

Состав

действующее вещество: лизиноприл;

1 таблетка содержит лизиноприла 10 мг в виде лизиноприла дигидрата;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), кальция гидрофосфат, крахмал кукурузный кукурузный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат для таблеток по 10 мг железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172), железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 10 мг: светло-розового цвета неоднородно окрашенные, точечные, круглые двояковыпуклые, с насечкой для разлома с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы АПФ (АПФ) простые. Код АТХ С09А А03.

Фармакодинамика

Лизиноприл - это ингибитор пептидилдипептидазы. Он подавляет АПФ, который является катализатором превращения ангиотензина I в сосудосуживающее пептид, ангиотензин II, стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Подавление АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, приводит к уменьшению сосудосуживающей активности и секреции альдостерона. Уменьшение секреции альдостерона может привести к повышению концентрации калия в сыворотке крови. Лизиноприл снижает артериальное давление прежде всего благодаря угнетению ренин-ангиотензин-(РААС). Вместе с этим лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже у пациентов с низким уровнем ренина. АПФ идентично киназы II - фермента, который способствует распаду брадикинина.

На фоне действия лекарственного средства происходит снижение артериального систолического и диастолического давления. Кроме того, лизиноприл снижает общее периферическое сопротивление, сопротивление почечных сосудов и улучшает кровообращение в почках. У большинства пациентов антигипертензивный эффект проявлялся через 1-2 часа после приема

лизиноприла, максимальный - приблизительно через 6-9 часов. Стабилизация терапевтического эффекта наблюдалась через 3-4 недели от начала лечения. Синдром отмены не наблюдался.

Было продемонстрировано, что общий профиль побочных реакций у пациентов, получавших лизиноприл в высоких или низких дозах, был аналогичным по природе и частотой.

У пациентов, получавших лизиноприл, наблюдалось более значительное снижение скорости выведения альбумина с мочой. Это свидетельствует о том, что АПФ ингибиторная действие лизиноприла приводит к уменьшению микроальбуминурии путем прямого влияния на почечные ткани дополнительно к его способности снижать артериальное давление.

Терапия лизиноприлом не влияла на контроль уровня глюкозы в крови, о чем свидетельствует его незначительное влияние на уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Установлено, что лизиноприл играет положительную роль в восстановлении функции поврежденного эндотелия у больных с гипергликемией.

Фармакокинетика

Лизиноприл является активным при пероральном применении ингибитором АПФ, не содержит сульфгидрила.

Абсорбция

После приема лизиноприла максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается через 7 часов, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда существует тенденция к небольшой задержки достижения пиковых концентраций. На основе выведения с мочой средняя степень всасывания лизиноприла в диапазоне составляет примерно 25% из вариабельности у разных пациентов в 6-60% всех изученных доз (5-80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью биодоступность снижается примерно на 16%.

Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Распределение

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, кроме циркулирующего АПФ. Исследования на крысах показали, что лизиноприл слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения у пациентов, принимавших многократные дозы, составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет 50 мл/мин. В случае нарушения функции почек выведение лизиноприла снижается пропорционально степени функциональных нарушений. Уменьшение концентрации в сыворотке крови демонстрирует пролонгированное терминальную фазу и не имеет отношения к накоплению препарата. Эта заключительная фаза, вероятно, свидетельствует об интенсивном связывании с АПФ и не пропорциональна дозе.

Пациенты с нарушениями функции печени

У больных циррозом нарушение функции печени приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла (примерно 30% после определения в моче), а также к увеличению экспозиции (примерно 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие снижения клиренса.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек снижает элиминацию лизиноприла, что выводится почками, но это снижение клинически важно только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин. При средней и легкой степени поражения почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) растет только на 13%, тогда как при тяжелой степени поражения почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может быть выведен с помощью диализа. В течение гемодиализа, продолжительность которого составляет 4 часа, концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем на 60% с клиренсом диализа между 40 и 55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют гораздо большую AUC лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем составляет 125%), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенном в моче, имеется уменьшение абсорбции составляет примерно 16% по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста имеют более высокий уровень препарата в крови и выше значение AUC (увеличение составляет примерно 60%) по сравнению с молодыми пациентами.

