

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кополивидон, кальция стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 10 мг белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с чертой, с надписью «ВТ» методом тиснения с одной стороны, или без нанесения надписи.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ, монокомпонентные. Код АТХ С09А А02.

## **Фармакодинамика**

Эналаприла малеат – соль малеиновой кислоты эналаприла, производной двух аминокислот, L-аланина и L-пролина.

### Механизм действия.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – пептидиловая дипептидаза, которая катализирует конверсию ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизуется до эналаприлата, который угнетает АПФ. Угнетение АПФ приводит к снижению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (из-за угнетения отрицательной обратной связи между активностью ангиотензина II и высвобождением ренина) и уменьшению секреции альдостерона.

АПФ является идентичным к кининазе II. Таким образом, Эналаприл также может блокировать расщепление брадикинина, сильного вазодепрессорного пептида. Однако значение этого явления для терапевтического эффекта лекарственного средства остается невыясненным.

Механизм, благодаря которому Эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Применение Эналаприла при артериальной гипертензии приводит к снижению артериального давления у пациентов в горизонтальном и вертикальном положениях без существенного увеличения частоты сердечного ритма.

Симптоматическая постуральная гипотензия возникает нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения артериального давления может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена Эналаприла не ассоциировалась с быстрым повышением артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ обычно достигается через 2-4 часа после перорального применения разовой дозы эналаприла. Начало антигипертензивной активности обычно наблюдается через 1 час, а пиковое снижение артериального давления достигается через 4-6 часов после применения препарата. Длительность эффекта зависит от дозы. Но в случае применения в рекомендованных дозах антигипертензивный и гемодинамический эффекты сохранялись минимум в течение 24 часов.

В процессе гемодинамических исследований у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение артериального давления обычно сопровождается уменьшением периферического сопротивления артерий с увеличением сердечного выброса и незначительным ускорением сердечного ритма или без такового. После применения Эналаприла обычно увеличивается почечный кровоток; скорость гломерулярной фильтрации обычно не меняется. Признаков задержки натрия или воды не обнаружено. Однако у пациентов с низким исходным уровнем гломерулярной фильтрации этот уровень обычно повышался.

Во время краткосрочных клинических исследований у пациентов с сахарным диабетом или без него с болезнью почек после применения эналаприла наблюдали уменьшение альбуминурии, экскреции с мочой IgG и общего протеина мочи.

При совместном применении с тиазидными диуретиками гипотензивные эффекты препарата Эналаприл наименее аддитивные. Эналаприл может снизить или предупредить развитие тиазидиндуцированной гипокалиемии.

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих сердечные гликозиды и диуретики, применение перорального или инъекционного препарата

Эналаприл ассоциировалось со снижением периферического сопротивления и давления крови. Сердечный выброс увеличивался, а частота сердечных сокращений (обычно увеличена у пациентов с сердечной недостаточностью) уменьшалась. Также снижалось давление в конечных легочных капиллярах. Улучшалась переносимость физической нагрузки и уменьшалась тяжесть сердечной недостаточности, оценены по критериям NYHA (New York Heart Association). Эти эффекты сохранялись в течение длительного лечения.

У пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью эналаприл замедлял прогрессирование дилатации/увеличения миокарда и сердечной недостаточности, о чем свидетельствовало снижение конечного диастолического и систолического объема левого желудочка и улучшение фракции выброса.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали популяцию с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка < 35 %). 4228 пациентов были рандомизированы в группу применения плацебо (n=2117) или эналаприла (n=2111). В группе плацебо у 818 пациентов развилась сердечная недостаточность или летальный исход (38,6 %) по сравнению с 630 пациентами в группе эналаприла (29,8 %) (снижение риска на 29 %, 95 % ДИ, 21-36 %,  $p < 0,001$ ). 518 пациентов в группе плацебо (24,5 %) и 434 пациента в группе эналаприла (20,6 %) умерли или были госпитализированы по причине возникновения или ухудшения сердечной недостаточности (снижение риска на 20 %, 95 % ДИ; 9-30 %,  $p < 0,001$ ). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали популяцию с симптомами застойной сердечной недостаточности в связи с систолической дисфункцией (фракция выброса < 35 %). 2569 пациентов, получавших обычное лечение по причине сердечной недостаточности, были рандомизированы в группы плацебо (n=1284) или эналаприла (n=1285). В группе плацебо произошло 510 летальных исходов (39,7 %) по сравнению с 452 в группе эналаприла (35,2 %) (снижение риска на 16 %, 95 % ДИ, 5-26 %,  $p=0,0036$ ). В группе плацебо произошел 461 сердечно-сосудистый летальный исход по сравнению с 399 в группе эналаприла (снижение риска на 18 %, 95 % ДИ, 6-28 %,  $p < 0,002$ ), в основном за счет снижения летальности от прогрессирующей сердечной недостаточности (251 в группе плацебо и 209 в группе эналаприла, снижение риска на 22 %, 95 % ДИ, 6-35 %). Меньше пациентов умерли или были госпитализированы по причине ухудшения сердечной недостаточности (736 в группе плацебо и 613 в группе эналаприла, снижение риска на 26 %, 95 % ДИ, 18-34 %,  $p < 0,0001$ ). В целом, в исследовании SOLVD у пациентов с дисфункцией левого желудочка Эналаприл снизил риск инфаркта миокарда на

23 % (95 % ДИ, 11-34 %,  $p < 0,001$ ) и снизил риск госпитализации по причине нестабильной стенокардии на 20 % (95 % ДИ, 9-29 %,  $p < 0,001$ ).

### *Клиническая фармакология у детей.*

Опыт применения детям с 6 лет с артериальной гипертензией ограничен. В процессе клинического исследования с участием 110 детей с артериальной гипертензией от 6 до 16 лет с массой тела  $\geq 20$  кг и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $> 30 \text{ м}^2 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  пациенты, которые весили  $< 50$  кг, получали 0,625, 2,5 или 20 мг эналаприла в сутки и пациенты, которые весили 50 кг, получали 1,25, 5 или 40 мг эналаприла в сутки. Применение эналаприла 1 раз в сутки уменьшало нижнее значение артериального давления в зависимости от дозы.

Дозозависимый антигипертензивный эффект эналаприла был одинаковым во всех подгруппах (возраст, стадия по Таннеру, пол, раса). Однако самые низкие из исследованных доз, 0,625 мг и 1,25 мг, что соответствует в среднем 0,02 мг/кг 1 раз в сутки, не обеспечили длительного антигипертензивного эффекта. Максимальная исследуемая доза составляла 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз в сутки. Профиль побочных эффектов у детей не отличается от такового у взрослых пациентов.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция.*

После перорального применения эналаприл быстро всасывается, максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается в течение 1 часа после применения внутрь. Степень всасывания эналаприла при пероральном применении таблеток составляет примерно 60 %. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте не влияет на всасывание перорального Эналаприла. После всасывания принятый перорально эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до эналаприлата, мощного ингибитора АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается примерно через 4 часа после применения дозы эналаприла перорально.

Эффективный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) эналаприлата после многократного перорального применения составляет 11 часов.

### *Распределение.*

В пределах всего диапазона терапевтических концентраций не более 60 % эналаприлата связывается с белками сыворотки крови.

### *Биотрансформация.*

За исключением преобразования в эналаприлат, больше не существует ни одного доказательства значительного метаболизма эналаприла.

### *Выведение.*

Эналаприлат выводится, главным образом, почками. Главными компонентами в моче являются эналаприлат, составляющий примерно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (примерно 20 %).

### *Нарушение функции почек.*

У пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция к эналаприлу и эналаприлату. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) AUC эналаприлата в стабильном состоянии было примерно в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек после введения 5 мг 1 раз в сутки. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) AUC увеличилась примерно в 8 раз. При этом уровне почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата удлиняется, а время до стабильного состояния замедляется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эналаприлат можно вывести из общего кровообращения с помощью гемодиализа. Клиренс эналаприлата при диализе составляет 62 мл/мин.

