

Состав

действующие вещества: эналаприл, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит: эналаприла малеата в пересчете на 100 % вещество – 10 мг, гидрохлоротиазида в пересчете на 100 % вещество – 12,5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, повидон, кальция стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого с кремовым оттенком цвета, с плоской поверхностью, фаской и риской или без риски.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Эналаприл и диуретики. Код АТХ C09B A02.

Фармакодинамика

Лекарственное средство представляет собой комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеат) и диуретика (гидрохлоротиазид).

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – это пептидиловая дипептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизруется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Подавление АПФ приводит к уменьшению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (из-за подавления негативной обратной связи при высвобождении ренина) и уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Эналаприл может также блокировать распад брадикинина, который является мощным вазодепрессорным пептидом. Однако роль этого факта в терапевтических эффектах эналаприла остается неизвестной. В то время как механизм, по которому эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет основную роль в регуляции артериального давления, эналаприл может проявлять антигипертензивный

эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Гидрохлоротиазид (ГХТЗ)– это мочегонное и антигипертензивное средство, повышающее активность ренина плазмы крови. Антигипертензивные эффекты двух компонентов являются аддитивными и, как правило, длятся 24 часа. Хотя один эналаприл проявляет гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное применение с гидрохлоротиазидом у таких пациентов приводит к большему снижению артериального давления. Компонент эналаприла в препарате, как правило, ослабляет уменьшение калия, вызванное приемом гидрохлоротиазида.

Фармакокинетика

Эналаприла малеат

После перорального приема эналаприл быстро абсорбируется, достигая максимальных концентраций в сыворотке крови в течение 1 часа. Основываясь на показателе выведения с мочой, объем абсорбции эналаприла при пероральном применении составляет примерно 60 – 70 %.

После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до эналаприлата – мощного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Максимальные концентрации эналаприлата в сыворотке крови достигаются через 3–4 часа после перорального применения эналаприла малеата. Выводится эналаприл главным образом почками. Основными компонентами в моче является эналаприлат, который составляет примерно 40 % от дозы, и эналаприл в неизмененном виде. За исключением преобразования в эналаприлат признаков существенного метаболизма эналаприла нет. Профиль концентрации эналаприлата в сыворотке крови характеризуется пролонгированной терминальной фазой, что, вероятно, связано со связыванием АПФ. У лиц с нормальной функцией почек равновесное состояние концентраций эналаприлата в сыворотке крови достигается на 4-й день перорального приема эналаприла. Эффективный полупериод кумуляции эналаприлата после многократного перорального применения эналаприла составляет 11 часов. Прием пищи не влияет на абсорбцию эналаприла в желудочно-кишечном тракте. Объем абсорбции и гидролиз эналаприла подобны при приеме различных доз в пределах рекомендованного терапевтического диапазона.

Гидрохлоротиазид

При мониторинге уровней в плазме крови в течение по крайней мере 24 часов период полувыведения из плазмы составлял 5,6–14,8 часа. Гидрохлоротиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. При пероральном применении

как минимум 61 % дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эналаприл/гидрохлоротиазид

Одновременное многократное применение эналаприла и гидрохлоротиазида незначительно влияет или вообще не влияет на биодоступность этих препаратов. Комбинированная таблетка биоэквивалентна отдельным ее компонентам, применяемым одновременно.

Показания

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамидов или другим компонентам лекарственного средства.

Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или уровень креатинина в сыворотке крови превышает 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл)).

Стеноз почечной артерии.

Противопоказано при проведении гемодиализа.

Клиническое состояние после трансплантации почки.

Тяжелые нарушения функции печени.

Анурия, первичный гиперальдостеронизм.

Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкалиемия.

Рефрактерная гипонатриемия.

Симптомная гиперурикемия (подагра).

Беременным или женщинам, которые планируют забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Не следует применять эналаприл с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Эналаприла малеат и гидрохлоротиазид

Другие антигипертензивные препараты.

Сопутствующее применение бета-блокаторов, метилдопы, блокаторов кальциевых каналов может повышать гипотензивный эффект препарата. Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или вазодилататоров может дополнительно снизить артериальное давление.

