

## **Состав**

*действующее вещество:* лизиноприл;

1 таблетка содержит лизиноприла (в пересчете на 100 % безводный лизиноприл) – 5,0 мг, что соответствует лизиноприлу дигидрату – 5,44 мг;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

Липрил в дозировке 5 мг в 1 таблетке – таблетки белого цвета, круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Лизиноприл. Код АТХ С09А А03.

## **Фармакодинамика**

Лизиноприл является ингибитором пептидилдипептидазы. Лизиноприл ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который является катализатором преобразования ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид, ангиотензин II. Также ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Угнетение АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что приводит к снижению активности вазопрессоров и секреции альдостерона, а также может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Поскольку механизм действия при гипертензии осуществляется с помощью угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже у гипертензивных пациентов с низким уровнем ренина. АПФ идентичный киназе II, энзиму, который расщепляет брадикинин. Роль повышенного уровня брадикинина (который имеет выраженные вазодилатирующие свойства) в ходе лечения лизиноприлом полностью не выяснена и требует последующего изучения.

## **Фармакокинетика**

Лизиноприл – это перорально активный ингибитор АПФ, который не содержит сульфгидрила.

### *Абсорбция*

После перорального приема лизиноприла максимальная его концентрация в сыворотке крови достигается в течение 7 часов. У пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдается тенденция к незначительному увеличению времени, необходимого для достижения максимальной концентрации в сыворотке крови. Среднее значение абсорбции лизиноприла составляет приблизительно 25 % и варьирует у отдельных пациентов в зависимости от величины принятой дозы (5-80 мг) в диапазоне от 6 до 60 %. Эти данные базируются на количестве препарата, определенного в моче. У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность снижается приблизительно на 16 %. Наличие еды в желудочно-кишечном тракте не влияет на абсорбцию лизиноприла.

### *Распределение*

Лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови, кроме АПФ, который циркулирует в крови. Исследования на крысах указывают на то, что лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

### *Выведение*

Лизиноприл не метаболизируется и полностью выводится с мочой в неизмененном виде. При многократном приеме эффективный кумулятивный полупериод лизиноприла составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет пролонгированную терминальную фазу, которая не влияет на аккумуляцию препарата. Эта заключительная фаза, вероятно, свидетельствует об интенсивном связывании с АПФ и не пропорциональна дозе.

## Фармакокинетика у особых групп пациентов

### *Нарушение функции печени*

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла (приблизительно на 30 %), а также к увеличению экспозиции (приблизительно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами в результате снижения клиренса.

## *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек снижает элиминацию лизиноприла, который выводится почками, но такое снижение является клинически важным лишь тогда, когда скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. При легком и умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение AUC увеличилось только на 13 %, тогда как при тяжелом нарушении почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдалось увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Лизиноприл может быть выведен с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме снижались в среднем на 60 % с диализным клиренсом 40-55 мл/мин.

## *Сердечная недостаточность*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют большую экспозицию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение значения AUC в среднем составляет 125 %), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенному в моче, имеющееся уменьшение абсорбции составляет приблизительно 16 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

## *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста концентрации лизиноприла в плазме крови и значения площади под кривой «концентрация в плазме – время» выше (увеличение составляет приблизительно 60 %) по сравнению с пациентами младшего возраста.

## **Показания**

- Эссенциальная гипертензия
- сердечная недостаточность (симптоматическое лечение);
- острый инфаркт миокарда (кратковременное лечение (6 недель) пациентов со стабильными показателями гемодинамики не позднее чем через 24 часа после острого инфаркта миокарда);
- лечение начальной нефропатии у пациентов с сахарным диабетом II типа с артериальной гипертензией.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу, к другим компонентам препарата или к другим ингибиторам АПФ;

- ангионевротический отек в анамнезе после применения ингибиторов АПФ;
- идиопатический или наследственный ангионевротический отек;
- двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки;
- состояние после трансплантации почки;
- митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия с выраженными гемодинамическими нарушениями;
- острый инфаркт миокарда с нестабильной гемодинамикой;
- кардиогенный шок;
- применение высокопропускных мембран из полиакрилнитрилнатрия-2-метилаллилсульфоната (например AN 69) при диализе;
- применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- уровень креатинина в сыворотке крови > 220 мкмоль/л;
- первичный гиперальдостеронизм;
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

*Другие антигипертензивные препараты:* может усиливаться гипотензивное действие лизиноприла. Применение с нитроглицерином и другими органическими нитратами или вазодилататорами может еще больше снизить артериальное давление. Ганглиоблокаторы или блокаторы адренергических нейронов могут быть применены в сочетании с лизиноприлом только под строгим контролем.

