

## **Состав**

*действующее вещество:* каптоприл;

1 таблетка содержит 50 мг каптоприла;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, лактоза, стеариновая кислота.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые, несколько двояковыпуклые таблетки белого цвета со скошенными краями и с насечкой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ (АПФ), монокомпонентных. Код АТХ С09А А01.

## **Фармакодинамика**

Положительные эффекты ингибиторов АПФ оказываются главным образом результатом подавления ренин-ангиотензин-плазмы. Ренин - это эндогенный фермент, который синтезируют почки и который поступает в общий кровоток, где он превращает ангиотензиноген в ангиотензин-І, относительно неактивный декапептид. Затем ангиотензин-І превращается с помощью АПФ, пептидилдипептидазы, в ангиотензин-ІІ. Ангиотензин-ІІ - это мощный вазоконстриктор, ответственный за сужения артериальных сосудов и повышение давления крови, а также за стимуляцию надпочечников производить альдостерон. Подавление АПФ приводит к снижению ангиотензина ІІ в плазме крови, что приводит к уменьшению вазопрессорной активности и к снижению выработки альдостерона. Хотя снижение последнего является небольшим, может произойти незначительное увеличение концентраций калия в сыворотке крови, параллельно с потерей натрия и жидкости. Отмена отрицательного обратного связи ангиотензина ІІ с производством ренина приводит к увеличению активности ренина в плазме крови.

Другой функцией превращающего фермента является деградация мощного вазодепрессивного кининпептидбрадикинину до неактивных метаболитов. Поэтому подавление АПФ приводит к увеличению активности циркулирующей в

общем кровообращения и локальной калликреин-кинин-системы, которая участвует в расширении периферических сосудов путем активации простагландинов системы; возможно, этот механизм вовлечен в гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ и отвечает за определенные побочные реакции.

Снижение давления крови обычно происходит максимум через 60-90 минут после приема внутрь индивидуальной дозы каптоприла. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Снижение давления крови может прогрессировать, и, чтобы достичь максимального терапевтического эффекта может потребоваться несколько недель терапии. Дополняющими друг друга являются эффекты каптоприла и тиазидных диуретиков по снижению давления крови.

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл приводит к снижению давления крови в положении лежа и стоя, без стимулирования любого компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений, без задержки воды и натрия.

В гемодинамических исследованиях каптоприл вызывает заметное снижение резистентности периферических артерий. Вообще не было никаких клинически значимых изменений в циркуляции плазмы в почках или скорости клубочковой фильтрации. У большинства пациентов антигипертензивный эффект начинался примерно через 15-30 минут после приема внутрь каптоприла; пик эффекта достигался через 60-90 минут. Максимальное снижение давления крови определенной дозы каптоприла было, как правило, заметно через 3-4 недели.

В рекомендуемой ежедневной дозе антигипертензивный эффект продолжается даже в течение длительного лечения. Временный отказ от приема каптоприла не вызывает какого-либо быстрого чрезмерного повышения давления крови (восстановление симптомов). Лечение гипертензии каптоприлом также приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка.

Гемодинамические исследования с участием пациентов с *сердечной недостаточностью* показали, что каптоприл вызвал снижение резистентности периферической системы и увеличение объема вен. Результатом этого было снижение пре нагрузки и пост нагрузки сердца (снижение давления наполнения желудочков). Дополнительно, повышение сердечного выброса, рабочего индекса и способности к нагрузке наблюдалось в течение лечения каптоприлом. В большом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с *дисфункцией левого желудочка* (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ) после инфаркта миокарда было продемонстрировано, что каптоприл (начало приема которого выпадает на 3-16-й день после инфаркта) продлевал время выживания и снижал сердечно-сосудистую летальность. Последнее проявлялось в задержке развития симптоматической сердечной недостаточности и в

уменьшении необходимости госпитализации из-за сердечной недостаточности по сравнению с приемом плацебо. Также происходило снижение появления повторного инфаркта и процедур по замене кровеносных сосудов сердца и/или необходимости приема дополнительного лекарственного средства с диуретиками и/или наперстянки или повышение их дозы по сравнению с приемом плацебо.