Ганглиоблокаторы или адrenoблокаторы в сочетании с эналаприлом следует вводить только при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Препараты лития

Диуретики или ингибиторы АПФ снижают почечный клиренс лития и значительно повышают риск интоксикации литием, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут и неселективные НПВП, могут ослаблять антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, эффекты диуретиков и/или других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, пациенты пожилого возраста или пациенты с дегидратацией, включая тех, кто получает лечение диуретиками), которые применяют НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови с дальнейшим ухудшением функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Такие эффекты, как правило, обратимы. Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости. Необходим тщательный контроль функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

Эналаприл

Калийсберегающие диуретики и калиевые добавки.

Ингибиторы АПФ могут усиливать вызванную калийсберегающими диуретиками гиперкалиемию. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также применение пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, 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 (тиазиды 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 приема диуретика, увеличения объема потребления соли или начиная лечение с низких доз препарата.

Трициклические антидепрессанты/ антипсихотические средства/ наркотики.

Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Препараты золота.

Единичные реакции, подобные реакциям на нитриты (симптомы вазодилатации, в том числе приливы, отек лица, головокружение, тошнота, рвота и артериальная гипотензия), наблюдались у пациентов, лечившихся инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Совместный прием ингибиторов АПФ и ингибиторов mTOR (например, темсиролимуза, сиролимуса, эверолимуса) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

Симпатомиметики.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Антидиабетические препараты.

Эпидемиологические исследования указывают на то, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ и антидиабетических средств (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может повысить эффект снижения глюкозы в крови с риском гипогликемии. Такой эффект, вероятно, будет иметь место в течение первых недель сопутствующего лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы.

Эналаприл можно с осторожностью применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (когда ее применяют как тромболитическое средство), тромболитическими средствами и бета-блокаторами.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина.

Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с высокой частотой появления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную 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.

Гидрохлоротиазид

Нижеприведенные лекарственные средства могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками при их одновременном применении:

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин).

Возможно усиление чувствительности к действию миорелаксантов.

Алкоголь, барбитураты, наркотические анальгетики.

Может происходить потенцирование ортостатической гипотензии.

Антидиабетические препараты (пероральные противодиабетические средства и инсулин).

На фоне лечения тиазидами возможно снижение глюкозотолерантности. Может возникнуть потребность в изменении дозировки. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска возникновения лактатацидоза вследствие возможной почечной недостаточности, связанной с приемом гидрохлортиазида.

Холестирамин и смолы колестипола.

Анионно-обменные смолы могут уменьшить всасывание гидрохлортиазида. Однократные дозы холестирамина или смол колестипола снижают всасывание гидрохлортиазида из желудочно-кишечного тракта соответственно на 85 % и 43 %.

Удлинение интервала QT (например, прокаинамид, амиодарон, соталол).

Повышенный риск тахикардии типа «пируэт».

Сердечные гликозиды.

Гипокалиемия может повысить чувствительность или увеличить клинический ответ сердца на токсичность дигиталиса (например, повышенная желудочковая возбудимость).

Амфотерицин В (парентерально), кортикостероиды, адренокортикотропный гормон, стимулирующие слабительные средства или глицеризин (обнаруженный в лакрице).

Гидрохлортиазид может усиливать нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемию.

Калийуретические диуретики (например, фуросемид), карбеноксолон, слабительные средства (в случае злоупотребления).

Гидрохлортиазид может вызвать повышение потери калия и/или магния.

Прессорные амины (например, адреналин).

Тиазиды могут снизить реакцию в ответ на прессорные амины, но не настолько, чтобы исключать сопутствующий прием.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат).

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут снижать выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усилить их миелосупрессивный эффект.

Ингибиторы простагландин-синтазы.

У некоторых пациентов их применение может уменьшать диуретические, натрийуретические и антигипертензивные эффекты диуретиков.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).

Может потребоваться коррекция доз лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременный прием тиазидов может повышать частоту возникновения случаев гиперчувствительности к аллопуринолу.

