

Состав

действующие вещества: лизиноприл и гидрохлоротиазид;

1 таблетка Липразида 10 содержит лизиноприла (в пересчете на 100% безводный лизиноприл) - 10 мг, что соответствует лизиноприла дигидрата - 10,89 мг и гидрохлоротиазида (в пересчете на 100% сухое вещество) - 12,5 мг;

вспомогательные вещества: Липразида 10 - манит (Е 421), крахмал кукурузный, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172), кальция гидрофосфата дигидрат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

Липразида 10 - таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, кремового цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность и вкрапления от желтого до коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Лизиноприл и диуретики. Код АТХ С09В А03.

Фармакодинамика

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) лизиноприл и диуретик гидрохлоротиазид.

Лизиноприл ингибирует АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению уровня альдостерона. Это приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и системного артериального давления.

Гидрохлортиазид является тиазидным диуретиком с антигипертензивным действием. Снижает реабсорбцию электролитов и воды в дистальных канальцах почек, увеличивает диурез, вследствие чего уменьшается общий циркулирующий объем крови и снижается повышенное артериальное давление. Значительное снижение систолического и диастолического артериального давления наступает через 3-4 дня приема гидрохлоротиазида, а оптимальный

антигипертензивный эффект наблюдается после 3-4 недель применения препарата.

Комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида приводит к более выраженному гипотензивному эффекту, чем каждый компонент по отдельности.

Немеланомного рака кожи: результаты двух фармакоэпидемиологического исследований, базировавшихся на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, продемонстрировали кумулятивный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом (ГХТЗ) и возникновением базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК).

Одно исследование включало популяцию с 71533 пациентов с БКК и 8629 пациентов с ПКК, которых сравнивали с 1430833 и 172462 пациентами из контрольной популяции соответственно. Применение высоких доз ГХТЗ ($\geq 50,000$ мг кумулятивно) было связано с скорректированным коэффициентом риска (КР) 1,29 (95% доверительный интервал (CI): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для ПКК. Четкий кумулятивный дозозависимый связь наблюдался как для БКК, так и для ПКК.

Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и применением ГХТЗ: 633 случая рака губы (ПКК) сопоставляли с 63067 пациентами контрольной популяции, используя стратегию случайной выборочной совокупности. Кумулятивный дозозависимый связь был продемонстрирован со скорректированным КР 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), который увеличивался в КР 3,9 (3,0-4,9) для высоких доз ($\sim 25\,000$ мг) и КР 7,7 (5,7-10,5) для высокой кумулятивной дозы ($\sim 100\,000$ мг) (см. раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика

Биодоступность лизиноприла составляет около 30%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию лизиноприла. Незначительное количество (6-10%) связывается с белками плазмы крови. Начальный эффект после применения лизиноприла развивается через 1 час, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-7 часов после приема. Практически не метаболизируется в организме, только около 7% лизиноприла метаболизируется в печени. Лизиноприл частично проникает через плацентарный барьер. Основное количество вещества выводится из организма в неизмененном виде с мочой. Период полувыведения из сыворотки крови составляет 12 часов. Выведение лизиноприла у пациентов пожилого возраста замедлена.

Диуретическое действие гидрохлоротиазида развивается через 2 часа после приема и достигает максимальной выраженности через 3-4 часа, длится 6-12 часов. Биодоступность гидрохлоротиазида составляет 65-70%. Около 40% связывается с белками плазмы крови. Проникает через плаценту и экскретируется в грудное молоко. Гидрохлортиазид не метаболизируется, выводится почками.

Показания

Артериальная гипертензия, если монотерапии гидрохлоротиазидом или лизиноприлом не достигнуто желаемого снижения артериального давления.

Противопоказания

- Чувствительность к лизиноприлу, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ;
- Чувствительность к производным сульфонамидов;
- Ангioneвротический отек в анамнезе, вызванный предыдущим применением ингибиторов АПФ;
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнез;
- Митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия с выраженными гемодинамическими нарушениями;
- Острый инфаркт миокарда с нестабильной гемодинамикой;
- Кардиогенный шок;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин), уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 220 мкмоль / л, анурия;
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки;
- Состояние после трансплантации почки;
- Механическая непроходимость мочевыводящих путей;
- Нарушение водно-солевого обмена (резистентная к лечению гиперкалиемия / гипокалиемия, рефрактерная гипонатриемия, гиповолемия);
- Тяжелые формы сахарного диабета,
- Тяжелая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия;
- Первичный гиперальдостеронизм;
- Обострение подагры;
- Порфирия;
- Применение с алискиренсисными препаратами пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$);