Сочетание лизиноприла с алискиренсодержащими препаратами следует избегать.

Двойная блокада РААС с помощью комбинированного применения ингибиторов АПФ (в т.ч. лизиноприла), БРА или алискирена связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, снижение почечной функции (в т.ч. острой почечной недостаточности) по сравнению с применением одного РААС-блокирующего препарата (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Диуретики: отмечается суммация антигипертензивного эффекта. У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно у тех, кому диуретики были назначены недавно, применение лизиноприла иногда может вызвать чрезмерное

снижение артериального давления. Риск симптоматической артериальной гипотензии можно минимизировать, если отменить диуретик перед началом лечения лизиноприлом.

*Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или калийсодержащие заменители пищевой соли:* хотя при клинических исследованиях ингибиторов АПФ уровень калия в сыворотке крови обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов развивалась гиперкалиемия.

Риск гиперкалиемии связывают с такими факторами как почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей.

Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Во время применения лизиноприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, спровоцированная их приемом, может быть ослаблена.

*Циклоспорин, гепарин, триметоприм/ко-тримоксазол, ловастатин:* повышается риск развития гиперкалиемии при комбинации с ингибиторами АПФ.

*Препараты лития:* при применении с ингибиторами АПФ обратимо повышается концентрация лития в сыворотке крови и его токсические эффекты.

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может увеличить риск литиевой интоксикации и усилить, если она уже вызвана одновременным приемом ингибиторов АПФ. Применять лизиноприл одновременно с литием не рекомендуется, но если такое сочетание необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе  $\geq 3$  г в сутки, селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП:* снижается гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Сопутствующий прием НПВП и ингибиторов АПФ может привести к нарушению функции почек, включая острую почечную недостаточность, особенно у пациентов пожилого возраста, у пациентов с обезвоживанием (в т.ч. на фоне терапии диуретиками), вызывает аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующим

нарушением функции почек. Обычно эти эффекты обратимы. Следует с осторожностью применять такую комбинацию, особенно при нарушении функции почек, периодически контролируя их функцию.

*Препараты золота*: нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, в т.ч. приливы, тошнота, головокружение, артериальная гипотензия, которая может быть очень тяжелой) после инъекции золота (например, натрия ауротиомалата) отмечались чаще у пациентов, которые получали лечение ингибиторами АПФ.

*Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства и анестетики*: возможно усиление артериальной гипотензии.

*Симпатомиметики*: может снижаться гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Гипогликемические препараты (инсулины, пероральные гипогликемические средства)*: возможно усиление эффекта снижения глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Вероятность такого эффекта особенно высока в течение первых недель комбинированного лечения, а также при нарушении функции почек.

*Эстрогены, кортикостероиды*: возможно уменьшение антигипертензивного действия ингибиторов АПФ вследствие задержки жидкости в организме.

*Алдеслейкин*: усиление гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ.

*Средства, угнетающие функцию костного мозга*: повышается риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.

*Цитостатики, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид*: при одновременном применении с лизиноприлом возможно развитие лейкопении.

*Аллопуринол*: повышается риск лейкопении и реакций гиперчувствительности, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

*Тканевые активаторы плазминогена, такие иммунодепрессанты как mTOR-ингибиторы (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)*: возможно повышение риска развития ангионевротического отека.

*Антацидные средства*: может снижаться биодоступность лизиноприла, поэтому Липрил следует принимать за 1-2 часа до или через 1-2 часа после приема антацидного препарата.

Лизиноприл можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в дозах, применяемых в кардиологии), тромболитиками,  $\beta$ -адреноблокаторами и/или нитратами.

Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

## **Особенности применения**

### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия изредка наблюдается у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих лизиноприл, гипотензия чаще развивается в случае гиповолемии, например, при терапии диуретиками, при ограничении соли в еде, диализе, диарее или рвоте, или при тяжелых формах ренинзависимой гипертензии. У пациентов с сердечной недостаточностью с/без ассоциированной почечной недостаточности наблюдались случаи симптоматической гипотензии. Она чаще наблюдалась у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые вынуждены были принимать высокие дозы петлевых диуретиков, имели гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность.

Пациентам с повышенным риском симптоматической гипотензии начало терапии и коррекцию дозы следует проводить под тщательным медицинским наблюдением. Подобный контроль необходим и для пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга, у которых чрезмерное снижение давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо положить на спину и при необходимости сделать внутривенное вливание физиологического раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для дальнейшего его применения после нормализации артериального давления и восстановления ОЦК.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением препарат может дополнительно снизить системное артериальное давление. Этот эффект – ожидаемый и обычно не является причиной для прекращения лечения. Если гипотензия становится симптоматической, может быть необходимым уменьшение дозы или прекращение применения лизиноприла.

### *Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда*

Пациентам с острым инфарктом миокарда лечение лизиноприлом нельзя начинать, если существует риск дальнейших серьезных гемодинамических нарушений после терапии вазодилататорами. Это касается пациентов с систолическим давлением 100 мм рт.ст. или ниже, или пациентов, которые

находятся в состоянии кардиогенного шока. Если систолическое давление 120 мм рт.ст. или ниже, то на протяжении первых трех дней после инфаркта следует уменьшить дозу препарата. Если систолическое давление 100 мм рт.ст. или ниже, то поддерживающую дозу препарата следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. Если артериальная гипотензия сохраняется (систолическое давление менее 90 мм рт.ст. более 1 часа) применение лизиноприла следует отменить.

### *Стеноз аортального и/или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл не рекомендуется применять пациентам со стенозом митрального клапана и с обструкцией оттока с левого желудочка (например, при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

### *Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует корректировать в соответствии с уровнем клиренса креатинина (см. табл. 1), а в дальнейшем – в соответствии с уровнем артериального давления. Таким пациентам необходимо периодически контролировать уровень калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, обусловленная применением ингибиторов АПФ, может привести к дальнейшему снижению функции почек с возможным последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явных признаков реноваскулярных заболеваний может наблюдаться незначительное временное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно если лизиноприл применять одновременно с диуретиками. Это более вероятно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Такое состояние может потребовать снижения дозы и/или прекращения применения диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не показано пациентам с признаками дисфункции почек (концентрация креатинина (КК) превышает 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/сутки). Если дисфункция почек развивается во время терапии лизиноприлом (КК превышает 265 мкмоль/л или этот показатель вдвое превышает таковой до лечения), врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

### *Пациенты после трансплантации почки*

Опыта применения препарата для лечения пациентов с недавно пересаженной почкой нет, поэтому препарат не следует применять для этой группы пациентов.

### *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек*

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани в отдельных случаях наблюдался у пациентов, которые лечились ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может развиваться в любое время в течение лечения. В таком случае применение лизиноприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и наблюдать за пациентом до полного исчезновения симптомов.

Даже в случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко были зарегистрированы летальные случаи вследствие ангионевротического отека гортани или языка. Если отек распространяется на язык, голосовые связки или гортань, может возникнуть обструкция дыхательных путей, особенно у пациентов, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство на органах дыхания. В таких случаях следует немедленно принять меры неотложной терапии (введение адреналина (эпинефрина) и/или поддержание проходимости дыхательных путей). Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибиторами АПФ, может повышаться риск его развития при применении ингибиторов АПФ.

### *Анафилактоидные реакции при гемодиализе*

У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопропускных мембран (например, AN 69) и сопутствующим лечением ингибиторами АПФ, существует риск развития анафилактоидных реакций. Этим пациентам рекомендуется применять другой тип мембран для диализа или другой класс антигипертензивных препаратов.