Салицилаты.

В случае приема высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.

Метилдопа.

Есть отдельные сообщения о возникновении гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Циклоспорин.

При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений наподобие подагры.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден).

Увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Алкоголь (этанол), барбитураты, наркотические средства или антидепрессанты.

Могут приводить к усилению ортостатической гипотензии.

Другие гипотензивные средства.

Аддитивный эффект.

Гликозиды наперстянки.

Гипокалиемия или гипомагниемия, индуцированная приемом тиазидов, может привести к развитию сердечной аритмии, вызванной гликозидами наперстянки.

Лекарственные препараты, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови.

Периодический контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендованы при одновременном приеме лозартана/гидрохлоротиазида с лекарственными средствами, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические препараты), а также с нижеприведенными средствами (в том числе с антиаритмическими), которые вызывают тахикардию типа «пируэт», при этом гипокалиемия является фактором риска развития тахикардии типа «пируэт» (желудочковой тахикардии):

- антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин для внутривенного введения).

Соли кальция.

Тиазидные диуретики могут увеличивать содержание кальция в сыворотке крови вследствие снижения его выведения. При необходимости назначения препаратов кальция дозу следует подбирать, контролируя содержание кальция в сыворотке крови.

Влияние на результаты лабораторных исследований.

Благодаря влиянию на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. раздел «Особенности применения»).

Карбамазепин.

Учитывая риск симптоматической гипонатриемии, необходимо осуществлять клинический и биологический мониторинг.

Йодсодержащие контрастные средства.

В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз контрастных средств. Пациенты требуют регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут и неселективные НПВП.

При одновременном применении НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида и усиливать влияние гидрохлоротиазида на уровень калия в сыворотке крови.

Бета-блокаторы и диазоксид.

Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Амантадин.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

Особенности применения

Эналаприл и гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и дисбаланс электролитов.

Симптоматическую артериальную гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Среди пациентов с артериальной гипертензией, получающих Эналозид 12,5, артериальная гипертензия развивается чаще у пациентов с нарушением водно-электролитного обмена, например, вследствие терапии диуретиками, ограничения употребления соли, диализа, диареи или рвоты. В таком случае необходимо проводить регулярный контроль уровня электролитов в сыворотке крови. Симптоматическая артериальная гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высокие дозы

петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам лечение следует начинать под наблюдением врача.

Пациентов следует обследовать относительно клинических признаков водного и электролитного дисбаланса, таких как дегидратация, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, который может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому; гипомагниемия или гипокалиемия, которые могут возникать вследствие диареи или рвоты. У таких пациентов следует периодически проверять уровень электролитов в сыворотке крови.

Особенно внимательным должен быть подход к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и, если необходимо, ввести внутривенно 0,9 % раствор натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для лечения, которое можно продолжать после нормализации артериального давления и восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным артериальным давлением препарат может дополнительно уменьшить уровень артериального давления. Такую реакцию не следует расценивать как основание для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или препаратом Эналозид 12,5.

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, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана с высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) 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 нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Противопоказания» или

«Особенности применения»).

Нарушение функции почек.

Сообщалось о нарушении функции почек, вызванном эналаприлом, особенно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечных артерий. Если диагноз установлен быстро и проведено соответствующее лечение, почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно обратима.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией при отсутствии почечной недостаточности в случае приема эналаприла вместе с диуретиком наблюдается повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Может потребоваться уменьшение дозы эналаприла и/или прекращение приема диуретиков. В таком случае необходимо учитывать возможность существования стеноза почечных артерий.

Гиперкалиемия.

Комбинация эналаприла и диуретика в низких дозах может вызвать гиперкалиемию.

Литий

Сопутствующий прием эналаприла и лития обычно не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста.

Эффективность и переносимость эналаприла малеата и гидрохлоротиазида, которые применяются одновременно, подобны как у пациентов пожилого возраста, так и у младших взрослых пациентов с артериальной гипертензией.

Применение детям.

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены.