- Применение высокопропускными мембран с полиакрилнитрилнатрий-2-метилаллилсульфонат (например AN 69) при гемодиализе;
- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Другие антигипертензивные препараты: возможно усиление гипотензивного действия. Применение с нитроглицерином и другими органическими нитратами или вазодилататорами может еще больше снизить артериальное давление. Ганглиоблокаторы или блокаторы адренергических нейронов могут быть применены в комбинации с препаратами лизиноприла только под строгим контролем.

Следует избегать сочетания с алискирен-содержащими препаратами.

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

Препараты лития обратимое повышение уровня лития в сыворотке крови и развитие его токсических эффектов. Тиазидные диуретики и ингибиторы АПФ снижают почечный клиренс лития и значительно повышают риск литиевой интоксикации. Поэтому применять комбинацию лизиноприл / гидрохлоротиазид одновременно с литием не рекомендуется, но если такое сочетание необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

Другие диуретики: отмечается суммирование антигипертензивного эффекта. У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно у тех, кому диуретики были назначены недавно, применение лизиноприла иногда может вызывать чрезмерное снижение артериального давления. Терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии комбинированным препаратом лизиноприл / гидрохлортиазид для предотвращения развития симптоматической гипотензии. Если это невозможно, лечение необходимо начинать с применения только лизиноприла.

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащими пищевые добавки или калийсодержащими заменители пищевой соли повышается риск развития гиперкалиемии. Обычно потеря калия вследствие приема тиазидных диуретиков

ослабляется Калийсберегающие действием лизиноприла. Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителя может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек или сахарным диабетом. Если одновременное применение комбинации лизиноприла / гидрохлоротиазида и любого из этих средств необходимо, следует применять их с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови.

Препараты, которые индуцируют желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes»: из-за риска гипокалиемии повышается риск развития сердечных аритмий, в т.ч. желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes» при одновременном применении гидрохлоротиазида и лекарственных средств, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови:

- Антиаритмические препараты класса I (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- Антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- Нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- Другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, анестетики: одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки, неселективные НПВП: при длительном применении НПВП снижается гипотензивное и диуретический эффект ингибиторов АПФ и тиазидов. Сопутствующий прием НПВП и ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек. Обычно эти эффекты обратимы. В отдельных случаях может наблюдаться острая почечная недостаточность, особенно при нарушении функции почек, например, у пациентов пожилого возраста или у пациентов со обезвоживанием. НПВП могут усиливать влияние гидрохлоротиазида на уровень калия в сыворотке крови, снижать натрийуретический эффект тиазидов; повышается риск НПВП-индуцированных нарушений функции почек.

Триметоприм, гепарин: одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидов с триметопримом повышает риск гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Гипогликемические препараты (инсулины, пероральные гипогликемические средства): эпидемиологические исследования указывают на то, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств может усилить эффекты по снижению уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Вероятность такого эффекта особенно высока в течение первых недель комбинированного лечения, а также при нарушении функции почек. Может возникнуть потребность в коррекции доз противодиабетических препаратов.

Препараты золота: нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая приливы, тошноту, головокружение, артериальная гипотензия, что может быть очень значительной) после инъекции золота (например, натрия однократно,) отмечались чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ.

Симпатомиметики: может снижаться гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

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

Амфотерицин В (парентерально), карбенексолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или стимулирующие слабительные: гидрохлоротиазид может усиливать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

Соли кальция и витамин D: тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция и повышать уровень кальция в плазме крови. Следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови и корректировать дозу кальция / витамина D.

Сердечные гликозиды: повышается вероятность токсических эффектов гликозидов (в т.ч. повышенной возбудимости желудочков) вследствие развития тиазид-индуцированных гипокалиемии и гипомagneмии.

Холестирамин и колестипол: возможна задержка или уменьшение абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии анионных смол до 85%. Поэтому препараты сульфонамидных диуретиков следует принимать по крайней мере за 1 час до или через 4-6 часа после приема этих препаратов.

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

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарином хлорид): гидрохлоротиазид усиливает действие этих препаратов и повышает чувствительность к тубокурарину.

