МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005159 - 011118
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гидрохлоротиазид+Эналаприл

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Гидрохлоротиазид+Эналаприл

Группировочное наименование: гидрохлоротиазид+эналаприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид – 12,5 мг; эналаприла малеат – 20,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия гидрокарбонат, крахмал картофельный прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Гипотензивное комбинированное средство (диуретик + ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор).

Код АТХ: C09BA02

Фармакологические свойства

Препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл представляет собой комбинацию ингибитора АПФ (эналаприла) и диуретика (гидрохлоротиазида).

Гидрохлоротиазид+Эналаприл обеспечивает антигипертензивное и диуретическое действия. Эналаприл и гидрохлоротиазид могут применяться как в монотерапии, так и одновременно для лечения артериальной гипертензии (АГ). Антигипертензивные действия компонентов препарата дополняют друг друга, терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч.

Механизм действия

Эналаприл

Эналаприл является производным двух аминокислот, L-аланина и L-пролина. После приема внутрь эналаприл быстро всасывается и гидролизуется в эналаприлат, который является высокоспецифичным и длительно действующим ингибитором АПФ, не содержащим сульфгидрильную группу.

АПФ (пептидил-дипептидаза А) катализирует превращение ангиотензина I в прессорный пептид ангиотензин II. После всасывания эналаприл гидролизуется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что влечет за собой увеличение активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшение секреции альдостерона. АПФ идентичен ферменту кининаза II, поэтому эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина - пептида, обладающего выраженным вазодилатирующим действием. Значение этого эффекта в терапевтическом действии эналаприла требует уточнения.

Несмотря на то, что основным механизмом, при помощи которого эналаприл снижает артериальное давление (АД), считается подавление активности ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС), играющей важную роль в регулировании АД, эналаприл проявляет антигипертензивное действие даже у пациентов с АГ и со сниженной активностью ренина плазмы крови.

Комбинация эналаприла и гидрохлоротиазида

Гидрохлоротиазид является диуретическим и гипотензивным средством, увеличивающим активность ренина плазмы крови. Хотя эналаприл обладает антигипертензивным действием даже у пациентов с АГ и низкой активностью ренина в плазме крови, одновременное применение с гидрохлоротиазидом приводит к более выраженному снижению АД.

Фармакодинамика

Эналаприл

Применение эналаприла пациентами с АГ приводит к снижению АД как в положении «стоя», так и в положении «лежа» без значимого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Симптоматическая постуральная гипотензия развивается нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Прерывание терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно развивается через 2-4 ч после однократного приема дозы эналаприла внутрь. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 ч, максимальное снижение АД наблюдается через 4-6 ч после приема препарата.

Продолжительность действия зависит от дозы. Однако при применении рекомендованных доз антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 ч.

В клинических исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса и отсутствием изменений или незначительными изменениями ЧСС. После приема эналаприла наблюдалось увеличение почечного кровотока. При этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менялась, не наблюдались признаки задержки натрия или жидкости. Однако у пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией ее скорость обычно увеличивалась.

Гипотензивная терапия эналаприлом ведет к значительной регрессии гипертрофии левого желудочка и сохранению его систолической функции.

Терапия эналаприлом сопровождается благоприятным действием на соотношение фракций липопротеинов в плазме крови и отсутствием влияния или благоприятным действием на концентрацию общего холестерина.

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Обычно тиазиды не влияют на нормальные значения АД. Гидрохлоротиазид является диуретическим и гипотензивным средством. Он воздействует на механизм реабсорбции электролитов в дистальных извитых почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию натрия и хлорида приблизительно в эквивалентных количествах. Натрийурез может сопровождаться некоторой потерей ионов калия и бикарбоната. После приема внутрь диурез начинается в течение 2 ч, достигает максимума в течение примерно 4 ч и длится примерно 6 – 12 ч.