### **Показания**

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение клинически выраженной сердечной недостаточности.
- Профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 35$  %).

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, к какому либо вспомогательному веществу или к любому другому ингибитору АПФ.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Не следует применять Эналаприл с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <

60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

- Беременные или женщины, которые планируют забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

### Гипотензивная терапия.

Сопутствующее применение этих препаратов может усилить гипотензивный эффект эналаприла. Сопутствующее применение с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снизить артериальное давление.

### Калийсохраняющие диуретики, добавки с калием или другие препараты, которые могут повысить уровень калия в сыворотке крови.

Ингибиторы АПФ усиливают вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсохраняющих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также применение пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, или других препаратов, которые могут повысить уровень калия в сыворотке крови (например, препаратов, в состав которых входит триметоприм), особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если приведенные выше средства показаны в связи с гипокалиемией, их следует применять с осторожностью, регулярно определяя уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

### Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики).

Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. раздел «Особенности применения»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем прекращения применения диуретика, увеличения объема потребления соли или если начать терапию с низкой дозы эналаприла.

### Противодиабетические препараты.

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных гипогликемических средств) может вызвать снижение уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Этот феномен наиболее вероятный в течение первых недель совместного применения и в случае наличия у пациента почечной

недостаточности (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

#### Литий сыворотки.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщали о обратимом повышении уровня лития в сыворотке крови и токсичности. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется применять эналаприл с литием, но если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

#### Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/снотворные.

Сопутствующее применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

#### Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Одновременное применение НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия сыворотки крови и может привести к нарушению функции почек. Обычно эти явления обратимы.

Изредка возможна острая почечная недостаточность, особенно у некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови, включая тех, кто принимает диуретики). Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациентам следует потреблять достаточное количество жидкости и находиться под тщательным контролем функций почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

#### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS).

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагонисту рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться только отдельными случаями с тщательным контролем артериального давления, функций почек и уровня электролитов. В процессе нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана с более высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с таковой при применении одного препарата, действующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Не следует применять Эналаприл с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы «Противопоказания» или «Особенности применения»).

#### Препараты золота.

Изредка сообщалось о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие отек лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию) у пациентов, которые лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

#### Ингибиторы mTOR.

Сопутствующий прием с ингибиторами mTOR (такими как темсиролимус, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

#### Ингибиторы неприлизина.

Одновременное применение с ингибиторами неприлизина (например, с сакубитрилом) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

#### Симпатомиметики.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

#### Алкоголь.

Спиртное усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

#### Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-блокаторы.



Эналаприл можно безопасно применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и бета-блокаторами.

### Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина.

Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или с сахарным диабетом с поражением конечного органа сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с более высокой частотой появления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую сердечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

## **Особенности применения**

### Симптоматическая гипотензия.

Симптоматическую гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих Эналаприл, симптоматическая гипотензия развивается чаще при гиповолемии, которая возникает, например, в результате терапии диуретиками, ограничения употребления соли, у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у больных с диареей или рвотой (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическую гипотензию наблюдали у пациентов с сердечной недостаточностью, которая сопровождалась либо не сопровождалась почечной недостаточностью. Симптоматическая гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высшие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам лечение Эналаприлом следует начинать под наблюдением врача. При изменении дозы Эналаприла и/или диуретика наблюдение должно быть особенно тщательным. Аналогичным образом следует вести наблюдение за пациентами с ишемической болезнью сердца, а также с заболеваниями сосудов мозга, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение и, если необходимо, ввести внутривенно физиологический раствор. Транзиторная артериальная гипотензия при применении Эналаприла не является противопоказанием для дальнейшего применения, которое можно продолжать обычно без осложнений после нормализации артериального давления путем восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением Эналаприл может дополнительно снизить уровень артериального давления. Такая реакция на применение препарата ожидаемая и обычно не является основанием для прекращения лечения. В случае, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или Эналаприлом.

#### Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует с осторожностью назначать пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока; их применения следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамично значительной обструкции.

#### Нарушения функции почек.

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу эналаприла следует подбирать согласно с клиренсом креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и далее – с ответом на лечение. Для таких пациентов стандартной медицинской практикой является регулярный контроль содержания калия и уровня креатинина.

О нарушениях функции почек сообщали в связи с применением эналаприла, что главным образом наблюдалось у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с заболеваниями почек, включая стеноз артерии почек. При своевременном выявлении и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно носит обратимый характер.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых не было обнаружено заболевание почек до начала лечения, эналаприл совместно с диуретиками вызывал обычно незначительное и быстропроходящее повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика. Эта ситуация повышает вероятность имеющегося стеноза артерии почек (см. раздел «Особенности применения»: Реноваскулярная гипертензия).

### Реноваскулярная гипертензия.

Существует повышенный риск артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки лечатся ингибиторами АПФ. Потеря функций почек возможна уже при минимальных изменениях уровня креатинина в сыворотке крови. Таким пациентам лечение следует начинать малыми дозами под тщательным врачебным наблюдением с осторожным титрованием и мониторингом функций почек.

### Трансплантация почки.

Нет опыта применения препарата Эналаприл пациентами, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не рекомендовано применять препарат.

### Печеночная недостаточность.

Редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует к мгновенному некрозу печени и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома остается невыясненным. Пациентам, которые принимают ингибиторы АПФ и у которых развивается желтуха или заметное повышение ферментов печени, следует прекратить применение ингибитора АПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

### Нейтропения/агранулоцитоз.

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Эналаприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, проходящих иммуносупрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно если уже существуют нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, которые иногда не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, а пациенты должны сообщать о любых проявлениях инфекции.

### Повышенная чувствительность/ангионевротический отек.

При применении ингибиторов АПФ, в т. ч. Эналаприла, были описаны единичные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, возникшие в разные периоды лечения. В этих случаях следует немедленно прекратить лечение Эналаприлом и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов. Лишь после этого наблюдение можно прекратить. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут нуждаться в продолжении наблюдения, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном исходе из-за ангионевротического отека гортани или отека языка. В случае, когда отек локализуется на участке языка, голосовой щели или гортани, особенно у пациентов с хирургическими вмешательствами на дыхательных путях в анамнезе, может развиться обструкция дыхательных путей. Когда в процессе задействованы язык, глотка или гортань и это может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У представителей негроидной расы, которые принимали ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при лечении ингибитором АПФ (см. также раздел «Противопоказания»).

Совместный прием ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR (такими как темсиrolimus, сиролimus, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Анафилактоидные реакции в процессе проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых.

Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ в процессе проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались анафилактоидные реакции, которые могли быть угрожающими жизни

пациентам. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить применение ингибитора АПФ.

#### Анафилактоидные реакции в течение афереза липопротеидов низкой плотности.

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстрана сульфатом, возникали анафилактоидные реакции, которые представляли угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временного прекращения применения ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

#### Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например, AN 69®) и применяющих одновременно ингибитор АПФ, иногда развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется рассмотреть вопрос о применении диализных мембран другого типа или гипотензивного средства другой группы.

#### Гипогликемия.

Пациентам с сахарным диабетом, применяющим пероральные противодиабетические препараты или инсулин и начинающим терапию ингибитором АПФ, следует рекомендовать тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в течение первых нескольких месяцев совместного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Кашель.

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный стойкий характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

#### Проведение хирургических операций/анестезия.

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется путем увеличения объема жидкости.

#### Гиперкалиемиа.

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, у некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, ухудшенной функцией почек, возрастом от 70 лет, с сахарным диабетом, транзиторными состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом и сопутствующим применением калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также у пациентов, которые принимают другие препараты, которые могут вызвать повышение калия в крови (например, гепарин, препараты, в состав которых входит триметоприм). В частности, применение калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, пациентами с нарушениями функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную, иногда летальную, аритмию. Если одновременное применение эналаприла и любого из вышеупомянутых препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью, регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Литий.