Соталол: тиазид-индуцированная гипокалиемия может увеличить риск соталол-индуцированных аритмий.

Аллопуринол: одновременное применение ингибиторов АПФ и аллопуринола повышает риск поражения почек и может привести к повышенному риску лейкопении. Повышается риск аллергических реакций.

Средства для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон): может возникнуть необходимость в увеличении дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Циклоспорин: одновременное применение ингибиторов АПФ и циклоспорина увеличивает риск повреждения почек и гиперкалиемии. Одновременное применение диуретиков может увеличить риск развития гиперурикемии и подагроподобных осложнений.

Ловастатин: одновременное применение ингибиторов АПФ и ловастатина увеличивает риск гиперкалиемии.

Алдеслейкин: усиление гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ.

Средства, подавляющие функцию костного мозга повышается риск развития нейтропении и / или агранулоцитоза.

Цитостатики, иммуносупрессивные препараты, прокаинамид: применение с ингибиторами АПФ может привести к повышенному риску развития лейкопении.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат): тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивного эффекты.

Прессорные амины (например, норэпинефрин, эпинефрин): возможно уменьшение ответа на воздействие прессорных аминов, но не настолько, чтобы исключить их применение.

Барбитураты, диазепам, наркотические препараты: возможно потенцирование влияния на развитие артериальной и ортостатической гипотензии.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден): повышение биодоступности тиазидных диуретиков вследствие снижения моторики

пищеварительного тракта и скорости эвакуации из желудка.

Салицилаты: при высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.

Метилдопа Сообщалось об отдельных случаях гемолитической анемии при применении с гидрохлоротиазидом.

Метформин: следует применять с осторожностью, учитывая риск лактатацидоза из-за возможной гидрохлортиазид-индуцированной функциональную почечную недостаточность.

Бета-блокаторы, диазоксид: возможно повышение их гипергликемического эффекта за счет тиазидов.

Амантадин: гидрохлоротиазид может повысить риск побочных реакций амантадина.

Карбамазепин: риск гипонатриемии. Следует контролировать уровень электролитов.

Йодсодержащие контрастные средства: в случае диуретик-индуцированного обезвоживания повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно на фоне высоких доз препаратов йода. Перед применением йодсодержащих контрастных средств следует провести регидратацию.

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

Алкоголь: возможно усиление гипотензивного эффекта любых антигипертензивных препаратов.

Влияние на результаты лабораторных анализов: из-за влияния на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез.

Препарат можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-блокаторами и / или нитратами под наблюдением врача.

Препараты лизиноприла следует с осторожностью применять больным с острым инфарктом миокарда в течение 6-12 часов после введения стрептокиназы из-за риска развития артериальной гипотензии.

Особенности применения

Немеланомного рак кожи

Повышение риска возникновения немеланомного рака кожи (НМРШ) с увеличением кумулятивной дозы ГХТЗ было обнаружено в двух фармакоэпидемиологических исследованиях. Фотосенсибилизирующее действие ГХТЗ может выступать в качестве возможного механизма развития данной патологии.

Пациентов, принимающих ГХТЗ отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске развития НМРШ, особенно при длительном применении, о необходимости регулярной проверки кожи и о немедленном сообщении врача о новых поражениях или о любых подозрительных новообразованиях на коже, изменениях поражений кожи или родинок.

Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мероприятиях, таких как ограничение влияния солнечного света и УФ-облучения, а в случае их воздействия - о необходимости адекватной защиты кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала.

Пациентам, ранее перенесшим НМРШ, также может понадобиться просмотр применения ГХТЗ.

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью и более вероятна у пациентов с гиповолемией, электролитным дисбалансом (в т.ч. гипонатриемией, гипохлоремическим алкалозом, гипомагниемией или гипокалиемией), например, при терапии диуретиками, при низкосолевой диете, диализе, диарее, рвоте или при тяжелых формах ренинзависимой гипертензии. Таким пациентам следует регулярно проводить определение электролитов сыворотки крови. Пациентам с повышенным риском симптоматической гипотензии начало терапии и коррекции дозы следует проводить под тщательным медицинским контролем. Особое внимание необходимо пациентам с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга, у которых чрезмерное снижение давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и при необходимости сделать внутривенное вливание физиологического раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для дальнейшего его применения. После нормализации артериального давления и восстановления эффективного объема крови возможно возобновлении терапии препаратом лизиноприл / гидрохлоротиазид в пониженной дозировке или отдельно одним из компонентов.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным артериальным давлением лизиноприл может дополнительно снизить системное артериальное давление. Этот эффект - ожидаемый и обычно не является причиной для прекращения лечения. Если гипотензия симптоматической может потребоваться уменьшение дозы или отмены комбинированного препарата лизиноприл / гидрохлоротиазид.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)