### *Анафилактоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, при аферезе ЛПНП с декстрансульфатом могут возникать опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Таких реакций можно избежать путем временной приостановки терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

#### *Анафилактикоидные реакции при десенсибилизирующей терапии*

У пациентов, применявших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), развивались длительные анафилактикоидные реакции. При воздержании от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации таких реакций можно избежать, однако случайное повторное введение ингибиторов АПФ провоцировало развитие анафилактикоидной реакции.

#### *Нарушение функции печени*

Очень редко применение ингибиторов АПФ было связано с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до фулминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Если у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивается желтуха или значительно повышается активность печеночных ферментов в сыворотке крови, препарат следует отменить и оставить пациента под наблюдением врача до исчезновения симптомов.

#### *Нейтропения/агранулоцитоз*

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек и при отсутствии каких-либо других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми после прекращения приема ингибиторов АПФ.

Лизиноприл следует применять особенно осторожно пациентам с диффузными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, а также при комбинации этих осложняющих факторов, особенно при наличии уже существующего нарушения функции почек.

У некоторых таких пациентов развивались тяжелые инфекции, которые иногда не реагировали на интенсивную терапию антибиотиками. При применении лизиноприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов, а также пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача о любых признаках инфекции.

## *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Одновременное применение ингибиторов АПФ (в т.ч. лизиноприла), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ с БРА или алискиреном не рекомендуется.

Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, это должно происходить только под наблюдением специалистов и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов крови (особенно калия), артериального давления.

Ингибиторы АПФ и БРА не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

### *Этнические особенности*

У представителей негроидной расы, применявших ингибиторы АПФ, чаще возникали ангионевротические отеки по сравнению с пациентами других рас. Как и в случае других ингибиторов АПФ, антигипертензивное действие лизиноприла менее выражено у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас, возможно, вследствие большей распространенности лиц с низким уровнем ренина в крови среди пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

### *Кашель*

При лечении ингибиторами АПФ может возникнуть непродуктивный персистирующий кашель, который прекращается после отмены препарата. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует дифференцировать от кашля при других заболеваниях.

### *Хирургические вмешательства/анестезия*

Во время значительных хирургических вмешательств или при анестезии с применением препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию, лизиноприл может повторно блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина.

В случае развития артериальной гипотензии, которую возможно объяснить этим механизмом, ее следует корректировать путем увеличения ОЦК.

### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов при приеме ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, отмечалось повышение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или заменителей соли с калием, или других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарин, комбинация триметоприм/сульфаметоксазол, также известная как ко-тримоксазол). Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибиторами АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови и функции почек.

Мониторинг уровня электролитов крови имеет особенно важное значение для пациентов, которые получают калийсберегающие диуретики и иАПФ или БРА по поводу сердечной недостаточности. Также в таких случаях следует применять самые низкие эффективные дозы калийсберегающих диуретиков и иАПФ/БРА. В случае гиперкалиемии следует рассмотреть вопрос о приостановлении или прекращении лечения.

### *Сахарный диабет*

Пациентам, принимающим пероральные антидиабетические препараты или инсулин, необходимо осуществлять тщательный гликемический контроль, особенно в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

У пациентов, страдающих первичным гиперальдостеронизмом, ингибиторы АПФ неэффективны, поэтому препарат не следует применять для этой группы пациентов.

### *Литий*

Обычно не рекомендуется одновременное применение лития и лизиноприла.

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

Во время лечения препаратом могут возникнуть побочные реакции со стороны нервной системы (головокружение, спутанность сознания, сонливость), особенно в начале лечения, поэтому при применении препарата следует воздержаться от управления автотранспортом или другими механизмами до установления индивидуальной реакции на препарат.

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

Препараты ингибиторов АПФ противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим забеременеть.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности неоднозначные; однако небольшого увеличения риска исключить нельзя. Данные о влиянии терапии ингибиторами АПФ во II и III триместрах свидетельствуют о фетотоксичности (угнетение функции почек, олигогидрамниоз, гипоплазия костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

При планировании беременности следует выбрать альтернативное антигипертензивное лечение препаратом с установленным профилем безопасности для применения в период беременности.