Обычно комбинация лития и эналаприла не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина.

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II следует ограничить индивидуально определенными случаями, которые сопровождаются тщательным мониторингом функций почек, уровня калия и артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Препарат содержит лактозу, что следует учитывать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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

При управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или усталости.

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

### *Беременность.*

Препарат не следует применять беременным или женщинам, которые планируют забеременеть.

Если во время лечения данным лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

Ингибиторы АПФ при применении во время второго и третьего триместров беременности могут вызвать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка осификации костей черепа) или неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ происходил в течение второго триместра беременности, рекомендовано ультразвуковое обследование почек и черепа.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, нужно тщательно наблюдать с целью обнаружения у них артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Период кормления грудью.*

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низких концентрациях в грудном молоке (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначительными, применение препарата Эналаприл не рекомендуется во время кормления грудью недоношенных и младенцев в первые несколько недель после рождения, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта в этом вопросе. В случае старших младенцев применение препарата Эналаприл в период кормления грудью может рассматриваться, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать относительно появления каких-либо побочных эффектов.

## **Способ применения и дозы**

Прием пищи не влияет на всасывание таблеток. Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 5 мг применять препараты эналаприла с возможностью такого дозирования.

Дозировка нужно подбирать индивидуально в соответствии с состоянием каждого пациента и реакции артериального давления в ответ.

Артериальная гипертензия. Доза препарата составляет от начальной 5 мг до максимальной 20 мг в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента (см. Ниже). Препарат принимают 1 раз в сутки. При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг.

У пациентов с очень активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и / или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а начало лечение должно проходить под наблюдением врача.

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риска возникновения артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже. В случае возможности лечения диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения препаратом. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Обычная поддерживающая доза - 20 мг один раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность / бессимптомная дисфункция левого желудочка. Для лечения клинически выраженной сердечной недостаточности препарат применять с диуретиками и, в случае необходимости, препаратами наперстянки или бета-блокаторами. Начальная доза для пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг, при этом применение препарата необходимо проводить под тщательным врачебным контролем для того, чтобы установить первичное влияние препарата на артериальное давление. В случае отсутствия эффекта или после соответствующей коррекции симптоматической гипотензии, возникшей в начале лечения сердечной недостаточности препаратом, дозу следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы 20 мг, назначать однократно или разделять на 2 приема в зависимости от того, что



лучше переносит пациент. Подбор дозы рекомендуется осуществлять в течение 2-4 недель. Подобный терапевтический режим эффективно уменьшает показатели летальности пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки в 2 приема.

Предлагаемое титрование дозы препарата для пациентов с сердечной недостаточностью / бессимптомной дисфункцией левого желудочка

Неделя	Доза, мг/сутки
Неделя 1	с 1-го по 3-й день: 2,5 мг/сутки* за 1 прием с 4-го по 7-й день: 5 мг/сутки за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сутки за 1 или 2 приема
Неделя 3 и 4	20 мг/сутки за 1 или 2 приема

\* С осторожностью следует применять препарат пациентам с нарушением функции почек или тем, кто принимает диуретики.

Как до, так и после начала лечения следует осуществлять тщательный контроль артериального давления и функции почек, поскольку сообщалось о артериальной гипотензии и (реже) дальнейшую почечную недостаточность. Пациентам, принимающим диуретики, по возможности следует уменьшить дозу до начала лечения препаратом. Развитие артериальной гипотензии после начальной дозы препарата не означает, что гипотензия будет сохраняться при длительном лечении и не говорит о необходимости прекращения приема препарата. Следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек.

*Почечная недостаточность.* Всего должно быть увеличен интервал между приемами эналаприла и / или уменьшено дозирование препарата.