Эналаприл.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

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

Реноваскулярная гипертензия.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом аорты единственной здоровой почки, принимающих ингибиторы АПФ, существует повышенный риск развития артериальной гипотензии. Даже при слабых изменениях уровня креатинина сыворотки крови может ухудшиться функция почек. Лечение этих пациентов следует начинать с низких доз, тщательно корректируя дозы и контролируя функцию почек.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

У некоторых пациентов, которым применяли диализ с использованием мембран с высокой проницаемостью (например AN 69) и которых одновременно лечили ингибиторами АПФ, развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется применение диализных мембран другого типа или антигипертензивных средств другой группы.

Пересадка почек.

Опыт применения лекарственного средства Эналозид 12,5 пациентам с недавно пересаженной почкой отсутствует. Поэтому лечение препаратом для них не рекомендуется.

Нарушение функции печени.

Очень редко с применением ингибиторов АПФ связывают синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, при возникновении желтухи или значительном повышении уровня печеночных ферментов следует прекратить их прием и получить соответствующую медицинскую помощь.

Нейтропения/агранулоцитоз.

Были сообщения о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ. Нейтропения редко возникает у пациентов с нормальной функцией почек и без особых факторов риска. Эналаприл следует очень осторожно применять пациентам с коллагенозом, при иммунодепрессивной терапии, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, особенно если раньше установлено нарушение функции почек. У некоторых из таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые иногда не реагируют на интенсивную терапию антибиотиками.

При применении эналаприла этим пациентам рекомендуется периодический контроль количества лейкоцитов, а пациент должен информировать врача о любых признаках инфекции.

Гиперкалиемия.

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, с нарушенной функцией почек, пациентов в возрасте > 70 лет, пациентов с сахарным диабетом, транзиторными состояниями, в частности с обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом, и в случае сопутствующего приема калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида); при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение уровня калия в сыворотке крови (например гепарин). В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, у пациентов с нарушением функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные аритмии. Если сопутствующий прием эналаприла и любого из вышеупомянутых препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью, регулярно контролируя содержание уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Гипогликемия.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные антидиабетические препараты или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль, особенно в первый месяц лечения ингибиторами АПФ.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек.

У некоторых пациентов, которых лечили ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, включая Эналозид 12,5, появлялся ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Он может возникать в любое время в течение лечения. В таком случае применение лекарственного средства Эналозид 12,5 необходимо немедленно прекратить и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы удостовериться в полном исчезновении симптомов. Даже если отмечается только отек языка при отсутствии дыхательного дистресса, пациенту может понадобиться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными и кортикостероидными агентами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном ангионевротическом отеке гортани или языка. При возникновении отека языка, голосовой щели или гортани вероятно

возникновение обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших операцию на органах дыхания. В этих случаях необходимо применение неотложной терапии, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1 : 1000 (0,3 – 0,5 мл) и/или меры по обеспечению свободной проходимости дыхательных путей.

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

Пациенты, у которых ранее возникал ангионевротический отек, который не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при применении ингибиторов АПФ.

Совместный прием ингибиторов АПФ и ингибиторов mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих; например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизирующей терапии.

Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, при проведении десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактикоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Редко при аферезе ЛПНП с помощью декстрансульфата у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут проявляться опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Таких реакций можно избежать при временной отмене терапии ингибитором АПФ перед каждым аферезом.

Кашель.

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный, стойкий характер и прекращается после отмены препарата. Кашель в связи с лечением ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургические операции/анестезия.

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично по отношению к компенсаторному высвобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия,

которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется с помощью увеличения объема жидкости.

Расовый фактор.

Эналаприл может менее эффективно снижать артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у пациентов другой расы, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек.

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для лечения пациентов с нарушением функции почек, а также когда уровень клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже (то есть при умеренной или выраженной почечной недостаточности).

Таблетки Эналозид 12,5 не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин), пока титрование отдельных компонентов препарата не укажет на потребность в дозах, присутствующих в комбинированных таблетках.