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

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

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

Предшествующая терапия диуретиками

Симптоматическая артериальная гипотензия может возникать после начальной дозы комбинированного препарата лизиноприл / гидрохлоротиазид. Это более вероятно у пациентов с дегидратацией и / или солевым дефицитом в результате предшествующей терапии диуретиками. Терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения комбинации лизиноприл / гидрохлоротиазид. Если это невозможно, лечение следует начинать только с одной лизиноприла в дозе 5 мг.

Стеноз аортального и / или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

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

Нарушение функции почек

Тиазиды не могут быть приемлемыми диуретиками для применения у пациентов с нарушением функции почек. Они неэффективны при КК 30 мл / мин или ниже (умеренная или тяжелая почечная недостаточность).

Комбинированный препарат лизиноприл / гидрохлоротиазид не следует применять в качестве начальной терапии у любого пациента с нарушением функции почек.

Лизиноприл / гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 80 мл / мин), пока путем титрования доз отдельных активных веществ препарата не будет установлена необходимость применения именно таких доз, содержащиеся в комбинированной таблетке.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, возникает после начала терапии ингибиторами АПФ, может привести к дальнейшим расстройствам функции почек с возможным последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явных признаков болезни почек может наблюдаться незначительное временное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно если лизиноприл применять одновременно с диуретиками. Вероятность этого явления выше у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Такое состояние может потребовать снижения дозы и / или отмены диуретика и / или лизиноприла.

Пациенты после трансплантации почки

Опыта применения препарата у пациентов с недавно пересаженной почкой нет, поэтому препарат не следует применять этой группе пациентов.

Анафилактические реакции при гемодиализе

Применение лизиноприла / гидрохлоротиазида не показано пациентам, которые нуждаются в диализе по поводу почечной недостаточности.

Сообщалось о случаях развития анафилактических реакций у пациентов, проходивших процедуры гемодиализа с применением высокопропускными

мембран (например AN 69), и сопутствующим лечением ингибиторами АПФ. Таким пациентам рекомендуется применять другой тип мембран для диализа или иной класс антигипертензивных препаратов.

Анафилактические реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Изредка сообщалось о случаях анафилактических реакций, угрожающих жизни, у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с декстрансульфатом. Во избежание этих реакций перед каждой процедурой афереза следует временно приостанавливать прием ингибиторов АПФ.

Заболевания печени

Следует с осторожностью применять тиазиды пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать внезапную печеночную кому.

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

Хирургическое вмешательство / общая анестезия

При обширных хирургических вмешательствах или при анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина, вызывая выраженное непрогнозируемое снижение артериального давления. В случае развития артериальной гипотензии, которую можно объяснить этим механизмом, ее следует корректировать путем увеличения ОЦК.

Метаболические и эндокринные эффекты

Известно, что совместное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (в т.ч. инсулина) может вызвать повышение концентрации глюкозы крови, снижает риск развития гипогликемии. Этот феномен с большей вероятностью развивается в первые недели

комбинированной терапии и у пациентов с нарушением функции почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Терапия тиазидами может привести к нарушению толерантности к глюкозе и развитию гипергликемии. Поэтому может потребоваться коррекция доз противодиабетических средств, включая инсулин. У больных сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические средства или инсулин, уровень глюкозы в плазме крови следует тщательно контролировать в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ. Возможна манифестация латентного сахарного диабета во время терапии тиазидами.

С терапией тиазидными диуретиками могут быть связаны повышение уровня холестерина, свободного билирубина (вследствие вытеснения из связи с альбуминами) и триглицеридов в плазме крови.

Тиазиды могут снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови без признаков нарушения функции щитовидной железы.