Комбинация эналаприла и гидрохлоротиазида

В клинических исследованиях было показано, что применение комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида приводит к более выраженному снижению АД в сравнении с монотерапией каждым из препаратов в отдельности и позволяет сохранять антигипертензивное действие препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл по меньшей мере в течение 24ч.

Эналаприл уменьшает потерю ионов калия, обусловленную применением гидрохлоротиазида. Эналаприл и гидрохлоротиазид имеют сходный режим дозирования – однократный прием в сутки, поэтому препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл представляет собой удобную лекарственную форму для комбинированного применения эналаприла и гидрохлоротиазида.

Фармакокинетика

Эналаприл

После прием внутрь эналаприл быстро всасывается в желудочно – кишечном тракте. Максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь. Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60%.

После всасывания эналаприл быстро гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 3 – 4 ч после приема дозы эналаприла внутрь. Выведение эналаприла осуществляется преимущественно через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40% дозы, и неизмененный эналаприл. Нет данных о других значимых путях метаболизма эналаприла, кроме гидролиза до эналаприлата. Кривая концентрации эналаприлата в плазме крови имеет длительную конечную фазу, по-видимому, обусловленную его связыванием с АПФ. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприлата достигается к 4 дню с начала приема эналаприла. Период полувыведения эналаприлата при курсовом применении препарата внутрь составляет 11 ч. Прием пищи не оказывает влияния на всасывания эналаприла. Продолжительность всасывания и гидролиза эналаприла сходна для различных рекомендованных терапевтических доз.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму, но быстро выводится почками. При контроле концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови в течение как минимум 24 ч период полувыведения варьировал от 5,6 до 14,8 ч. Не менее 61% принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Комбинация эналаприла и гидрохлоротиазида.

Регулярный прием комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида не влияет или незначительно влияет на биодоступность каждого из компонентов препарата. Препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл биоэквивалентен комбинации гидрохлоротиазида и эналаприла.

Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Противопоказания

- Анурия.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или другим производным сульфонамида.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния после трансплантации почки (опыт применения отсутствует); аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания; острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома, применение у пациентов пожилого возраста, печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), иммуносупрессивная терапия, лечение с применением аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов; сахарный диабет; гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли и препаратами лития; проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблю-

дении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте); во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN 69®); у пациентов после больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии: у пациентов негроидной расы.

У некоторых пациентов терапия тиазидными диуретиками может привести к развитию гиперурикемии и/или обострению течения подагры. Однако эналаприл может увеличивать выведение мочевой кислоты почками и тем самым ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл во время беременности не рекомендуется. При диагностировании беременности прием препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл должен быть немедленно прекращен, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери.

В опубликованных результатах ретроспективного эпидемиологического исследования новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности, отмечали повышенный риск развития серьезных врожденных пороков развития по сравнению с новорожденными, чьи матери не принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности. Количество случаев врожденных дефектов было низким, и результаты данного исследования не были повторно подтверждены.

Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание или гибель плода или новорожденного при применении их беременными во время второго и третьего триместров беременности. Применение ингибиторов АПФ в данные периоды сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, которое проявлялось в виде артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Также сообщалось о недоношенности, задержке внутриутробного развития плода и незаращении артериального (Боталлова) протока, однако неясно, были ли эти случаи связаны с действием ингибиторов АПФ.

Возможно, развитие олигогидрамниона происходит вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких плода.

Данные нежелательные эффекты на эмбрион и плод, по-видимому, не являются результатом внутриутробного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности.

Рутинное применение диуретиков во время беременности у здоровых женщин не рекомендуется, поскольку подвергает мать и плод ненужной опасности, а именно развитию эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других возможных нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов.

При назначении препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл во время беременности необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода. В тех редких случаях, когда применение препарата во время беременности считается необходимым, следует проводить периодические ультразвуковые обследования для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового обследования олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери. Тем не менее, и пациентка, и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода.