Дети

Фармакокинетический профиль лизиноприла изучали у 29 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет со СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м². После применения лизиноприла в дозе 0,1-0,2 мг/кг равновесная концентрация в плазме крови достигалась в течение 6 часов, а степень абсорбции на основе выведения с мочой составил 28%. Эти данные были аналогичны тем, которые предварительно наблюдались у взрослых.

Показатели AUC и C_{max} у детей были аналогичными тем, которые наблюдались у взрослых.

Показания

Артериальная гипертензия.

Сердечная недостаточность (симптоматическое лечение).

Острый инфаркт миокарда (кратковременное лечение (6 недель) гемодинамически стабильных пациентов не позднее чем через 24 часа после острого инфаркта миокарда).

Осложнения со стороны почек при сахарном диабете (лечение заболеваний почек у гипертензивных пациентов с сахарным диабетом II типа и начальной нефропатией).

Противопоказания

Гиперчувствительность к лизиноприлу, других вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства, или другим ингибиторам АПФ.

Ангионевротический отек в анамнезе (в том числе после применения ингибиторов АПФ, идиопатический и наследственный отек Квинке).

Аортальный или митральный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия с выраженными гемодинамическими нарушениями.

Билатеральный стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки.

Острый инфаркт миокарда с нестабильной гемодинамикой.

Кардиогенный шок.

Пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови ≥ 220 мкмоль/л.

Одновременное применение препарата и высокопропускных мембран полиакрилнитрилнатрию-2-метилосульфонату (например, AN69) при срочном диализе.

Одновременное применение лекарственных средств, содержащих алискирен, пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Первичный гиперальдостеронизм.

Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Одновременное применение с сакубитрилом/вальсартаном. Лечение препаратом Лизиноприл-Тева можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, которые повышают риск развития ангионевротического отека. Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Диуретики. При одновременном применении диуретиков у пациентов, которые уже принимают лизиноприл, антигипертензивный эффект обычно усиливается. В начале применения комбинации лизиноприла с диуретиками пациенты могут чувствовать чрезмерное снижение артериального давления при применении лизиноприла. Возможность развития симптоматической артериальной гипотензии при применении лизиноприла может быть уменьшена в случае прекращения лечения диуретиками перед началом терапии лизиноприлом и увеличением объема жидкости или соли, а также лечением в начале низкими дозами ингибиторов АПФ.

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики или заменители соли с содержанием калия. Хотя обычно уровень калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих этот препарат, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, триамтерен или амилорид), пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли, содержащие калий, могут приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственного средства Лизиноприл-Тева с другими лекарственными средствами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающие диуретики так же, как амилорид. Поэтому не рекомендуется сочетание препарата Лизиноприл-Тева с вышеупомянутыми лекарственными средствами. Если показано одновременное применение препаратов, лечение необходимо проводить с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин. При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контроль содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин. При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контроль содержания калия в сыворотке крови.

Препараты лития. Сообщалось про обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсические реакции при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать риск токсичности лития и усиливать уже существующую интоксикацию. Одновременное применение лизиноприла и лития не рекомендуется, однако, если в такой комбинации есть необходимость, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г/сут. Длительное применение НПВП может уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. НПВС и ингибиторы АПФ имеют аддитивное влияние на повышение уровня калия в сыворотке крови и могут привести к нарушению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Изредка может возникнуть острая почечная недостаточность, особенно у пациентов из группы риска, таких как лица пожилого возраста и пациенты с обезвоживанием.

Другие антигипертензивные препараты (β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы, антагонисты кальция). Одновременное применение этих препаратов может усилить гипотензивный эффект лизиноприла. Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может в дальнейшем уменьшить артериальное давление.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические/анестетики. Одновременное применение анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и нейролептических препаратов с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного эффекта последних.

Симпатомиметические лекарственные средства. Симпатомиметические препараты могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. По этой причине необходимо более тщательно контролировать артериальное давление пациента, чтобы установить, был ли достигнут желаемый терапевтический эффект.

Противодиабетические лекарственные средства. Одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические средства) может усилить снижение глюкозы крови с риском гипогликемии. Этот эффект обычно возникает в течение первых недель комбинированной терапии и у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты, β-блокаторы, нитраты. Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими препаратами, β-блокаторами и/или нитратами под наблюдением врача.