При установлении беременности во время лечения ингибиторами АПФ применение его следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другими лекарственными средствами, разрешенными для применения беременным. В этом случае рекомендуется ультразвуковой контроль функции почек и черепа плода.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно наблюдать в связи с возможностью развития у них артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Поскольку информация о возможности применения лизиноприла в период кормления грудью отсутствует, прием препарата противопоказан женщинам, кормящим грудью. Следует выбрать альтернативное антигипертензивное лечение с более изученным профилем безопасности применения в период кормления грудью, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

## **Способ применения и дозы**

Препарат следует принимать 1 раз в сутки утром, желательно в одно и то же время, запивая достаточным количеством воды. Липрил можно применять независимо от приема еды.

Дозу и курс лечения устанавливает врач индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, состояния функции почек и сопутствующей терапии.

## Эссенциальная гипертензия

Лизиноприл можно применять как монотерапию, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности при реноваскулярной гипертензии, повышенном выведении электролитов из организма и/или дегидратации, сердечной декомпенсации или тяжелой артериальной гипертензии) может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Поэтому в начале лечения таким пациентам следует находиться под наблюдением врача, начальная рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг.

Поддерживающая доза. Обычная эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Если при применении назначенной дозы в течение 2-4 недель не достигнуто желаемого терапевтического эффекта, в дальнейшем дозу можно увеличить. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

#### Пациенты, принимающие диуретики

У пациентов, которые получают диуретическую терапию, после приема первой дозы препарата возможно возникновение симптоматической артериальной гипотензии. Лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения Липрила. При невозможности отмены диуретиков начальная доза Липрила должна составлять не более 5 мг в сутки. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Дальнейший режим дозирования необходимо устанавливать в соответствии с показателями артериального давления. В случае необходимости лечение диуретиками можно возобновить.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью начальную дозу следует устанавливать в зависимости от значения клиренса креатинина (см. табл. 1).

Таблица 1

#### Коррекция дозы при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
< 10 (включая пациентов, находящихся на гемодиализе)	2,5*

10-30	2,5-5
31-80	5-10

\*Дозу и/или режим дозирования следует устанавливать в зависимости от значений артериального давления.

Дозу можно повышать не более чем до 40 мг в сутки под контролем артериального давления.

### Сердечная недостаточность

Пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью лизиноприл можно применять как дополнение к терапии диуретиками, препаратами наперстянки или  $\beta$ -адреноблокаторами.

Начальная доза, которую необходимо принимать под контролем врача с целью определения начального влияния на артериальное давление, составляет 2,5 мг в сутки. Дозу препарата следует повышать не более чем на 10 мг, с интервалом не менее 2-х недель и до максимальной дозы 35 мг в сутки.

### При коррекции дозы необходимо учитывать клиническую реакцию конкретного пациента

У пациентов с высоким риском развития симптоматической гипотензии (например, с дефицитом электролитов и гипонатриемией или без нее, с гиповолемией или те, кто получал интенсивную терапию диуретиками), вышеназванные состояния перед началом лечения необходимо компенсировать. Лечение лизиноприлом следует проводить под контролем функции почек и уровня калия в сыворотке крови.

### Острый инфаркт миокарда

Пациентам одновременно следует принимать обычную стандартную терапию с тромболитическими лекарственными средствами, ацетилсалициловой кислотой и  $\beta$ -адрено-блокаторами. Лизиноприл совместим с нитроглицерином, введенным внутривенно или трансдермально.

Терапию лизиноприлом следует начинать в первые 24 часа с момента появления симптомов инфаркта миокарда по схеме: начальная доза составляет 5 мг, следующая доза (через 24 часа) – 5 мг, затем (через 48 часов) – 10 мг. Далее поддерживающая доза составляет 10 мг в сутки. Пациентам с низким систолическим артериальным давлением (120 мм рт.ст. или ниже) в начале

лечения или в первые 3 суток после инфаркта миокарда назначать 2,5 мг.

При почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 80$  мл/мин), начальная доза Липрила должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. табл. 1).

Поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. При возникновении артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже или равняется 100 мм рт.ст.) поддерживающую дозу 5 мг временно снизить до 2,5 мг. При возникновении пролонгированной артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст. более 1 часа) лечение необходимо прекратить.