Если ингибиторы АПФ применяются во время беременности и наблюдается развитие олигогидрамниона, то в зависимости от недели беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода. Новорожденные, чьи матери принимали препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл проникает через плацентарный барьер. Он может быть частично удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа. Теоретически он также может быть удален посредством обменного переливания крови. Нет данных о возможности удаления из крови новорожденного гидрохлоротиазида, который также проникает через плацентарный барьер.

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в первом триместре. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. На основе фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида можно сделать вывод, что его применение во время второго и третьего триместров может привести к нарушению фетоплацентарной перфузии и вызвать такие эффекты на плод и новорожденного, как желтуха, нарушение водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения гестационного отека, гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии, поскольку это может

привести к снижению объема циркулирующей крови и плацентарной перфузии без положительного эффекта на течение заболевания.

Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения артериальной гипертензии у беременных за исключением редких случаев, когда невозможно применение другой терапии.

Эналаприл и тиазидные диуретики выделяются с грудным молоком матери в следовых количествах. В случае необходимости применения препарата в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Таблетки для приема внутрь.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка 1 раз в сутки внутрь. В случае необходимости доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 2 таблетки в сутки.

Предшествующее лечение диуретиками

После первого приема препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса вследствие предшествующей терапии диуретиками. Прием диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии препаратом Гидрохлоротиазид+Эналаприл.

Дозировка при почечной недостаточности

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками у пациентов с нарушением функции почек, а при снижении КК до 30 мл/мин или ниже (т.е. при умеренной или тяжелой почечной недостаточности) являются неэффективными.

У пациентов с КК более 30 мл/мин, но менее 80 мл/мин препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл должен применяться только после предварительного подбора доз каждого из компонентов препарата.

При почечной недостаточности (КК более 30 мл/мин, но менее 80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза эналаприла при применении его в монотерапии составляет от 5 до 10 мг.

Применение у пожилых пациентов

Клинические исследования эффективности и безопасности одновременного применения эналаприла и гидрохлоротиазида были сходными у пожилых (старше 65 лет) и более молодых пациентов с артериальной гипертензией. Не требуется подбора начальной дозы препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл для пожилых пациентов.

Побочное действие

Препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл, как правило, хорошо переносится. В клинических исследованиях побочные эффекты обычно были легкими, преходящими и не требовали прерывания лечения.

При применении препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл наблюдались следующие нежелательные явления (очень частые: > 10%, частые: > 1% и < 10%, нечастые: > 0,1% и < 1%, редкие: > 0,01% и <0,1%, очень редкие: <0,01%. частота неизвестна: невозможно оценить частоту на основании доступных данных):

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечастые: анемия (включая апластическую и гемолитическую).

Редкие: нейтропения. снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, подавление функции костного мозга, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота не установлена: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частые: гипокалиемия, увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови, гиперурикемия.

Нечастые: гипогликемия (см. раздел «Особые указания»), гипомагниемия, обострение течения подагры*.

Редкие: увеличение концентрации глюкозы в крови.

Очень редкие: гиперкальциемия (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы и нарушения психики

Частые: головная боль, депрессия, обморок, изменение вкуса.

Нечастые: спутанность сознания, сонливость, бессонница, повышенная нервозность, парестезия, системное головокружение, снижение либидо*.

Редкие: необычные сновидения, нарушения сна, парезы (по причине гипокалиемии).

Нарушения со стороны органа зрения

Очень частые: нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечастые: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Очень частые: головокружение.

Частые: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия.

Нечастые: «приливы» крови к коже лица, ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт**, возможно, вторичные по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. «Особые указания»).

Редкие: синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень частые: кашель.

Частые: одышка.

Нечастые: ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма.

Редкие: легочные инфильтраты, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких), ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Очень частые: тошнота.

Частые: диарея, боли в области живота.

Нечастые: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, метеоризм*.

Редкие: стоматит/афтозные язвы, глоссит.

Очень редкие: интестинальный отек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редкие: печеночная недостаточность, некроз печени (возможно с летальным исходом), гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, холецистит (особенно у пациентов с желчнокаменной болезнью в анамнезе).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: кожная сыпь (экзантема), реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. «Особые указания»).