Состояние почек	Клиренс креатинина (CrCL), мл/мин	Начальная
Незначительные нарушения	30 < CrCL < 80 мл/мин	5-10 мг

Умеренные нарушения функции	$10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/мин	2,5 мг
Выраженные нарушения. Обычно такие больные находятся на гемодиализе *	$\text{CrCL} \leq 10$ мл/мин	2,5 мг в дн

\*\* Эналаприл удаляется путем гемодиализа. Коррекцию дозы в дни, когда гемодиализ не проводится, необходимо осуществлять в зависимости от уровня артериального давления.

Пациенты пожилого возраста. Дозу следует корректировать в зависимости от функции почек.

Дети с артериальной гипертензией в возрасте от 6 лет. Опыт клинического применения препарата у детей с артериальной гипертензией ограничен. Детям, которые могут глотать таблетки, дозу следует назначать индивидуально, в соответствии с состоянием пациента, реакции артериального давления в ответ на лечение и массы тела пациента. Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг для пациентов с массой тела  $\geq 50$  кг. Препарат принимают 1 раз в сутки. Дозировка следует корректировать в зависимости от потребностей до максимального 20 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 40 мг для пациентов с массой тела  $\geq 50$  кг.

Препарат рекомендован для новорожденных и детей с уровнем клубочковой фильтрации  $<30$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$  из-за отсутствия данных.

## **Дети**

Применять детям с 6 лет.

Эналаприл не рекомендуется принимать новорожденным и детям, у которых скорость клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , из-за отсутствия данных.

## **Передозировка**

Существуют ограниченные данные относительно передозировки препарата. Основными признаками передозировки, согласно имеющимся данным, является выраженная артериальная гипотензия, которая начинается приблизительно через 6 часов после применения препарата и совпадает с блокадой системы ренин-ангиотензин, и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой

ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревожность и кашель. Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, достигаемые при применении терапевтических доз, по сообщениям, регистрировались после применения соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла.

Для лечения передозировки рекомендуются внутривенные инфузии изотонического раствора. При появлении артериальной гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение. Можно рассмотреть необходимость инфузий ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. Если препарат был принят недавно, рекомендуются меры по элиминации эналаприла малеата (такие как искусственная рвота, промывание желудка, применение абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»: пациенты, находящиеся на гемодиализе). При брадикардии, резистентной к терапевтическим средствам, показана терапия при помощи кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрацию электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

### **Побочные реакции**

При применении Эналаприла в большинстве случаев побочные эффекты были незначительными, имели временный характер и не требовали отмены терапии.

*Со стороны системы крови:* анемия (включая апластическую и гемолитическую); нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

*Со стороны эндокринной системы:* синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

*Метаболические нарушения:* гипогликемия (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы и психики:* депрессия, головная боль; спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго; расстройства сна, аномальные сновидения.

*Со стороны органов зрения:* нечеткость зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* головокружение; гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль за грудиной, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; ортостатическая гипотензия, ускоренное сердцебиение, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие чрезмерного понижения давления у пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения»), феномен Рейно.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель; одышка; ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/астма; легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота; диарея, абдоминальная боль, изменение вкуса; кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы; стоматит/афтозные язвы, глоссит; ангионевротический отек кишечника.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* печеночная недостаточность, гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический, гепатит, включая некроз, холестаз (включая желтуху).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, повышенная чувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»); повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция; множественная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который включал некоторые или все из таких проявлений: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз. Как побочные эффекты могут также возникать сыпь, фотосенсибилизация и другие реакции со стороны кожи.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия; олигурия.

*Со стороны репродуктивной системы:* импотенция; гинекомастия.

*Общие нарушения и нарушения условий введения:* астения; усталость; мышечные судороги, приливы, звон в ушах, ощущение дискомфорта, горячка.

*Изменения лабораторных показателей:* гиперкалиемия, повышение креатинина в сыворотке крови; повышение мочевины в крови, гипонатриемия; повышение

ферментов печени, повышение билирубина в сыворотке крови.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

### **Упаковка**

По 20 таблеток в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания»  
Здоровье».

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

Украина, 61013, Харьковская обл., Город Харьков, улица Шевченка, дом 22.

### **Источник инструкции**

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