Препараты золота. Нитритоидни реакции (симптомы вазодилатации, включая приливы, тошнота, головокружение и артериальная гипотензия, которая может быть очень тяжелой) после инъекций препаратов золота (например, однократно, натрия) наблюдались чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ.

Двойная блокада РААС. Продемонстрировано, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном характеризуется большей частотой развития побочных реакций как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с применением монотерапии.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид. При одновременном применении с лизиноприлом могут привести к лейкопении.

Лекарственные средства, угнетающие функцию костного мозга. При одновременном применении с лизиноприлом повышают риск возникновения нейтропении и/или агранулоцитоза.

Эстрогены. При одновременном применении возможно уменьшение гипотензивного эффекта лизиноприла за счет задержки жидкости в организме.

Другое

Лизиноприл следует с осторожностью назначать больным с острым инфарктом миокарда в течение 6-12 часов после введения стрептокиназы (риск развития артериальной гипотензии).

Наркотики, анестетики, алкогольные напитки, снотворные в сочетании с лизиноприлом вызывают усиление гипотензивного эффекта.

Особенности применения

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдалась у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих лизиноприл, симптоматическая артериальная гипотензия более вероятно возникает при нарушении водно-электролитного баланса, например вследствие терапии диуретиками, ограничение употребления соли, диареи или рвоты, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией. У пациентов с сердечной недостаточностью (с или без почечной недостаточности) наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия.

Вероятность развития артериальной гипотензии выше у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, принимающих большие дозы петлевых диуретиков, имеют гипонатриемию или нарушение функции почек функционального характера, при проведении диализа, диареи или рвоты, а также при тяжелых формах ренин-зависимой артериальной гипертензии. У пациентов с повышенным риском развития артериальной гипотензии начало терапии и дальнейшее увеличение дозы должны проходить под тщательным контролем. Эти же предупреждения касаются пациентов с ишемической болезнью сердца или с нарушением мозгового кровообращения, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульта.

При появлении артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину, при необходимости провести внутривенное вливание физиологического

раствора.

Транзиторная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, его обычно можно без труда вводить после того, как артериальное давление повысилось после увеличения объема жидкости в организме.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, имеют нормальное или низкое артериальное давление, может произойти дополнительное снижение системного артериального давления на фоне лечения лизиноприлом. Этот эффект является предсказуемым и обычно не требует прекращения терапии лизиноприлом. Если артериальная гипотензия приобретает симптоматического характера, может возникнуть необходимость уменьшения дозы или прекращения приема лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда. При остром инфаркте миокарда у пациентов со стабильной гемодинамикой следует проводить лечение лизиноприлом в первые 24 часа для профилактики дисфункции левой камеры сердца и сердечной недостаточности, а также с целью снижения летальных случаев. При остром инфаркте миокарда нельзя начинать лечение лизиноприлом, если существует риск возникновения дальнейших серьезных гемодинамических нарушений после лечения вазодилататорам. Это касается пациентов с систолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. и ниже или пациентов, у которых развился кардиогенный шок. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу препарата необходимо уменьшить, если систолическое давление не превышает 120 мм рт. ст. Если показатель систолического артериального давления равна или ниже 100 мм рт. ст., подобранные дозы необходимо уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла наблюдается пролонгированная артериальная гипотензия (систолическое давление остается ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа), необходимо отменить лечение лизиноприлом.

У пациентов с гиповолемией, дефицитом натрия в связи с применением диуретиков, бессолевой диеты, через рвоту, диарею, после диализа возможно развитие внезапной тяжелой артериальной гипотензии, острой почечной недостаточности. В таких случаях целесообразно компенсировать потери жидкости и солей до начала лечения лизиноприлом и обеспечить медицинское наблюдение. С особой осторожностью (учитывая соотношение польза/риск) следует назначать препарат больным после трансплантации почки, а также пациентам с нарушениями функции почек, печени, нарушениями кроветворения, аутоиммунными заболеваниями. Все перечисленные патологические состояния при применении лизиноприла требуют соответствующего медицинского

наблюдения и лабораторного контроля.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл не рекомендуется назначать пациентам с митральным стенозом или затруднением оттока крови из левого желудочка (при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальная доза лизиноприла следует корректировать, исходя из уровня клиренса креатинина, а затем - в зависимости от ответа пациента на лечение (см. Табл.). У таких пациентов следует регулярно проверять уровень креатинина и калия.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, возникает в начале лечения ингибиторами АПФ, может приводить к нарушению функции почек. В таких случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки ингибиторы АПФ повышают уровень мочевины и креатинина сыворотки крови, обычно эти эффекты исчезают после прекращения приема препаратов. Вероятность таких явлений особенно высока у пациентов с почечной недостаточностью.

Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение подобных больных следует начинать под наблюдением врача, начиная с низких доз, тщательно их подбирая. Поскольку диуретики могут стимулировать развитие описанной выше клинической динамики, в течение первых недель лечения лизиноприлом их прием необходимо прекратить, а функции почек осуществлять тщательное наблюдение.

У некоторых больных артериальной гипертензией без явного заболевания почечных сосудов применение лизиноприла, особенно на фоне приема диуретиков, приводит к повышению уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови; эти изменения обычно бывают незначительными и временными. Вероятность их возникновения выше у больных с нарушениями функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость уменьшения дозы и/или прекращение приема диуретиков и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда запрещено применять лизиноприл пациентам, которые имеют нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке

крови > 177 мкмоль/л и/или протеинурия > 500 мг/сут). Если нарушение функции почек развивается во время лечения лизиноприлом (уровень креатинина в сыворотке крови > 265 мкмоль/л или удваивается по сравнению с исходным уровнем), следует рассмотреть прекращение его применения.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек. Очень редко сообщалось о ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом. Ангионевротический отек может возникнуть в любое время в период лечения. В таких случаях прием препарата необходимо немедленно прекратить, начать соответствующую терапию и установить наблюдение за пациентом к обеспечению полного исчезновения симптомов. Даже в случаях, когда отек локализовано только в области языка и не приводит к нарушению дыхания, пациент может потребовать длительного наблюдения, поскольку терапия антигистаминными средствами и ГКС может оказаться недостаточной.

Зарегистрированы единичные летальные случаи в результате ангионевротического отека гортани или языка. Если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, может развиваться обструктивное нарушение дыхания, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на дыхательных путях. В таких случаях следует немедленно принять меры неотложной терапии, в частности, могут включать введение адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

У пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека в ответ на применение препаратов данной группы.

Ингибиторы АПФ могут вызвать больше случаев ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у пациентов европеоидной расы.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/вальсартаном можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы лекарственного средства Лизиноприл-Тева. Применение лекарственного средства Лизиноприл-Тева можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с или без нарушения дыхания) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо проявлять осторожность в начале применения рацекадотрилу, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу) и вилдаглиптину пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

Анафилактоидные реакции у пациентов, проходящих гемодиализ. Сообщалось о анафилактоидные реакции у пациентов, проходивших гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN69) и одновременно лечились ингибиторами АПФ. Этим пациентам необходимо предложить изменить диализные мембраны на мембраны другого типа или применять антигипертензивный препарат другого класса.

Десенсибилизация. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, к яду перепончатокрылых), развиваются устойчивые анафилактоидные реакции. Этим пациентам удалось избежать у таких пациентов путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ, но после неосторожного повторного применения лекарственного средства реакции восстанавливались.

Печеночная недостаточность. Очень редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и быстро прогрессирует до некроза и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома не обнаружен. Пациентам, у которых во время приема лизиноприла развилась желтуха или наблюдались значительные повышения активности печеночных ферментов, следует прекратить прием препарата и предоставить соответствующую медицинскую помощь.

Нейтропения/агранулоцитоз. Сообщалось о случаях нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения наблюдается редко. После прекращения приема ингибитора АПФ нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер. Необходимо с чрезвычайной осторожностью назначать лизиноприл пациентам с коллагенозом, а также при получении пациентами иммуносупрессивной терапии, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно на фоне нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются

тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной терапии антибиотиками. При применении препарата у таких пациентов рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови и проинструктировать пациентов, чтобы они сообщали о любых признаках инфекции.

Кашель. После применения ингибиторов АПФ возможно появление кашля. Обычно кашель носит непродуктивный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует рассматривать при дифференциальной диагностике кашля как один из возможных вариантов.

Хирургические вмешательства/анестезия. У пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству или анестезии средствами, которые вызывают гипотензию, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторной секреции ренина. Если наблюдается артериальная гипотензия, возникшая через этот механизм, необходимо восстановить объем циркулирующей крови.