Нечастые: повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция.

Редкие: многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, обострение течения кожной красной волчанки, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию и лейкоцитоз. Могут также возникать кожная сыпь, фотосенсибилизация и другие кожные реакции.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

Частые: мышечные судороги***.

Нечастые: судороги*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечастые: нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия.

Редкие: олигурия, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечастые: эректильная дисфункция.

Редкие: гинекомастия.

Общие расстройства

Очень частые: астения.

Частые: боль в груди, повышенная утомляемость.

Нечастые: чувство дискомфорта, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: гиперкалиемия, увеличение концентрации сывороточного креатинина.

Нечастые: повышение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия.

Редкие: повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови.

* Наблюдались только при дозировке гидрохлоротиазида 12,5 и 25 мг.

** Частота случаев была сравнима с частотой, наблюдавшейся в клинических исследованиях при приеме плацебо или другого препарата сравнения.

*** Частые мышечные судороги наблюдались при дозировке гидрохлоротиазида 12,5 и 25 мг, нечастые мышечные судороги наблюдались при дозировке гидрохлоротиазида 6 мг.

Передозировка

Эналаприл

Наиболее характерные симптомы передозировки: выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 ч после приема препарата одновременно с блокадой РААС, и ступор. Концентрации эналаприлата в сыворотке крови, превышающие в 100 и 200 раз концентрации, наблюдающиеся при применении терапевтических доз, возникали после приема соответственно 300 и 440 мг эналаприла.

Гидрохлоротиазид

Наиболее часто наблюдались симптомы и признаки, вызванные потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией вследствие чрезмерного

диуреза. Если ранее применялись сердечные гликозиды, возможно усугубление течения аритмий вследствие гипокалиемии.

Лечение

Данных по специфической терапии передозировки препаратом Гидрохлоротиазид+Эналаприл нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Пациент должен находиться под тщательным врачебным наблюдением, терапия препаратом должна быть прекращена. Рекомендуется промывание желудка, если препарат принят недавно, прием активированного угля и слабительных лекарственных средств, а также лечение дегидратации, нарушений водно-электролитного баланса и артериальной гипотензии с помощью стандартных мероприятий. Рекомендуемое лечение передозировки: внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида. Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа. (см. «Особые указания», Пациенты на гемодиализе).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Калий сыворотки крови

При одновременном применении эналаприла с диуретиками, вызывающими потерю ионов калия (тиазиды или «петлевые» диуретики), могут нивелироваться симптомы гипокалиемии. Содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы. Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови. При необходимости одновременного применения перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Препараты лития

Диуретики и ингибиторы АПФ снижают выведение лития почками и увеличивают риск развития литиевой интоксикации. Одновременное применение препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл и препаратов лития не рекомендуется. Перед применением препаратов лития необходимо ознакомиться с инструкцией по применению данных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2. одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Может наблюдаться взаимодействие с эналаприлом при одновременном применении со следующими лекарственными средствами.

Другие гипотензивные средства

Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении эналаприла и другой гипотензивной терапии.

Одновременное применение эналаприла с β-адреноблокаторами, метилдопой или блокаторами «медленных» кальциевых каналов повышало выраженность антигипертензивного эффекта.

Одновременное применение эналаприла с α-, β-адреноблокаторами и ганглиоблокаторами должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Одновременное применение препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл с нитроглицерином, другими нитропрепаратами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада РААС с применением АРА II**,** ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Одновременное применение препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано.

Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл не должен применяться одновременно с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

Препараты золота

Симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «приливы» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию, наблюдался в редких случаях при одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии/наркотические средства

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к усилению антигипертензивного эффекта (см. «Особые указания»).