У некоторых пациентов применение тиазидных диуретиков может спровоцировать гиперурикемией и / или ухудшить течение / спровоцировать приступ подагры у предрасположенных пациентов. Однако лизиноприл может увеличить выведение мочевой кислоты и, таким образом, может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Электролитный дисбаланс

Всем пациентам, которые получают терапию диуретиками, следует проводить периодическое определение уровня электролитов в сыворотке крови для выявления возможного водно-электролитного дисбаланса.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызвать водно-электролитный дисбаланс, в т.ч. гиповолемию, гипонатриемию, гипокалиемию, гипомагниемию, гипохлоремический алкалоз. Определение уровней электролитов в сыворотке крови и моче особенно важно, когда пациент страдает избыточным рвотой и / или диареей или получает парентерально жидкости. Предупредительными симптомами водно-электролитного дисбаланса, независимо от причины, является сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, спутанность сознания, судороги, мышечные боли или судороги (Крамп), мышечная усталость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, тошнота, рвота.

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам, которые находятся на бессолевой диете.

У больных с отеками в жаркую погоду может возникать диллюция гипонатриемия. Дефицит хлоридов, как правило, незначителен и не требует лечения. Тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Также тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и, как следствие, вызвать незначительное транзиторное повышение его уровня в плазме крови. Значительная гиперкальциемия может быть проявлением латентного гиперпаратиреоза. Прием тиазидов следует прекратить перед обследованием функции паращитовидных желез.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов при приеме ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли или других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм). Если прием вышеупомянутых средств на фоне лечения ингибиторами АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

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

Сахарный диабет

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

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортани, голосовых связок и / или гортани в отдельных случаях наблюдался у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может развиваться в любое время в течение лечения. В таком случае применение лизиноприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее

лечение и наблюдать за пациентом до полного исчезновения симптомов.

Даже в случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут потребовать длительного наблюдения, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может оказаться недостаточно.

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

Ангионевротический отек при применении ингибиторов АПФ чаще возникали у представителей негроидной расы, чем у пациентов других рас.

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

У пациентов, получающих тиазиды, могут возникать реакции гиперчувствительности (с / без аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе). На фоне применения препарата возможно обострение течения заболеваний соединительной ткани, в т.ч. системной красной волчанки.

Анафилактоидные реакции при десенсибилизирующей терапии

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

Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

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

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

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

Хориоидальной выпот, острая миопия и вторичная глаукома

Гидрохлортиазид, входящий в состав препарата, может вызвать реакцию идиосинкразии, что приводит к появлению хориоидальной выпота с дефектом поля зрения, развития острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы характеризуются острым началом снижения остроты зрения и / или глазной боли и обычно развиваются от нескольких часов до нескольких недель от начала лечения гидрохлортиазидом.

Нелеченная острая глаукома может привести к постоянной потере зрения. Первоочередной мерой является прекращение применения гидрохлортиазида как можно скорее. В дальнейшем следует рассмотреть безотлагательное медикаментозное или хирургическое лечение, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфаниламиды или пенициллины в анамнезе.

Этнические особенности

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

Кашель

При лечении ингибиторами АПФ сообщалось о возникновении непродуктивного персистирующего кашля, который проходит после отмены препарата. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует дифференцировать от кашля при других

заболеваниях.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов, страдающих первичный гиперальдостеронизм, ингибиторы АПФ неэффективны, поэтому не следует применять для этой группы пациентов.

Литий

Обычно не рекомендуется одновременное применение лития и лизиноприла.

Пациенты пожилого возраста

По данным клинических исследований эффективность и переносимость одновременного применения лизиноприла и гидрохлоротиазида были одинаковы как у пациентов пожилого возраста, так и у более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Корректировать дозировку пациентам пожилого возраста не требуется. Если у пациента пожилого возраста наблюдается снижение функции почек, следует скорректировать начальную дозу лизиноприла (см. «Почечная недостаточность»).

Беременность

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ в период беременности. Если продолжения терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию препаратами, имеющими установленный профиль безопасности для применения в период беременности. При диагностировании беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости следует начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Фотосенсибилизация

Во время лечения тиазидами сообщалось о случаях реакций фотосенсибилизации. Если в процессе лечения возникают фотосенсибилизация, рекомендуется отменить препарат. Если врач считает, что препарат необходимо назначить повторно, рекомендуется защищать участки тела, подвергающихся воздействию солнечных лучей или искусственного УФ-облучения, и ограничить пребывание на солнце.

Антидопинговый тест

Гидрохлортиазид, содержащаяся в этом препарате, может вызвать ложноположительный результат допинг-теста.

Антигипертензивное действие гидрохлортиазида может усиливаться после симпатэктомии.