Ретроспективный анализ показал, что каптоприл снижает рецидивы инфаркта и методы реваскуляризации (ни одно не было целевым критерием исследования).

Плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов с инфарктом миокарда показало, что каптоприл (который вводился в течение 24 часов после явления и в течение 1 месяца) значительно уменьшил общую летальность через 5 недель по сравнению с плацебо. Положительный эффект каптоприла на общую летальность все еще был заметен через 1 год. Не было обнаружено ни одного указания на негативный эффект в отношении ранней летальности в первый день лечения.

Кардиопротекторные эффекты каптоприла наблюдаются независимо от возраста или пола пациента, локализации инфаркта и сопутствующих препаратов с доказанной эффективностью в течение периода после инфаркта (тромболитические препараты, бета-блокаторы и ацетилсалициловая кислота).

#### *Диабетическая нефропатия I типа*

В плацебо-контролируемом многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании с участием инсулин-зависимых пациентов с сахарным диабетом (I типа) с протеинурией, с или без артериальной гипертензии (разрешалось одновременное введение других антигипертензивных препаратов для контроля давления крови) каптоприл значительно сократил (на 51%) время к удвоению первоначальной концентрации креатинина по сравнению с плацебо; частота появления терминального поражения почек (диализ, трансплантация) или летальному исходу также была значительно меньше при приеме каптоприла, чем при приеме плацебо (51%). У больных сахарным диабетом и микроальбуминурией, лечение каптоприлом уменьшает выделение альбумина в течение 2 лет.

Влияние лечения каптоприлом на сохранение функции почек является положительным в результате снижения давления крови.

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (глобальное исследование конечной точки приложении тельмизартана отдельно непрерывно и в сочетании с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (ветераны с нефропатией при сахарном диабете)) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецептора ангиотензина II. Исследование

ONTARGET проводили у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными болезнями в анамнезе, или с заболеваниями сахарным диабетом II типа, сопровождавшийся признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводили у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией. Эти исследования показали отсутствие значимого влияния на функции почек и/или сердечно-сосудистые заболевания и летальность, в то время как наблюдалось повышение риска возникновения гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом подобных фармакодинамических свойств эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецептора ангиотензина II. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией. Исследование ALTITUDE (конечная точка исследования алискиреном у пациентов с сахарным диабетом II типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями почек) проводили для проверки пользы от добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом II типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, или и тем, и другим. Исследование прекратили досрочно в связи с повышенным риском возникновения побочных реакций. Летальные случаи в результате сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта были частыми в группе алискиреном, чем в группе плацебо, а по побочных реакций и серьезных побочных реакций (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) сообщалось чаще в группе алискиреном, чем в группе плацебо.

## **Фармакокинетика**

Каптоприл является перорально активным препаратом, который не требует биотрансформации для активности. Средняя минимальная абсорбция составляет примерно 75%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 60-90 минут. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте снижает абсорбцию примерно на 30-40%. Примерно 25-30% препарата, циркулирующего в общем кровообращении, связывается с белками плазмы.

Воображаемый период полувыведения неизмененного каптоприла из крови составляет примерно 2 часа. Более 95% дозы всосалась, выводится с мочой в течение 24 часов; 40-50% - это неизмененный препарат, остальное - это неактивные дисульфидные метаболиты (дисульфид каптоприла и дисульфид цистеина каптоприла). Нарушение функции почек могло бы привести к накоплению препарата. Поэтому для пациентов с нарушением функции почек дозу следует уменьшить и/или следует удлинить интервалы между приемами

дозы (см. Раздел «Способ применения»).

Исследования на животных показывают, что каптоприл не проникает в значительной степени из-за гематоэнцефалический барьер.

*Период кормления грудью.* В докладе о 12 женщин, принимавших перорально каптоприл 100 мг 3 раза в сутки ежедневно, средний пиковый уровень в грудном молоке составил 4,7 мкг/л и имел место через 3,8 часа после приема. На основе этих данных максимальное ежедневная дозировка, которое бы получали младенцы, составляет менее 0,002% ежедневного дозирования матери.