Продолжительность лечения – 6 недель, затем необходимо повторно оценить состояние пациента. Появление симптомов сердечной недостаточности не исключает дальнейшего применения препарата.

#### Нефропатия при сахарном диабете

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом II типа и начальной нефропатией доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 20 мг в сутки для достижения показателей диастолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст. в положении сидя.

При почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 80$  мл/мин), начальную дозу препарата необходимо откорректировать в зависимости от клиренса креатинина пациента (см. табл. 1).

#### Пациенты пожилого возраста

Не было выявлено отличий в эффективности или безопасности препарата в зависимости от возраста пациента. Для назначения начальной дозы лизиноприла пациентам пожилого возраста со сниженной функцией почек необходимо руководствоваться данными табл. 1. После этого дозу необходимо изменять в соответствии с показателями артериального давления.

#### **Дети**

Эффективность и безопасность применения лизиноприла детям не установлены, поэтому не следует применять препарат в данной возрастной категории.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

*Лечение:* симптоматическое, рекомендовано внутривенное введение физиологического раствора. При артериальной гипотензии следует уложить пациента на кровать (ноги необходимо поднять). Возможна инфузия ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Если прием препарата был совершен недавно, то для его выведения рекомендуется стимуляция рвоты, промывание желудка, прием энтеросорбентов и сульфата натрия. Лизиноприл может быть выведен из организма с помощью гемодиализа, при этом следует избегать использования полиакрилонитрильных металосульфатных высокопоточных мембран (например, AN 69).

Для лечения стойкой брадикардии показано применение кардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели жизненно важных функций, концентрации сывороточных электролитов и креатинина.

При развитии ангионевротического отека необходима адекватная неотложная терапия (введение адреналина (0,3-0,5 мл раствора адреналина (1:1000) трансдермально), глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, обеспечение проходимости дыхательных путей путем интубации или ларинготомия).

## **Побочные реакции**

*Система крови и лимфатическая система:* снижение уровня гемоглобина и гематокрита, угнетение костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

*Нервная система:* головокружение, головная боль, изменения настроения, парестезия, вертиго, нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, спутанность сознания, нарушение обоняния, нарушение равновесия, дезориентация, шум в ушах, снижение остроты зрения, симптомы депрессии, синкопе, галлюцинации.

*Сердечно-сосудистая система:* артериальная гипотензия (особенно после приема первой дозы препарата пациентами с дефицитом натрия, дегидратацией, сердечной недостаточностью), ортостатические эффекты (включая гипотензию), инфаркт миокарда или цереброваскулярный инсульт, возможно, вторичный из-за чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска;

пальпитация, тахикардия, феномен Рейно. При применении лизиноприла пациентами с острым инфарктом миокарда возможны, особенно в первые 24 часа, АВ-блокада II-III степени, тяжелая артериальная гипотензия и/или нарушение функции почек, в единичных случаях – кардиогенный шок.

*Костно-мышечная система:* были зарегистрированы мышечные спазмы.

*Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения:* кашель, ринит, бронхит, диспноэ, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония. Были зарегистрированы инфекции верхних дыхательных путей.

*Пищеварительный тракт и гепатобилиарная система:* диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, глоссит, уменьшение аппетита, панкреатит, интестинальная ангиоэдема, гепатоцеллюлярный или холестатический гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

*Кожа и подкожные ткани:* высыпания, зуд, крапивница, алопеция, псориаз, реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани, гипергидроз, пемфигус, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи.

Сообщалось о комплексной реакции, включающей один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, высыпания, реакции фотосенсибилизации или другие дерматологические проявления.

*Мочевыделительная система:* дисфункция почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия/анурия.

*Эндокринная система:* неадекватная секреция антидиуретического гормона.

*Репродуктивная система и молочные железы:* импотенция, гинекомастия.

*Метаболические нарушения:* гипогликемия, подагра.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения:* повышенная утомляемость, астения.

*Результаты лабораторных тестов:* повышение уровня мочевины, креатинина, билирубина и печеночных энзимов в сыворотке крови, гиперкалиемия, гипонатриемия, протеинурия.

**Срок годности**

3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

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

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

**Источник инструкции**

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