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β-адреноблокаторы

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и β-адреноблокаторами.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина, гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Данный феномен, как правило, наиболее часто наблюдался в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

Препараты, содержащие ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими ко–тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол) может привести к повышению риска развития гиперкалиемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП- IV) (глиптины)

При одновременном применении с ингибиторами дипептилилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Рацекадотрил

При одновременном применении с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяе-

мый для лечения острой диареи) увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

При одновременном применении с эстрамустином увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска ангионевротического отека (см. «Особые указания»).

Может наблюдаться взаимодействие с гидрохлоротиазидом при одновременном применении со следующими лекарственными средствами

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (например, тубокурарин) – возможно усиление эффекта миорелаксантов.

Этанол, барбитураты и наркотические анальгетики – могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин) – может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Метформин – должен применяться с осторожностью из-за риска развития лактат-ацидоза, который может возникнуть в результате функциональной почечной недостаточности, которая иногда возникает при применении гидрохлоротиазида.

Колестирамин и колестипол – в присутствии анионных обменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (кортикотропин) – выраженное снижение электролитов, в частности, риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (например, эпинефрин) – возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их одновременного применения.

Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» («пируэт» - особая форма полиморфной желудочковой тахикардии с волно-, винто- или веретенообразной конфигурацией желудочковых комплексов в сочетании с увеличением или уменьшением амплитуды зубцов комплекса QRS, которая может закончиться фибрилляцией желудочков или асистолией) – из-за риска развития гипокалиемии требуется осторожность при одновременном применении гидрохлоротиазида с некоторыми антиаритмическими (амиодарон, соталол), антипсихотиче-

скими (нейролептиками) (фенотиазины - хлорпромазин, тиоридазин; бензамиды - амисульприд, сульприд, тиапирид; бутирофеноны - галоперидол) и другими лекарственными средствами, о которых известно, что они вызывают полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»: эритромицин (внутривенный), пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол.

Сердечные гликозиды – гипокалиемия может увеличивать ответ сердца на токсическое воздействие сердечных гликозидов (например, увеличение желудочковой возбудимости).

Соли кальция – возможно повышение содержания кальция в сыворотке крови вследствие уменьшения его выведения при одновременном применении с тиазидными диуретиками.

Салицилаты – тиазидные диуретики, в том числе гидрохлоротиазид, могут усиливать токсическое воздействие салицилатов на центральную нервную систему при их применении в высоких дозах.

Амантадин – тиазиды могут повышать риск развития побочных эффектов амантадина.

Противоподагрические средства (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол) – может возникнуть необходимость в коррекции дозы гипоурикемического средства (повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона), поскольку гидрохлоротиазил может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Одновременное применение с тиазидными диуретиками может повысить частоту развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические средства (атропин, бипериден) – одновременное применение с тиазидными диуретиками может повысить биодоступность тиазидных диуретиков, вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Карбамазепин – при одновременном применении с тиазидными диуретиками существует риск развития гипонатриемии.

Йодсодержащие контрастные вещества – у пациентов с гиповолемией на фоне терапии диуретиками существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении контрастных веществ, содержащих высокие дозы йода. Перед применением этих препаратов следует восполнить ОЦК.

Метилдопа – описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении с метилдопой.

Передозировка «петлевыми» диуретиками (например, фуросемида), карбеноксолоном, слабительными средствами – гидрохлоротиазид может увеличить потерю калия и/или магния.

Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат) – тиазиды могут снижать экскрецию почками цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) – у некоторых пациентов НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков («петлевых» диуретиков, калийсберегающих диуретиков и тиазидов). В связи с этим при одновременном применении препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, необходимо тщательное наблюдение за пациентом для определения наличия желаемого диуретического эффекта.

Особые указания

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны наблюдаться с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, например, обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим контроль содержания электролитов в сыворотке крови.