Каптоприл можно вывести из общего кровообращения с помощью гемодиализа и перитонеального диализа. Клиренс путем гемодиализа составляет 4,8 л/ч - 7,2 л/ч, в зависимости от примененных фильтров. В течение 4-часового гемодиализа 30-40% каптоприла выводятся из крови, в то время как клиренс метаболитов несколько менее эффективным.

Дисульфидные метаболиты каптоприла выводятся медленнее через почки, чем каптоприл. Поскольку дисульфидные метаболиты в организме снова превращаются в каптоприл, то накопления каптоприла можно ожидать у пациентов с *почечной недостаточностью*. Накопление метаболитов каптоприла у пациентов с почечной недостаточностью вызывает сильный фармакодинамический и пролонгированное действие. Поэтому у таких пациентов дозы каптоприла следует корректировать в соответствии с настоящим уровнем функции почек.

У пациентов с *нарушением функции печени* ренин-ангиотензин система функционирует нормально. Поскольку каптоприл - это препарат, а не пролекарства, его эффект является сравнительным к эффекту, который наблюдался у пациентов с гипертензией без нарушений функции печени.

У пациентов с сердечной недостаточностью выведение каптоприла замедляется. Поэтому пациентам с сердечной недостаточностью следует лечить меньшей начальной дозой каптоприла и дозы следует корректировать в соответствии с достигнутым терапевтического эффекта.

Фармакокинетика каптоприла у здоровых добровольцев *пожилого возраста* является такой же, что наблюдается у младших по возрасту здоровых добровольцев. Поэтому пациентам пожилого возраста с АГ и нормальной функцией почек можно вводить обычные ежедневные дозы каптоприла.

## **Показания**

- Артериальная гипертензия;

- сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность со сниженной систолической функцией желудочков (в комбинации с диуретиками, если назначено с наперстянки и бета-блокаторами);
- инфаркт миокарда;
- кратковременное (4 недели) лечения любого клинически стабильного пациента в течение первых 24 часов после инфаркта;
- долговременная профилактика симптоматической сердечной недостаточности у клинически стабильных пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 40\%$ );
- диабетическая нефропатия I типа;
- макропротеинурична диабетическая нефропатия у пациентов, больных сахарным диабетом I типа.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к каптоприла, к любой из вспомогательных веществ этого лекарственного средства или другим ингибиторам АПФ;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека во время лечения другими ингибиторами АПФ;
- врожденный/идиопатический ангионевротический отек. Двусторонний стеноз артерий почек, который влияет на гемодинамику, или стеноз артерии одной почки, который является существенным для гемодинамики
- порфирия;
- беременность или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение каптоприла с препаратами, содержащими алискирен, пациентам, больным сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Калийсберегающими диуретики или пищевые добавки с калием:* ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, вызванную приемом диуретиков.

Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители солей, содержащих калий, может привести к гиперкалиемии. При назначении сопутствующего приема через явную гипокалиемии их следует употреблять с большой осторожностью и часто

проверять концентрации калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

*Диуретики (тиазид или петлевые диуретики):* предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска значительной гипотонии (см. Раздел «Особенности применения»). Гипотонический эффект можно уменьшить путем прекращения приема диуретика, увеличение потребления соли и жидкости или начать терапию с низкой дозы каптоприла. Однако в специальных исследованиях взаимодействия с гидрохлоротиазидом или фуросемид не было обнаружено ни одной клинически значимого взаимодействия.

*Другие антигипертензивные препараты:* как правило, каптоприл безопасно сопутствующее можно принимать с другими антигипертензивными препаратами (например, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия). Сопутствующий прием препаратов может повысить гипотензивные эффекты каптоприла. Следует с осторожностью проводить лечение с нитроглицерином, другими нитратами или другими сосудосуживающими препаратами.

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецептора или алискиреном связана с высокой частотой проявлений побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижением функции почек (включая ОПН) по сравнению с отдельным применением препаратов, действующих на РААС.

*Лечение острого инфаркта миокарда:* Каптоприл можно попутно принимать вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-блокаторами и/или нитратами.

