится, должна осуществляться в зависимости от уровня АД.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

Начальная доза эналаприла у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью или с бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг. При этом применение препарата должно проводиться под тщательным врачебным контролем для определения первичного эффекта препарата на АД. Эналаприл может применяться для лечения сердечной недостаточности с выраженными клиническими проявлениями обычно совместно с диуретиками и, когда необходимо, с сердечными гликозидами. В случае отсутствия симптоматической артериальной гипотензии (возникшей в результате лечения эналаприлом) или после ее коррекции дозу препарата следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы 20 мг, которая применяется либо однократно, либо делится на 2 приема в зависимости от переносимости препарата пациентом. Подбор дозы может проводиться в течение 2-4 недель или в более короткие сроки, если имеются остаточные признаки и симптомы сердечной недостаточности. Такой терапевтический режим эффективно снижает показатели смертности пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью.

Как до, так и после начала лечения эналаприлом следует проводить регулярный контроль АД и функции почек (см. раздел «Особые указания»), поскольку сообщалось о развитии в результате приема препарата артериальной гипотензии с последующим (более редко) возникновением острой почечной недостаточности. У пациентов, принимающих диуретики, доза диуретиков по возможности должна быть снижена до начала лечения эналаприлом. Развитие артериальной гипотензии после приема первой дозы эналаприла не означает, что артериальная гипотензия повторно разовьется при длительном лечении, и не указывает на необходимость прекращения приема препарата. При лечении эналаприлом следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Побочные эффекты классифицированы по рекомендации ВОЗ в соответствии с частотой их возникновения: очень часто – не менее 10 %; часто – не менее 1 %, но менее 10 %; нечасто – не менее 0,1 %, но менее 1 %; редко – не менее 0,01 %, но менее 0,1 %; очень редко – менее 0,01 %, включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия (в том числе апластическая и гемолитическая); редко – нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение; часто – головная боль, депрессия; нечасто – спутанность сознания, бессонница, повышенная возбудимость, парестезия, вертиго; редко – необычные сновидения, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрения.

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

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто – выраженное снижение АД, обморок, боль в грудной клетке, нарушения ритма сердца, стенокардия, тахикардия; нечасто – ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения (возможно, обусловленные резким снижением АД у пациентов группы высокого риска); редко – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; часто – одышка; нечасто – ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/бронхиальная астма; редко – инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – диарея, боль в животе, изменение вкуса; нечасто – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, пептическая язва; редко – стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко – интестинальный ангионевротический отек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), включая печеночный некроз, холестаза (включая желтуху).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – реакции повышенной чувствительности/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь; нечасто – повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция; редко – мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, пузырьчатка, эритродермия.

Сообщалось о симптомокомплексе, который может сопровождаться некоторыми и/или всеми из перечисленных симптомов: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, повышенный титр антинуклеарных антител, повышение скорости оседания эритроцитов, эозинофилия и лейкоцитоз. Могут иметь место кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, протеинурия; редко – олигурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; нечасто – гипонатриемия, гиперурикемия; редко – повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения; часто – повышенная утомляемость; нечасто – мышечные судороги, приливы крови к лицу, общее недомогание, лихорадка.

В редких случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ (включая эналаприл) и внутривенного введения препаратов золота (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий покраснение кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о редких случаях развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нежелательные явления, которые наблюдались в период постмаркетингового применения эналаприла (причинно-следственная связь не установлена): инфекция мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, остановка сердца, фибрилляция предсердий, опоясывающий герпес, мелена, атаксия, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и инфаркт легкого, гемолитическая анемия, включая случаи гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Передозировка

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее характерные симптомы передозировки: выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 ч 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, соответственно, 300 мг и 440 мг эналаприла.

Рекомендуемое лечение передозировки: внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. Если препарат был принят недавно – провокация рвоты. Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Одновременное применение эналаприла с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]) может приводить к значительному повышению содержания калия в плазме крови. При необходимости применения эналаприла с перечисленными выше препаратами следует проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Калийнесберегающие (тиазидные и «петлевые») диуретики

Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии (за счет уменьшения ОЦК), а добавление к терапии эналаприла – к выраженному снижению АД. Чрезмерное антигипертензивное действие эналаприла может быть уменьшено либо с помощью отмены диуретика, либо за счет увеличения ОЦК или употребления поваренной соли, а также при условии снижения дозы эналаприла.

При одновременном применении эналаприла с калийнесберегающими (тиазидными или «петлевыми») диуретиками гипокалиемия, вызванная действием диуретиков, как правило, ослабляется благодаря эффекту эналаприла.

Другие гипотензивные лекарственные средства

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

При применении эналаприла одновременно с другими гипотензивными средствами, особенно с диуретиками, может наблюдаться усиление антигипертензивного действия.

Одновременное применение эналаприла с бета-адреноблокаторами, метилдопой или блокаторами «медленных» кальциевых каналов повышало выраженность антигипертензивного действия.

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

Одновременное применение эналаприла с нитроглицерином, другими нитросодержащими средствами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивное действие.