С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить и в случае необходимости ввести 0,9% раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл не является противопоказанием к его дальнейшему применению. После нормализации АД и восполнении объема циркулирующей крови терапия может быть возобновлена в меньших дозах или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией пути оттока из левого желудочка.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут быть недостаточно эффективны у пациентов с нарушением функции почек и неэффективны при КК 30 мл/мин и ниже (т.е. при умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Препарат Гидрохлоротиазид+Эналаприл не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 80 мл/мин) до тех пор, пока подбор отдельных действующих компонентов препарата не покажет, что необходимые дозы содержатся в одной таблетке комбинированного препарата.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек в анамнезе при лечении эналаприлом в сочетании с диуретиком возникало обычно незначительное и транзиторное повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях лечение препаратом Гидрохлоротиазид+Эналаприл должно быть прекращено. В дальнейшем возможно возобновление терапии в меньших дозах или каждый из компонентов препарата может применяться в отдельности.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ наблюдалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Изменения обычно носили обратимый характер, и показатели возвращались к исходным значениям после прекращения лечения. Данный характер изменений наиболее вероятен у пациентов с почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Применение ингибиторов АПФ редко было связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ следует отменить прием ингибитора АПФ и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Во время больших хирургических вмешательств или проведения общей анестезии с применением средств, вызывающих гипотензивный эффект, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением объема циркулирующей крови.

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, возникавшие в разные периоды лечения. В очень редких случаях сообщалось о развитии интестинального отека. В таких случаях следует немедленно прекратить прием эналаприла и тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью контроля и коррекции клинических симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития респираторного дистресс - синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Очень редко сообщалось о летальном исходе по причине ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В тех случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовых складок или гортани и может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно назначить соответствующее лечение, которое может включать подкожное введение 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) (0,3-0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у пациентов других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. «Противопоказания»).

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении тяжести течения системной красной волчанки у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции во время проведения ЛПНП-афереза

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно избежать, если временно отменить ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Применение препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе. Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN 69®) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. У данных пациентов необходимо применять диализные мембраны другого типа или гипотензивные средства других классов.

Трансплантация почки

Нет опыта применения эналаприла у пациентов после трансплантации почки. Лечение эналаприлом пациентов после трансплантации почки не рекомендуется.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, принимающих иммуносупрессивную терапию, терапию аллопуринолом или прокаинамидом, или имеющих комбинацию этих осложняющих факторов, особенно, если есть нарушения функции почек в анамнезе. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. Если эналаприл применяется у таких пациентов, рекомендуется проведение периодического контроля количества лейкоцитов крови и пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о любых признаках развития инфекции.

Двойная блокада ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития, эналаприла и диуретиков (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кашель

Наблюдались случаи возникновения кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, должен учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Гиперкалиемия (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Риск развития гиперкалиемии наблюдается при почечной недостаточности, сахарном диабете, а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих солей.

Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным, аритмиям.

При необходимости одновременного применения препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл и перечисленных выше лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, включая инсулин. Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызвать кратковременное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками, однако при дозе гидрохлоротиазида 12,5 мг, содержащейся в 1 таблетке препарата Гидрохлоротиазид+Эналаприл, подобные эффекты не наблюдались или носили незначительный характер.

У некоторых пациентов терапия тиазидными диуретиками может привести к развитию гиперурикемии и/или обострению течения подагры. Однако эналаприл может увеличивать

выведение мочевой кислоты почками и тем самым ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Заболевания печени

Тиазидные диуретики следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже небольшие изменения водно-электролитного баланса могут привести к «печеночной» коме.

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид может приводить к ложноположительным аналитическим результатам при проведении антидопингового теста.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, являясь производным сульфонамида. может вызвать идиосинкразическую реакцию в виде острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомами этих нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые в типичных случаях возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Если не проводится терапия, острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Основное лечение состоит в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Необходимо иметь в виду, что, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы можно отнести сведения об аллергии к сульфонамидам или пенициллину в анамнезе.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность развития головокружения или слабости (см. «Побочное действие»). При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки 12,5 мг + 20 мг.

По 10 таблеток в блистер из ОПА/Ал/ПВХ - алюминиевой фольги.

По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Представитель компании В.В. Вербилович