*Литий:* параллельное использование ингибиторов АПФ и лития может повлечь временное повышение уровня лития в сыворотке крови и интоксикацию литием. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием каптоприла с литием. Если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

*Трициклические антидепрессанты/нейролептики:* одновременный прием определенных трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению давления

крови (см. Раздел «Особенности применения»). Может иметь место постуральная гипотензия.

*Аллопуринол, прокаинамид, цитостатические или иммуносупрессивные препараты:* одновременное введение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении, особенно когда последние применяются в дозах, превышающих рекомендуемые на данный момент.

*Нестероидные противовоспалительные средства:* описано, что ингибиторы АПФ и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) осуществляют дополнительный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови, что может привести к нарушению функции почек. Обычно этот эффект является обратимым. Редко может иметь место острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, например, пациенты пожилого возраста обезвоженные пациенты. Хроническое введение НПВП может уменьшить антигипертензивный эффект ингибитора АПФ.

*Симпатомиметики:* могут уменьшить антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, поэтому пациентов следует тщательно наблюдать.

*Противодиабетические препараты:* фармакологические исследования указывают на то, что одновременный прием ингибиторов АПФ, включая каптоприл, может усилить эффекты инсулина и пероральных противодиабетических препаратов (сульфонилмочевины) по снижению уровня глюкозы в крови у пациентов, больных сахарным диабетом. При появлении такой очень жидкой взаимодействия может возникнуть необходимость в снижении дозы противодиабетических препаратов во время параллельного лечения ингибиторами АПФ.

*Клинический химический анализ:* Каптоприл может привести к ложноположительный результат анализа мочи на ацетон.

## **Особенности применения**

*Двойная блокада РААС:* очевидно, что комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецептора или алискиреном повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и приводит к снижению функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецептора или алискиреном не рекомендуется.

Если терапия двойной блокадой безусловно необходима, ее следует проводить под наблюдением врача с частыми проверками функции почек, электролитов и артериального давления.

Нельзя одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензин II рецепторов у пациентов с диабетической нефропатией.

*Артериальная гипотензия:* появление симптоматической гипотензии более вероятно у пациентов с гипертонией, в которых был уменьшен объем крови и/или пониженное содержание натрия, например, через терапию диуретиками, ограничение употребления поваренной соли, из-за диареи, рвоты или гемодиализ. Перед введением ингибитора АПФ следует скорректировать объем крови и/или уровни натрия, а также рассмотреть вариант приема меньшей начальной дозы.

Симптоматическая гипотензия может иметь место у пациентов с сердечной недостаточностью и при применении ингибиторов АПФ, рекомендуется меньше начальная доза. Для пациентов с сердечной недостаточностью следует с осторожностью проводить повышение дозы каптоприла или диуретика.

Как и с любым антигипертензивным препаратом, чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической сердечно-сосудистой или цереброваскулярной болезнью может повысить риск инфаркта миокарда или инсульта. Если развивается гипотензия, пациента нужно положить на спину. В случае необходимости - увеличить объем плазмы с помощью применения 0,9% раствора натрия хлорида.

*Реноваскулярная гипертензия:* существует повышенный риск возникновения гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии одной почки, функционирует, принимающих ингибиторы АПФ. Может иметь место потеря функционирования почки с очень незначительными изменениями креатинина в сыворотке крови. Таким пациентам лечение следует начинать под контролем врача с малых доз во время лечения необходимо осторожное титрование и мониторинг функции почек.

*Нарушение функции почек:* пациенты с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $\leq 40$  мл/мин) требуют корректировки дозы в соответствии с КК (см. Раздел «Способ применения»), а затем в соответствии с реакцией пациента в ответ на лечение. У таких пациентов регулярно следует контролировать уровень креатинина и калия в сыворотке крови, что является частью стандартной медицинской практики.