Уровень калия в сыворотке крови. Сообщалось о нескольких случаях повышения уровня калия в сыворотке крови пациентов, проходивших терапию ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Среди пациентов, имеющих высокий риск развития гиперкалиемии, являются пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, гипoadостеронизм. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие калий (в том числе заменители соли), калийсберегающие диуретики, другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Необходимо проявлять осторожность при применении калийсберегающих диуретиков и блокаторов рецепторов ангиотензина пациентам, которые принимают ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если одновременное применение этих препаратов с лизиноприлом считается целесообразным, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходимо

осуществлять тщательный гликемический контроль во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

Анафилактические реакции, возникающие при аферезе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При аферезе с декстрана сульфатом применение ингибиторов АПФ может привести к анафилактическим реакциям, которые могут угрожать жизни. Этим симптомам можно избежать путем временного прекращения терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом или заменой ингибиторов АПФ на другие препараты.

Расовая принадлежность. Ингибиторы АПФ могут вызвать большую частоту ангионевротического отека у пациентов с темным цветом кожи (негроидной расы), чем у пациентов европеоидной расы. Также у данной группы больных гипотензивный эффект лизиноприла менее выраженный вследствие большей распространенности гипертензии с низким уровнем ренина у пациентов негроидной расы.

Литий. В общем одновременное применение лития и лизиноприла не рекомендуется.

Двойная блокада РААС. Сообщалось, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушение функции почек (в частности острой почечной недостаточности). Таким образом двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется.

В случае абсолютной необходимости в применении терапии двойной блокады ее следует осуществлять под наблюдением специалиста и регулярно проверять функцию почек, уровни электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не рекомендуется одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Протеинурия. Сообщалось о единичных случаях развития протеинурии у пациентов, особенно с пониженной функцией почек или после приема высоких доз лизиноприла. В случае клинически значимой протеинурии (более 1 г/сут) лизиноприл следует применять только после оценки терапевтической пользы и потенциального риска и при постоянном контроле клинических и биохимических показателей.

Натрий. Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть может вообще считаться «безнатриевым».

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

Учитывая возможность возникновения головокружения и развития утомляемости, лизиноприл может повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, особенно в начале лечения. Поэтому следует воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами до установления индивидуальной реакции на препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Лекарственное средство противопоказано беременным и женщинам, планирующим беременность. Если во время применения данного лекарственного средства подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности стимулирует появление фетотоксичности (снижение функции почек, маловодие, задержку окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае воздействия ингибиторов АПФ во время второго триместра беременности рекомендуется контролировать функцию почек и кости черепа с помощью УЗИ.

Младенцев, матери которых принимали лизиноприл, следует тщательно проверять на наличие артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Кормление грудью. Поскольку информация о возможности применения лизиноприла во время кормления грудью отсутствует, прием лизиноприла во время кормления грудью не рекомендуется. В этот период желательно применять альтернативное лечение, профиль безопасности которого лучше изучен, особенно если выкармливают новорожденного или недоношенного ребенка.

Способ применения и дозы

Лизиноприл необходимо принимать перорально 1 раз в сутки. Как и другие лекарственные средства, которые следует принимать 1 раз в сутки, лизиноприл необходимо принимать каждый день примерно в одинаковое время. Прием пищи не влияет на абсорбцию таблеток лизиноприла. Дозу нужно определять индивидуально в соответствии с клиническими данными пациента и показателей артериального давления.

Артериальная гипертензия.

Лизиноприл можно применять в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств.

Начальная доза.

Начальная доза для пациентов с гипертензией составляет 10 мг. Пациенты с очень активной РААС (в частности с реноваскулярной гипертензией, повышенным выведением соли (натрия хлорида) из организма и/или сниженным объемом межклеточной жидкости, сердечной недостаточностью или тяжелой формой артериальной гипертензии) могут почувствовать чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг, начало лечения должно проходить под непосредственным наблюдением врача. Уменьшение начальной дозы рекомендуется также при наличии почечной недостаточности (см. Табл.).

Поддерживающая доза.

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 20 мг однократно в сутки. Если прием этой дозы не дает достаточного терапевтического эффекта в течение 2-4 недель приема препарата в указанной дозировке, ее можно увеличить. Максимальная доза, которую применяли в длительных контролируемых клинических испытаниях, составила 80 мг в сутки.