Нарушение функции печени.

Тиазиды следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже при незначительных отклонениях жидкостного и электролитного баланса может возникнуть печеночная кома.

Метаболические и эндокринные эффекты.

Терапия тиазидами может изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция доз антидиабетических препаратов, включая инсулин. Лечение тиазидами может спровоцировать проявления латентного диабета.

Тиазиды могут снижать уровни натрия, магния и калия в сыворотке крови.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов может ассоциироваться с терапией тиазидными диуретиками; однако в течение применения малых доз (12,5 мг) сообщалось о минимальном эффекте или о его отсутствии.

Тиазиды могут уменьшить выведение кальция с мочой и вызвать периодическое незначительное повышение кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреоза.

Применение тиазидов следует прекратить перед проведением тестов по функции щитовидной железы.

Терапия тиазидными диуретиками может вызвать гиперурикемию и/или обострение подагры у некоторых пациентов. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой кислоты в моче и, таким образом, может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Хотя нет данных из контролируемых клинических исследований относительно пациентов, получающих Эналозид 12,5, у них, как и у пациентов, получающих терапию диуретиками, следует регулярно измерять уровни электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать дисбаланс жидкости и электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Опасными признаками нарушения водно-электролитного баланса является ксеростомия, жажда, слабость, летаргический сон, сонливость, утомляемость, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Хотя в течение применения тиазидных диуретиков может возникнуть гипокалиемия, совместная терапия с эналаприлом может уменьшить гипокалиемию, вызванную применением диуретика. Риск гипокалиемии может повышаться у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, в случае недостаточного перорального употребления электролитов и у пациентов, которые одновременно получают терапию кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникать гипонатриемия за счет разжижения крови. Дефицит хлоридов обычно умеренный и не требует лечения.

Тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Препарат может влиять на результаты таких лабораторных анализов:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови;

- гидрохлоротиазид может давать положительный результат в антидопинговом тесте.

Повышенная чувствительность.

У пациентов, склонных к аллергии, или у больных с бронхиальной астмой в анамнезе могут возникать реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду.

При применении тиазидных диуретиков наблюдалось обострение или активация системной красной волчанки.

Немеланомный рак кожи.

Результаты двух последних фармакоэпидемиологических исследований (согласно датским общенациональным источникам информации, включая датский реестр случаев рака и государственный реестр назначенных лекарств) показали совокупную дозозависимую связь между применением гидрохлоротиазида и возникновением базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может быть причиной развития данных патологий. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на предмет новых очагов поражения, а также изменений в уже существующих и сообщать о любых подозрительных поражениях кожи.

Подозрительные поражения кожи подлежат гистологическому исследованию при помощи биопсии.

Пациентам следует рекомендовать ограничить нахождение под солнечными лучами и УФ-лучами и использовать надлежащую защиту при нахождении под солнечными лучами и УФ-лучами с целью минимизации риска рака кожи.

Целесообразность применения гидрохлоротиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»).

Особые предостережения относительно вспомогательных веществ.

Эналозид 12,5 содержит лактозу. Пациентам с галактозной недостаточностью, лактазной недостаточностью Лаппа или с синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять это лекарственное средство.

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

Во время управления автомобилем и другими механическими средствами следует быть осторожными и учитывать возможность возникновения нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головокружение или сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Ингибиторы АПФ противопоказано применять беременным и женщинам, планирующим беременность (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенток, планирующих беременность, необходимо информировать относительно потенциального вреда для плода, поэтому их следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию.

Эпидемиологические заключения относительно риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не однозначны; однако нельзя исключать некоторого повышения риска. Известно, что применение ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности может вызвать развитие фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардацию окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ проходил в период беременности, следует проводить периодические ультразвуковые обследования для оценки интраамниотического пространства. Однако как врачам, так и пациентам необходимо знать о том, что олигогидрамнион может развиться уже после появления у плода необратимых повреждений.