*Ангионевротический отек:* в редких случаях при лечении ингибиторами АПФ, в частности в течение первых недель лечения, появляется ангионевротический отек конечностей, лица, губ, слизистых мембран, языка, голосовой щели и/или гортани. Однако в редких случаях тяжелый ангионевротический отек может развиваться после длительного лечения ингибитором АПФ. В таких случаях следует прекратить лечение. Ангионевротический отек языка, голосовой щели и/или гортани может быть летальным. Следует немедленно начать неотложную терапию. Пациента следует госпитализировать и наблюдать за ним в течение не менее 12-24 часов до полного исчезновения симптомов.

*Кашель:* о кашле сообщалось во время лечения ингибиторами АПФ. Кашель характеризуется как непрерывный, сухой, непродуктивный, что прекращается после отмены терапии.

*Печеночная недостаточность:* ингибиторы АПФ в редких случаях ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до внезапного некротического гепатита и иногда приводит к летальному исходу. Механизм этого синдрома непонятно. Если во время лечения ингибиторами АПФ возникает желтуха или заметное повышение ферментов печени, лечение следует немедленно прекратить, за пациентом необходимо тщательно наблюдать.

*Гиперкалиемия:* во время лечения ингибиторами АПФ, включая каптоприл, у некоторых пациентов могут увеличиться уровень калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, у тех, кто попутно принимает калийсберегающие диуретики, добавки с калием или заменители солей, содержащих калий или другие препараты, которые могут вызвать гиперкалиемии (например, гепарин). Если одновременный прием этих препаратов считается необходимым, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови.

*Литий:* комбинация лития и каптоприла не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Стеноз аорты или митрального клапана сердца/гипертрофическая кардиомиопатия:* ингибиторы АПФ следует вводить очень осторожно пациентам с обструкцией выводного тракта левого желудочка и обструкцией выводного тракта, и избегать в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

*Нейтропения/агранулоцитоз:* были сообщения о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая каптоприл. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложнений нейтропения возникает редко. Каптоприл следует применять очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов (например, системная красная волчанка, склеродермия), с антидепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом или при комбинации этих факторов, особенно если уже присутствует нарушение функции почек. В некоторых из этих пациентов может развиться серьезная инфекция, которая иногда не реагирует на интенсивную терапию антибиотиками.

Если таким пациентам применять каптоприл, рекомендуется проводить анализ количества лейкоцитов в крови и делать развернутую формулу крови до лечения, через каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии каптоприлом и периодически после этого. Для пациентов следует провести инструктаж о немедленном сообщении ими о любых признаках инфекции (например, воспаление горла, лихорадка), тогда следует сделать развернутую формулу лейкоцитов крови. Каптоприл и другой сопутствующий препарат (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») следует отменить, если обнаружена или подозревается нейтропения (уровень нейтрофилов менее 1000/мм<sup>3</sup>).

У большинства пациентов количество нейтрофилов быстро возвращается к норме после прекращения приема каптоприла.

*Протеинурия:* протеинурия может иметь место у пациентов с существующим нарушением функции почек или при приеме относительно высоких доз ингибиторов АПФ.

Общий белок в моче более 1 г в сутки наблюдался примерно в 0,7% пациентов, принимавших каптоприл. Большинство пациентов были доказательства предыдущей болезни почек или принимали относительно высокие дозы каптоприла (более 150 мг/сут) или оба эти фактора имели место. Нефротический синдром имел место примерно в одной пятой части пациентов с протеинурией. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в течение 6 месяцев независимо от продолжения приема каптоприла. У пациентов с протеинурией редко меняются такие параметры функций почек как азот мочевины крови и креатинин.

Для пациентов с перенесенной болезнью почек следует проводить анализ белка в моче (полосковых анализ первой утренней порции мочи) до начала лечения и периодически после него.

*Псевдоанафилактические реакции в течение десенсибилизации:* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ в течение десенсибилизации к яду перепончатокрылых насекомых, в редких случаях могут возникнуть реакции, похожие на аллергические (псевдоанафилактические), представляющих угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временной приостановки терапии ингибиторами АПФ перед каждой десенсибилизацией, но они возвращаются после случайной стимуляции антигенами. Поэтому следует с осторожностью проводить терапию ингибиторами АПФ пациентам, которые проходят такие процедуры десенсибилизации.