Пациенты, принимающие диуретики.

Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть после начала лечения лизиноприлом. Это вероятнее для пациентов, которые принимают диуретики при лечении лизиноприлом. Поэтому таким пациентам рекомендуется принимать препарат с осторожностью из-за вероятности повышенного выведения соли (натрия хлорида) из организма и/или снижение объема межклеточной жидкости. Если есть такая возможность, необходимо прекратить лечение диуретиками за 2-3 дня до начала терапии лизиноприлом. Для больных артериальной гипертензией, которые не могут прекратить лечение диуретиками, терапию лизиноприлом следует начинать с начальной дозы 5 мг, при этом рекомендуется обеспечить наблюдение врача за больным после приема первой дозы, поскольку возможно развитие симптоматической гипотензии (максимальное действие проявляется через 6 часов после приема препарата). Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Последующие дозы лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с реакцией артериального давления. В случае необходимости терапию диуретиками можно восстановить.

Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью.

Дозировка для больных почечной недостаточностью должно базироваться на КК, поддерживающая доза зависит от клинической реакции и подбирается при регулярном измерении показателей функции почек, концентрации калия и натрия в сыворотке крови, как показано ниже в таблице.

Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
Менее 10 мл/мин (включая пациентов на диализе)	2,5 мг*
10-30 мл/хв	2,5-5 мг
31-80 мл/хв	5-10 мг

* Дозировка и/или частота приема необходимо рассчитывать, исходя из показателей артериального давления.

Прием лизиноприла на время проведения диализа можно прекратить.

Дозу можно постепенно увеличивать, пока артериальное давление не нормализуется, или до достижения максимальной дозы - 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность.

Пациентам с сердечной недостаточностью следует принимать лизиноприл как вспомогательную терапию до диуретиков, препаратов наперстянки или β -блокаторов. При этом предварительно, если это возможно, дозу диуретика следует уменьшить. Терапию лизиноприлом можно начинать с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки, прием препарата необходимо осуществлять под наблюдением врача, чтобы выявить начальный эффект препарата на артериальное давление.

Дозу лекарственного средства лизиноприл необходимо повышать:

- увеличивая дозу более чем на 10 мг;
- интервалы между повышением дозы должны составлять не менее 2 недель;
- к высшей дозы, которую переносит пациент - максимум до 35 мг 1 раз в сутки.

Подбор дозы должен базироваться на клинической реакции каждого отдельного пациента. Пациентам, имеющим высокий риск симптоматической гипотензии, например пациентам с повышенным уровнем вывода соли (натрия хлорида) из организма с или без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или пациентам,

которые проходили интенсивную терапию диуретиками, следует улучшить свое состояние, если это возможно, до начала лизиноприла. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Острый инфаркт миокарда.

В зависимости от обстоятельств, пациент должен пройти стандартную рекомендованную терапию, такую как лечение тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой и β -блокаторами. Вместе с этим можно применять нитроглицерин внутривенно или трансдермально.

Начальная доза (первые 3 дня после инфаркта).

Лечение лизиноприлом можно начать в первые 24 часа после появления первых симптомов. Лечение не следует начинать, если показатель систолического артериального давления составляет менее 100 мм рт. ст. Начальная доза лизиноприла составляет 5 мг перорально, через 24 часа повторно назначать 5 мг, 10 мг через 48 часов, в дальнейшем - по 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам с систолическим давлением, не превышающим 120 мм рт. ст., перед началом или во время терапии в первые 3 дня после инфаркта лечения следует начинать с низкой дозы - 2,5 мг перорально.

Показанием для прекращения лечения лизиноприлом является артериальная гипотензия, которая продолжается, когда через 1 час после применения препарата систолическое давление остается ниже 90 мм рт. ст.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. Табл.).

Терапевтическая (поддерживающая) доза.

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае возникновения артериальной гипотензии (систолическое давление ниже 100 мм рт. ст.) Терапевтическая суточная доза не должна превышать 5 мг в сутки, при необходимости указанную дозу можно уменьшить до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла наблюдается пролонгированная артериальная гипотензия (систолическое давление остается ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа), необходимо отменить терапию препаратом лизиноприл. Рекомендуется терапия в течение 6 недель, затем необходимо провести повторную оценку состояния пациента. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности необходимо и в дальнейшем продолжать лечение препаратом лизиноприл.