В период лечения Липразидом не рекомендуется употребление алкоголя.

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

Как и другие антигипертензивные средства, комбинация лизиноприл / гидрохлортиазид может слабо или умеренно влиять на скорость реакции вследствие возможного развития побочных реакций, особенно в начале терапии или при изменении дозировки, в зависимости от индивидуальной восприимчивости пациента, а также при применении препарата в сочетании с алкоголем.

При управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать, что иногда может возникать головокружение или повышенная утомляемость. Поэтому в начале применения препарата (период определяется индивидуально врачом) следует воздержаться от управления автотранспортом и / или другими механизмами. Позже степень ограничения определяется индивидуально врачом.

Применение в период беременности или кормления грудью

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

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

При установлении беременности во время лечения ингибитором АПФ применения его следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другими лекарственными средствами, разрешенными к применению беременным. В этом случае рекомендуется ультразвуковой контроль функции

почек и черепа плода.

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

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в I триместре. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Основываясь на фармакологических механизмах действия гидрохлоротиазида, его применение во II и III триместрах беременности может ухудшить фето-плацентарную перфузию, вызвать желтуху, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения плода и новорожденного.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестационных отеков, гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии беременных из-за риска уменьшения объема плазмы крови и плацентарной перфузии.

При необходимости применения препарата кормление грудью рекомендуется прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат назначать с учетом доз лизиноприла или гидрохлоротиазида, которые применялись в монотерапии. Дозу подбирать индивидуально в зависимости от терапевтического эффекта.

Начальная рекомендуемая доза (в пересчете на лизиноприл) - 5-10 мг / сут, далее дозу следует корректировать с учетом достигнутого клинического эффекта. Стабильный терапевтический эффект обычно развивается через 2-4 недели применения препарата. Рекомендуемая поддерживающая доза - 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза (в пересчете на лизиноприл) - 40 мг.

При необходимости приема препарата в дозе 2,5 мг и 5 мг (в пересчете на лизиноприл) следует применять лекарственные формы с возможностью такого дозирования.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей лизиноприла / гидрохлоротиазида не установлены, поэтому препарат противопоказан детям до 18 лет.

Передозировка

Данные о передозировке у человека ограничены.

Симптомы: симптомы передозировки ингибиторов АПФ могут включать артериальной гипотензии, циркуляторный шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, пальпитация, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Симптомами передозировки гидрохлоротиазида симптомы, обусловленные снижением уровня электролитов в сыворотке крови (в т.ч. гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия), а также обезвоживанием, возникающее вследствие чрезмерного диуреза. Могут возникать тахикардия, аритмия, артериальная гипотензия, сердечно-сосудистый шок, слабость, спутанность и расстройства сознания, угнетение сознания (включая кому), головокружение, спазмы мышц, судороги, парестезии, тошнота, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном при почечной недостаточности), почечная недостаточность.

В случае применения сердечных гликозидов гипокалиемия может привести к повышению риска сердечных аритмий.

Лечение симптоматическое и поддерживающее, специфического антидота нет. Лечение следует прекратить и за пациентом следует установить тщательное наблюдение. Терапевтические мероприятия зависят от характера и тяжести симптомов.

Заказным лечением передозировки введение физиологического раствора натрия хлорида. При артериальной гипотензии следует положить пациента на спину (ноги необходимо поднять). При необходимости провести инфузию ангиотензина II и / или внутривенное ведение катехоламинов.

Если прием препарата был осуществлен недавно, то для его вывода и для предотвращения дальнейшей абсорбции рекомендуется принятие мер, направленных на его вывода (например, стимуляция рвоты, промывание желудка, введение энтеросорбентов и сульфата натрия). Лизиноприл может быть выведен из системного кровотока путем гемодиализа, при этом следует избегать применения полиакрилонитрильных металосульфатных высокопоточных мембран (например AN 69).

Брадикардии или значительную Вagusные реакцию можно уменьшить путем введения атропина. Для лечения резистентной к терапии брадикардии показано применение кардиостимулятора.

При развитии ангионевротического отека необходима адекватная неотложная терапия (введение адреналина (0,3-0,5 мл раствора адреналина (1: 1000)

трансдермально), ГКС, антигистаминных препаратов, обеспечение проходимости дыхательных путей с помощью интубации или ларинготомия).

Следует постоянно контролировать показатели жизненно важных функций, концентрации сывороточных электролитов и креатинина.