*Анафлактоидные реакции в течение диализа с применением мембран с высокой проницаемостью/афереза липопротеидов:* были сообщения о псевдоанафилактические реакции у пациентов, которые проходят сеансы гемодиализа с применением мембран с высокой проницаемостью или аферез липопротеидов низкой плотности с декстрин сульфатом. Для таких пациентов следует принять решение о применении другого типа диализа, мембраны или иного класса препаратов.

*Хирургические операции/анестезия:* артериальная гипотензия может иметь место у пациентов, которым проводят серьезные хирургические операции или анестезии препаратами, которые, как известно, вызывают снижение давления крови. Если имеет место артериальная гипотензия, ее следует исправить с помощью увеличения объема крови.

*Пациенты с сахарным диабетом:* у пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, следует тщательно контролировать уровень гликемии в крови в течение первых нескольких месяцев сопутствующего лечения ингибиторами АПФ.

*Этнические особенности:* как и все ингибиторы АПФ, каптоприл менее эффективным антигипертензивным препаратом у чернокожих пациентов, чем в нечорнокожих пациентов, возможно, из-за большей распространенности состояний низкого ренина среди чернокожей популяции, которая страдает гипертонией.

*Беременность:*

Ингибиторы АПФ противопоказано принимать беременным или женщинам, планирующим беременность (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью»).

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и осуществлении потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций из-за возможности их снижения, особенно в начале терапии или когда применение меняется, а также при применении в комбинации с алкоголем, однако эти эффекты зависят от индивидуальной чувствительности пациента.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

Эпидемиологические заключения относительно риска тератогенности под влиянием ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не однозначны. Нельзя исключать небольшого повышения риска. Если продолжения терапии ингибиторами АПФ нельзя считать необходимым, то пациентов, которые планируют беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности может привести к фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамниоз, ретардация окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечную недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если применение ингибитора АПФ произошло во втором триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно контролировать на предмет артериальной гипотензии (также см. Раздел «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Период кормления грудью*

Каптоприл противопоказан в период кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Дозировка следует корректировать в зависимости от характера заболевания пациента (см. Раздел «Особенности применения») и реакции артериального давления в ответ на лечение. Рекомендуемая максимальная ежедневная доза составляет 150 мг.

### *Артериальная гипертензия*

Рекомендованная начальная доза составляет 25-50 мг ежедневно, в 2 приема в сутки. Титрования дозы можно проводить в зависимости от достигнутого снижения артериального давления через 2-4 недели лечения до 100-150 мг/сут, в 2 приема. Каптоприл можно применять отдельно или с другими антигипертензивными препаратами, особенно с тиазидными диуретиками. Режим дозирования 1 раз в сутки можно применять, когда добавляется такой сопутствующий антигипертензивный препарат как тиазидный диуретик.

Пациентам с очень активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (гиповолемией, реноваскулярной гипертензией, сердечной недостаточностью) желателно начинать с однократной дозы 6,25 мг или 12,5 мг. Начало такого лечения желателно проводить под тщательным медицинским контролем. После начала лечения Каптоприл следует принимать 2 раза в сутки. Дозировку можно постепенно увеличить до 50 мг в сутки в один или 2 приема и, при необходимости, до 100 мг в сутки в один или два приема.

### *Инфаркт миокарда*

- Кратковременное лечение: лечение каптоприлом следует начинать в стационаре как можно раньше после появления проявлений и/или симптомов у пациентов со стабильной гемодинамикой. Следует ввести пробную дозу 6,25 мг, затем через 2 часа следует ввести дозу 12,5 мг и через 12 часов ввести дозу 25 мг. Со следующего дня Каптоприл следует вводить в дозе 100 мг/сут в 2 приема в течение 4 недель при отсутствии побочных гемодинамических реакций. В конце 4-недельного лечения следует сделать повторную оценку состояния пациента для принятия решения по лечению на этапе после перенесенного инфаркта миокарда.