Если применение ингибиторов АПФ произошло во II триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек эмбриона и черепа эмбриона.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл, который обладает способностью проникать через плаценту, можно частично вывести из организма новорожденного путем перитонеального диализа; теоретически его можно вывести путем обменного переливания крови,

хотя нет опыта проведения последней процедуры.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в период I триместра, ограничен. Данных, полученных из исследований на животных, недостаточно.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. При применении во II и III триместрах беременности гидрохлоротиазид может нарушить фетоплацентарное кровообращение и вызывать желтуху у плода или у новорожденного ребенка, электролитный дисбаланс и тромбоцитопению.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии у беременных, поскольку вместо благотворного влияния на течение заболевания он повышает риск уменьшения объема плазмы и ухудшает маточноплацентарное кровоснабжение.

Гидрохлоротиазид не следует использовать для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных.

Гидрохлоротиазид противопоказано применять в период беременности.

Кормление грудью

Эналаприл

По некоторым фармакокинетическим данным, очень низкие концентрации лекарственного средства проникают в грудное молоко (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначительными, применение лекарственного средства не рекомендуется во время кормления грудью новорожденных, из-за гипотетического риска эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта такого применения. Если его применения крайне необходимо, кормление грудью необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

При артериальной гипертензии.

Начальная доза препарата – 1 таблетка 1 раз в сутки. Если желаемый эффект не достигается, то суточную дозу следует повышать до 2 таблеток 1 раз в сутки. Максимальная доза – 2 таблетки в сутки.

При почечной недостаточности.

Для пациентов с нарушением функции почек, умеренной или выраженной почечной недостаточности (при уровне клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже) тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными.

Если уровень креатинина в диапазоне от > 30 до < 80 мл/мин, Эналозид 12,5 следует применять только после предварительного определения дозы каждого из компонентов.

Рекомендованная начальная доза эналаприла малеата, применяемого отдельно, при легком нарушении функции почек составляет от 5 до 10 мг.

Предварительное лечение диуретиками.

Если пациент уже получает диуретики, рекомендуется отменить лечение или уменьшить дозу диуретика по крайней мере за 2–3 дня до начала терапии Эналозидом 12,5, чтобы избежать резкого снижения артериального давления. Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть в начале терапии Эналозидом 12,5, она чаще наблюдается у пациентов, у которых предшествующая терапия диуретиками вызвала нарушение водно-электролитного баланса.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлена.

Передозировка

Лечение – симптоматическое и поддерживающее. Применение препарата следует прекратить и тщательно обследовать пациента. Предложенные меры включают: провоцирование рвоты, если препарат был принят недавно, а также коррекцию дегидратации, электролитного дисбаланса и артериальной гипотензии с помощью общепринятых мероприятий.

Эналаприла малеат. Основным проявлением передозировки является выраженная артериальная гипотензия, которая возникает в течение 6 часов после приема препарата и сопровождается блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, головокружение, тревожность и кашель. Уровни эналаприла в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприлата. При появлении артериальной гипертензии может

возникнуть необходимость введения ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов.

Рекомендованным лечением при передозировке является внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. Эналаприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

При брадикардии, резистентной к терапевтическим средствам, показана терапия с помощью кардиостимулятора.

Гидрохлоротиазид. Наиболее частыми симптомами передозировки являются проявления гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. Если также применять препарат дигиталиса, гипокалиемия может усилить проявления сердечной аритмии. Также проявлениями передозировки может быть тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезия, истощение, расстройства сознания, тошнота, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями были головокружение и повышенная утомляемость, которые обычно исчезали при снижении дозы и редко требовали отмены лекарственного средства.

Другими побочными реакциями (1–2%) были: мышечные судороги, тошнота, астения, ортостатические эффекты, включая артериальную гипотензию; головная боль, кашель и импотенция.

Ниже приведены побочные реакции, о которых сообщалось, в частности при применении отдельно эналаприла или гидрохлоротиазида, во время клинических исследований или после выхода препарата на рынок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: неортостатическая гипотензия, пальпитация, тахикардия, боль в грудной клетке.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, диарея, рвота, диспепсия, абдоминальная боль, пептические язвы, метеоризм, запор, сухость во рту, афтозные язвы.