Препараты лития

Как и другие лекарственные средства, влияющие на выведение натрия, ингибиторы АПФ могут снижать выведение лития почками и приводить к усилению кардиотоксического и нейротоксического действия лития. При необходимости одновременного применения лекарственных средств, содержащих литий, и ингибиторов АПФ следует регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

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

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сутки и выше, могут снижать антигипертензивный эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие

этого антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (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 нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Не противопоказано применение эналаприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических лекарственных средств (инсулина, гипогликемических лекарственных средств для перорального применения) может усилить 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 лекарственные средства для перорального применения или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

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

Усиление антигипертензивного действия ингибиторов АПФ (дальнейшее снижение АД при одновременном применении) и увеличение риска развития ортостатической гипотензии.

Альфа- и бета-адреномиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать артериальное давление и, в случае необходимости, корректировать дозировку гипотензивных препаратов.

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Теofilлин

Эналаприл ослабляет действие лекарственных препаратов, содержащих теofilлин.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект эналаприла вследствие задержки жидкости.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повысить риск развития нейтропении/агранулоцитоза.

Препараты золота

При одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауриотиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл, описан симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «прилив» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

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

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

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

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

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

Фармакокинетические взаимодействия

Антацидные средства

Возможно уменьшение биодоступности ингибиторов АПФ.

Другие лекарственные средства

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического лекарственного взаимодействия между эналаприлом и следующими лекарственными средствами: гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксинном, тимололом, метилдопой, варфарином, индометацином, сулиндаком и циметидином.

При одновременном применении эналаприла и пропранолола снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект не является клинически значимым.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной АГ. У пациентов с АГ, принимающих эналаприл, артериальная гипотензия развивается чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой.

Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с ХСН в сочетании с хронической почечной недостаточностью или без нее. Артериальная гипотензия чаще развивается у пациентов с более тяжелой степенью СН с гипонатриемией или нарушениями функции почек, у которых применяются более высокие дозы «петлевых» диуретиков. У таких пациентов лечение эналаприлом следует начинать под врачебным контролем, который должен быть особенно тщательным при изменении дозы эналаприла и/или диуретика. Аналогичным образом следует наблюдать за пациентами с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

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

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

Аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией путей оттока крови из левого желудочка.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальная доза и/или кратность приема эналаприла должны быть снижены в зависимости от величины клиренса креатинина. В подобных случаях в течение первых нескольких недель лечения следует регулярно контролировать функцию почек (содержание креатинина и калия в крови).

У некоторых пациентов артериальная гипотензия, развивающаяся после начала лечения ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек. Описаны случаи развития олигурии, прогрессирующей азотемии и острой почечной недостаточности (в т.ч. со смертельным исходом) при применении ингибиторов АПФ, в основном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или сопутствующим заболеванием почек (включая стеноз почечной артерии). При своевременном выявлении и соответствующем лечении обусловленная применением ингибиторов АПФ острая почечная недостаточность обычно является обратимой.

У некоторых пациентов без признаков заболеваний почек до начала лечения применение эналаприла в сочетании с диуретиками вызывало повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или эналаприла. Рекомендуется провести соответствующее обследование, т.к. указанные отклонения могут быть признаком наличия у пациента ранее нераспознанного стеноза почечной артерии.

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 препаратов эналаприла у таких пациентов следует начинать с низких доз, под тщательным медицинским наблюдением и контролем функции почек.

Трансплантация почки

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

Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ в редких случаях сопровождалось развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения препарата следует прекратить прием эналаприла и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов нейтропения возникает редко.

Эналаприл следует с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, или при комбинации указанных осложняющих факторов, особенно если имеются нарушения функции почек.

У некоторых пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При применении эналаприла у пациентов с высоким риском нейтропении/агранулоцитоза рекомендуется проведение регулярного контроля количества лейкоцитов в крови. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления любых признаков инфекционного заболевания (например, лихорадки, боли в горле).

Реакции гиперчувствительности / ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Ангионевротический отек может развиваться в любое время в процессе лечения. 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.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани и языка, в очень редких случаях может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В случае развития обструкции

дыхательных путей следует немедленно назначить соответствующее лечение, включающее подкожное введение 0,3-0,5 мл 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (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 С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

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.

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

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил).

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. Следует избегать применения эналаприла у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом.

Анафилактикоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

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

Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран

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

Сахарный диабет

При применении препаратов эналаприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо регулярно

контролировать концентрацию глюкозы в крови. Пациенты, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения указанных лекарственных средств.

Кашель

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

Хирургические вмешательства / общая анестезия

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

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться на фоне терапии ингибиторами АПФ, включая эналаприл. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных средств, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (таких как гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм+сульфаметоксазол]).

Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному возрастанию содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом.

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

Гипокалиемия

При применении ингибиторов АПФ одновременно с тиазидными диуретиками не исключен риск развития гипокалиемии, поэтому в таких случаях следует проводить регулярный мониторинг содержания калия в крови во время терапии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия лекарственными средствами, влияющими на РААС.

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

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

В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение эналаприла и лекарственных средств, содержащих литий.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Применение у пожилых пациентов

Клинические исследования эффективности и безопасности эналаприла были сходными у пожилых и более молодых пациентов с АГ.

Этнические различия

Эналаприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы, по сравнению с представителями другим рас, что может объясняться более высокой распространенностью состояний с низкой активностью ренина плазмы крови у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Прекращение терапии

Внезапное прекращение приема эналаприла как правило не приводит к развитию синдрома «отмены».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении эналаприла необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью развития головокружения и сонливости.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг.

По 10 в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма», Россия

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54