- Непрерывное лечение: если прием каптоприла не начато в течение первых 24 часов стадии острого инфаркта миокарда, рекомендуется начинать лечение в период между третьим и шестнадцатым днями после инфаркта с момента, когда обеспечены необходимые условия лечения (стабильная гемодинамика и лечения любой остаточной ишемии). Лечение следует начинать в больнице под строгим контролем (в частности артериального давления) до момента достижения дозы 75 мг в сутки. Начальная доза должна быть низкой (см. Раздел «Особенности применения»), в частности, если у пациента нормальное или низкое давление

крови в начале терапии. Лечение следует начинать с дозы 6,25 мг, затем идет доза 12,5 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней, затем доза 25 мг 3 раза в сутки при отсутствии побочных гемодинамических реакций. Рекомендуемая доза для эффективного кардиозащитного длительного лечения составляет 75-150 мг ежедневно за 2 или 3 приема. В случае симптоматической гипотензии, как и при сердечной недостаточности, дозировка диуретиков и/или других сопутствующих сосудорасширяющих препаратов можно уменьшить с целью достижения стабильной дозы каптоприла. При необходимости дозу каптоприла следует корректировать в соответствии с клиническими реакциями пациента. Каптоприл можно применять в комбинации с другими видами лечения инфаркта миокарда, например, с тромболитическими препаратами, бета-блокаторами и ацетилсалициловой кислотой.

### *Сердечная недостаточность*

Лечение сердечной недостаточности каптоприлом следует начинать под тщательным медицинским наблюдением. Начальная доза составляет 6,25-12,5 мг каптоприла в 2-3 приема в сутки. Титрование до поддерживающей дозы (75-150 мг в сутки) следует осуществлять на основе реакции пациента в ответ на лечение, клинического статуса и переносимости, до максимум 150 мг в сутки в 2 приема. Дозу следует увеличивать постепенно, с интервалами по меньшей мере в 2 недели, с целью оценки реакции пациента в ответ на лечение.

*Диабетическая нефропатия I типа:* для пациентов с диабетической нефропатией I типа рекомендуемая ежедневная доза каптоприла составляет 75-100 мг в 2 приема. Если желательное дополнительное снижение АД, можно добавить другие антигипертензивные препараты.

*Нарушение функции почек:* поскольку каптоприл выводится главным образом через почки, то дозу следует уменьшить или увеличить интервал между приемами пациентов с нарушением функции почек. При необходимости сопутствующей терапии диуретиком для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек лучше вводить петлевой диуретик (например, фуросемид), чем тиазидный диуретик.

Для пациентов с нарушением функции почек можно рекомендовать следующие ежедневные дозы во избежание накопления каптоприла в организме.

<b>Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</b>	<b>Ежедневная начальная доза (мг)</b>	<b>Ежедневная максимальная доза (мг)</b>
---	---	--

> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

*Пациенты пожилого возраста:* как и с другими антигипертензивными средствами, лечение следует начинать с меньшей начальной дозы (6,25 мг) для пациентов пожилого возраста, у которых может быть снижена функция почек и могут быть нарушения со стороны других органов (см. Выше и раздел «Особенности применения»).

Дозу титровать в зависимости от реакции артериального давления на препарат. Следует принимать такую минимальную дозу, которая может адекватно контролировать давление.

*Дети и подростки:* эффективность и безопасность каптоприла изучены недостаточно. Применение каптоприла детям следует начинать под тщательным медицинским контролем. Начальная доза каптоприла составляет 0,3 мг/кг массы тела. Для пациентов, которые требуют особой осторожности (дети с нарушением функции почек, недоношенные младенцы, новорожденные и младенцы, поскольку функции их почек отличаются от функций почек у старших детей и взрослых), начальная доза должна составлять лишь 0,15 мг каптоприла/кг. Как правило, каптоприл следует вводить детям 3 раза в сутки, но дозу и интервал между дозами необходимо устанавливать индивидуально в зависимости от реакции пациента в ответ на лечение.

### Способ применения

Каптоприл можно принимать до, во время и после приема пищи.

Следует принимать препарат регулярно в одно и то же время в течение каждого дня. Если прием таблетки пропущен, ее следует принять как можно раньше; однако, если осталось всего несколько часов до приема следующей дозы, следующую дозу следует принять по расписанию и пропустить прием пропущенной дозы. Не следует принимать две дозы каптоприла одновременно.