Побочные реакции

Побочные реакции, связанные с лизиноприлом

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

Нервная система и психические нарушения: головокружение, головная боль, изменения настроения, парестезии, вертиго, нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, спутанность сознания, нарушение обоняния, нарушение равновесия, дезориентация, шум в ушах, снижение остроты зрения, симптомы депрессии, обмороки, галлюцинации .

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипотензия (особенно после приема первой дозы препарата пациентами с дефицитом натрия, дегидратацией, сердечной недостаточностью), ортостатические эффекты (включая гипотензию), приливы, боль / дискомфорт в груди, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вторичный через чрезмерную артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; пальпитация, тахикардия, брадикардия, феномен Рейно. При применении лизиноприла у пациентов с острым инфарктом миокарда возможны, особенно в первые 24 часа, АВ-блокада II-III степени, тяжелая артериальная гипотензия и / или нарушение функции почек, в единичных случаях - кардиогенный шок.

Костно-мышечная система: были зарегистрированы мышечные спазмы

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

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

Очень редко сообщалось о случаях нежелательного течения гепатита, прогрессировал к печеночной недостаточности. Пациентам, получавшим комбинацию лизиноприла и гидрохлоротиазида и у которых возникла желтуха или значительно повысились уровни печеночных ферментов в сыворотке крови, следует прекратить применение данной комбинации с последующим соответствующим контролем.

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, зуд, крапивница, гиперемия кожи, алоpecia, псориаз, реакции гиперчувствительности / ангионевротический отек ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и / или гортани, гипергидроз, пемфигоидные реакции, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи.

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

Мочевыделительной системы: дисфункция почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия / анурия.

Эндокринная система: неадекватная секреция АДГ.

Репродуктивная система и молочные железы: импотенция, гинекомастия.

Метаболические нарушения: гипогликемия, подагра.

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

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

Побочные реакции, связанные с гидрохлоротиазидом.

Система крови и лимфатическая система: лейкопения, нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения с / без пурпура, гемолитическая и апластическая анемии, уменьшение гематокрита, миелосупрессия, лимфаденопатия.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, анафилактический шок, ангионевротического отека

(в т.ч. отеки лица, губ, языка, гортани, конечностей, кишечные отеки).

Нарушение метаболизма и трофики: снижение аппетита / анорексия, гиперурикемия, что может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания, подагра; электролитный дисбаланс, в т.ч. гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, что может спровоцировать печеночную энцефалопатию / кому, гипوماгнемия, гиперкальциемия; гипергликемия, глюкозурия, нарушение толерантности к глюкозе, что может привести манифестацию латентного сахарного диабета, повышение уровня мочевины, креатинина, ферментов печени, билирубина, холестерина, липидов, триглицеридов в плазме крови.

Психические расстройства: беспокойство, депрессия, нарушение сна, сонливость, спутанность сознания, дезориентация, изменения настроения, нервозность.

Нервная система: головокружение, головная боль, парестезии, судороги, апатия, чувство усталости, слабость, астения.

Органы зрения: транзиторная нечеткость / снижение остроты зрения, ксантопсия, конъюнктивит, хориоидальной выпот, острая миопия и вторичная острая глаукома.

Органы слуха и равновесия: вертиго, звон в ушах, ушная боль.

Сердечно-сосудистая система: аритмии, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия, тахикардия некротический ангииты (васкулит, кожный васкулит).

Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения: респираторный дистресс, включая пневмонит и отек легких.

Пищеварительная система: тошнота, рвота, диарея, запор, сухость во рту, жажда, стоматит/афтозные язвы, глоссит, изменение вкусовых ощущений, изжога, раздражение желудка / боль / спазм в эпигастральной области, панкреатит, сиаладенит.

Гепатобилиарной системы: развитие печеночной энцефалопатии или печеночной комы, гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, холецистит.

Кожа и подкожная клетчатка: кожная сыпь, фотосенсибилизация, зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, кожные

волчаночноподобного реакции / обострение системной красной волчанки, алопеция.

Опорно-двигательный аппарат: судороги или боль в мышцах, мышечная слабость, артриты.

Мочевыделительной системы: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

Новообразования: немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома и плоскоклеточная карцинома) (см. Разделы «Фармакодинамика» и «Особенности применения»).

Другие: снижение потенции / импотенция, повышение температуры тела.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

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

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

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