Осложнения со стороны почек при сахарном диабете.

Для больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа и начальной стадией нефропатии доза лизиноприла составляет 10 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки для достижения оптимального уровня диастолического давления ниже 90 мм рт. ст.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. Табл.).

Пациенты пожилого возраста.

Не было выявлено изменений относительно эффективности и безопасности применения препарата, связанных с возрастом. Однако при достижении возраста, который ассоциируется со снижением функции почек, начальную дозу лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице. После этого дозу нужно подбирать в соответствии с реакцией артериального давления.

Применение пациентам с пересаженной почкой.

Нет опыта применения лизиноприла у пациентов с недавно пересаженной почкой. Итак, препарат лизиноприл таким пациентам не рекомендуется.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата у детей не установлены, поэтому его не следует применять в педиатрической практике.

Передозировка

Количество данных о передозировке препарата людям ограничено.

Симптомы: артериальная гипотензия, сосудистая недостаточность, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, усиленное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: введение физиологического раствора. В случаях возникновения артериальной гипотензии пациента необходимо придать горизонтальное положение на спину и поднять ему ноги. Если есть возможность, можно применить введение ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Если препарат применяли недавно, следует принять меры по выведению лизиноприла

из организма (например, вызвать рвоту, промыть желудок, принять абсорбенты и сульфат натрия). Использование кардиостимулятора показано при устойчивой к терапии брадикардии. Необходимо часто проверять показатели жизненно важных органов, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа, при этом следует избегать использования полиакрилонитрильных метилсульфонатных высокопропускных мембран (например, AN69).

В случае ангионевротического отека назначать антигистаминные препараты. Если клиническая ситуация сопровождается отеком языка, голосовой щели, гортани, необходимо в ургентном порядке начать лечение путем трансдермального введения 0,3-0,5 мл раствора адреналина (1:1000), для обеспечения проходимости дыхательных путей показаны интубация или ларинготомия.

Побочные реакции

Побочные эффекты обычно слабо выражены и кратковременны, прекращение лечения необходимо в крайних случаях. Могут наблюдаться нижеприведенные побочные эффекты, сгруппированные по классам систем и органов.

Со стороны кроветворной и лимфатической систем: снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия.

Со стороны нервной системы и психические расстройства: головокружение, головная боль, изменения настроения, парестезии, вертиго, нарушение вкуса, нарушение сна, спутанность сознания, нарушение обоняния, депрессия, синкопе, нарушение равновесия, дезориентация, шум в ушах и снижение остроты зрения, обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия (особенно после приема первой дозы препарата пациентами с дефицитом натрия, дегидратацией, сердечной недостаточностью); ортостатические эффекты (включая гипотензию) инфаркт миокарда и инсульт (как возможные вторичные явления при чрезмерной гипотензии у пациентов группы риска); ощущение учащенного сердцебиения, тахикардия, синдром Рейно, обмороки. При применении лизиноприла у пациентов с острым инфарктом миокарда возможны, особенно в первые 24 часа, блокада II-III степени, тяжелая артериальная

гипотензия и/или нарушение функции почек, в единичных случаях - кардиогенный шок.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: сухой кашель, ринит, бронхит, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, глоссит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, панкреатит, ангионевротический отек кишечника, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек (ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани), крапивница, алопеция, псориаз, чрезмерное потоотделение, пемфигус, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи, эритема.

Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать одну или несколько из следующих признаков: повышение температуры тела, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный анализ на антиядерные антитела (АНА), повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), могут также возникнуть эозинофилия и лейкоцитоз, высыпания, фотосенсибилизация и другие дерматологические явления.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нарушение функции почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия/анурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: импотенция, гинекомастия.

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

Со стороны эндокринной системы: синдром неадекватной секреции АДГ.

Результаты исследований: повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение уровня печеночных ферментов, гиперкалиемия, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия, протеинурия.

Сообщение про подозреваемые побочные реакции

Сообщение про подозреваемые побочные реакции после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск по лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Препарат не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Меркле ГмбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Людвиг-Меркле-Штрассе 3, 89143, Блаубойрен, Германия.

Источник инструкции

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