### **Дети**

Эффективность и безопасность по применению каптоприла детям изучены недостаточно. Применение каптоприла детям следует начинать под тщательным медицинским контролем.

### **Передозировка**

Симптомами передозировки являются тяжелая артериальная гипотензия, шок, ступор, брадикардия, электролитный дисбаланс и почечная недостаточность.

Если отравление произошло недавно, следует принять меры для предупреждения абсорбции (например, промывание желудка, введение абсорбентов и натрия сульфата в течение 30 минут после применения) и ускорения вывода. При появлении признаков гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и немедленно провести коррекцию объема плазмы и солевого баланса. Следует рассмотреть вариант лечения ангиотензина-II. Брадикардии или чрезмерные вагальных реакции следует лечить путем введения атропина. Следует рассмотреть вариант применения кардиостимулятора. Эффективный гемодиализ.

### **Побочные реакции**

Побочные реакции указанные по частоте возникновения: часто ( $> 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $> 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), и очень редко ( $<1/10000$ ).

#### *Со стороны системы крови и лимфатической системы*

Очень редко - нейтропения/агранулоцитоз, панцитопения (в частности у пациентов с нарушением функции почек), анемия (включая апластической или гемолитической), тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия.

#### *Со стороны иммунной системы*

Очень редко - аутоиммунные заболевания и/или положительные антинуклеарные антитела.

#### *Нарушение метаболизма и пищеварения*

Редко - анорексия;

Очень редко - гиперкалиемия, ацидоз, гипогликемия.

#### *Психические расстройства*

Часто - расстройства сна;

Очень редко - спутанность сознания, депрессия.

#### *Со стороны нервной системы*

Часто - вкусовые нарушения, головокружение

Редко - сонливость, головная боль и парестезии;

Очень редко - цереброваскулярные явления, атаксия, включая инсульт и потерю сознания.

*Со стороны органов зрения*

Очень редко - затуманивание зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Нечасто - тахикардия, тахиаритмия, стенокардия, тахикардия;

Очень редко - остановка сердца, кардиогенный шок.

*Со стороны сосудистой системы*

Нечасто - артериальная гипотензия, синдром Рейно, приливы, бледность лица.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения

Часто - сухой, раздражающий (непродуктивный) кашель и одышка сухой кашель обычно проходит через несколько недель после прекращения лечения каптоприлом;

Очень редко - бронхоспазм, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто - тошнота, рвота, раздражение желудка, боль в животе, диарея, запор, сухость во рту;

Редко - стоматит/появление афтозных язв;

Очень редко - глоссит, язва, панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей*

Очень редко - нарушение функции печени; холестаза, включая желтуху; гепатит, включая некроз повышенный уровень ферментов печени и повышенные уровни билирубина. Нарушение функции печени обычно проходят после прекращения лечения каптоприлом.

*Со стороны кожи и подкожных тканей*

Часто - зуд с/без сыпь, зуд и алопеция

Нечасто - ангионевротический отек (см. Раздел «Особенности применения»);

Очень редко - крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фоточувствительная эритродермия, пемфигоидные реакции и эксфолиативный дерматит.

*Со стороны костно-мышечного аппарата и соединительной ткани*

Очень редко - миалгия, артралгия.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей*

Редко - нарушение функции почек, включая почечную недостаточность, полиурией, олигурию и частое мочеиспускание

Очень редко - нефротический синдром.

*Со стороны половой системы и молочных желез*

Очень редко - импотенция, гинекомастия.

*Общие нарушения*

Нечасто - боль в груди, повышенная утомляемость, слабость,

Очень редко - лихорадка.

*По лабораторным показателям*

Очень редко - протеинурия, эозинофилия, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышенный уровень мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, снижение уровня гемоглобина в крови, снижение уровня гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения, повышенный титр антинуклеарных антител, повышение уровня оседания эритроцитов.

Ангионевротический отек лица, век, языка, периферические отеки случались примерно у одного на 1000 пациентов.

Интерстициальный ангионевротического отека был заявлен у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ.

### **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для защиты от действия света и влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).