Со стороны нервной системы/психики: синкопе, бессонница, сонливость, парестезии, головокружение, вертиго, утомляемость, недомогание, нервозность, парез (вследствие гипокалиемии).

Со стороны органов дыхания: диспноэ, аллергический альвеолит.

Со стороны кожи: синдром Стивенса – Джонсона, сыпь, зуд, усиленная потливость, диафорез, фоточувствительность или другие дерматологические реакции.

Со стороны крови: снижение уровня гемоглобина, гематокрита, уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов, редко – нейтропения, тромбоцитопения, угнетение функции костного мозга.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы: снижение либидо.

Метаболические расстройства: подагра.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах.

Другие: симптомокомплекс, который может включать такие симптомы: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит и артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз.

Реакции гиперчувствительности: редко сообщалось о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»). Очень редко сообщалось об интестинальном ангионевротическом отеке при применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

Изменения лабораторных показателей: гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, повышение уровня азота, мочевины крови и креатинина сыворотки крови, повышение уровня печеночных ферментов и/или билирубина в сыворотке крови. Эти симптомы, как правило, носят обратимый характер при отмене препарата. Отмечались случаи гиперкалиемии, гипохлоремического алкалоза, гипوماгнемии, гиперкальциемии, повышение уровней холестерина и триглицеридов крови. Влияние на результаты таких лабораторных показателей:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;

- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови;
- из-за влияния на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез, поэтому перед обследованием оценки их функции лечение препаратом следует прекратить.

Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении отдельных компонентов препарата и могут быть потенциальными побочными эффектами лекарственного средства Эналозид 12,5.

Эналаприл.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: илеус, анорексия, изменение вкусовых ощущений, стоматит, глоссит, тошнота.

Со стороны гепатобилиарной системы: печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), холецистит, печеночный некроз, холестаз.

Со стороны нервной системы/психики: депрессия, спутанность сознания, расстройства сна, аномальные сновидения, астения.

Со стороны органов дыхания: легочные инфильтраты, бронхоспазм/астма, боль в горле и охриплость голоса, ринорея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушение сердечного ритма, стенокардия, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда или инсульт (возможно, вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска), феномен Рейно.

Со стороны кожи и слизистых оболочек: фоточувствительность, алопеция, эритродермия, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, пузырчатка.

Со стороны системы крови: апластическая и гемолитическая анемия, гипонатриемия.

Со стороны иммунной системы: крапивница, анафилактический шок, аутоиммунные нарушения.

Метаболические расстройства: гипогликемия.

Другие: нечеткость зрения, лимфаденопатия, олигурия, синдром нарушения секреции антидиуретического гормона, мышечные судороги.

Гидрохлоротиазид.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия.

Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха (внутрипеченочная, холестатическая), печеночный некроз, холестаз, холецистит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, раздражение желудка, сиалоденит, изменение вкусовых ощущений, тошнота.

Метаболические расстройства: глюкозурия, гипохлоремический алкалоз (который может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому), гиперурикемия (которая может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания), гипогликемия, снижение глюкозотолерантности (что может обусловить манифестацию латентного сахарного диабета).

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая и гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, крапивница.

Со стороны кожи и слизистых оболочек: фоточувствительность, некротизирующий ангиит (васкулит), токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны органов зрения: ксантопсия, транзиторное нарушение зрения.

Со стороны органов дыхания: респираторный дистресс (включая пневмонию и отек легких).

Со стороны нервной системы/психики: беспокойство, дезориентация, изменения настроения, истощение.

Изменения лабораторных показателей: электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию).

Другие: лихорадка, интерстициальный нефрит, спазмы мышц, судороги, ощущение жажды, половые расстройства.

Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы).

Частота "неизвестна": немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

Описание выделенных побочных реакций

Немеланомный рак кожи: по данным эпидемиологических исследований наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от общей дозы гидрохлоротиазида (совокупный доза-эффект) (см. «Особенности применения»).

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 2 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Источник инструкции

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