МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001099-151020
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эналаприл/Гидрохлоротиазид-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эналаприл/Гидрохлоротиазид-Тева

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: Гидрохлоротиазид+Эналаприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит: *активные вещества:* эналаприла малеат 20,0 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 140,0 мг, крахмал кукурузный 6,0 мг, крахмал прежелатинизированный 16,0 мг, натрия гидрокарбонат 11,6 мг, магния стеарат 1,5 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета. На одной стороне - разделительная риска и гравировка «EL», «20», другая сторона гладкая.

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

КОД АТХ: C09BA02

Фармакологические свойства

Препарат представляет собой комбинацию ингибитора АПФ (эналаприла) и диуретика (гидрохлоротиазида) и 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

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.

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, небольшим 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. 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.

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 по меньшей мере в течение 24 ч.

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

Фармакокинетика

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.

Эналаприл

После приема 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 всасывание эналаприла. Продолжительность всасывания и гидролиза эналаприла сходна для различных рекомендованных терапевтических доз.

Комбинация эналаприла и гидрохлоротиазида

Регулярный прием комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида не влияет или незначительно влияет на биодоступность каждого из компонентов препарата. Препарат Эналаприл/Гидрохлоротиазид-Тева 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 умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$/ площади поверхности тела) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- 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.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания; увеличение длительности интервала QT на ЭКГ, одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать длительность интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызвать гипокалиемию, сердечных гликозидов; 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; гиперпаратиреоз, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия; 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, ангионевротический отек, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении 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, немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Эналаприл/Гидрохлоротиазид-Тева во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. При диагностировании беременности прием препарата должен быть немедленно прекращен., если только его прием не считается жизненно необходимым для матери.

Беременность

Гидрохлоротиазид

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

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 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, 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 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.

Период грудного вскармливания

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

Для приема внутрь.

Артериальная гипертензия

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

Предшествующее лечение диуретиками

После первого приема препарата 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.

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 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 для пожилых пациентов.

Побочное действие

При применении препарата 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):

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Гидрохлоротиазид + Эналаприл**	**Гидрохлоротиазид**	**Эналаприл**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (апластическая и гемолитическая).	нечасто	Частота неизвестна	Нечасто
	Агранулоцитоз	редко	-	редко
	Аутоиммунные заболевания	редко	-	редко
	Лейкопения	редко	-	редко
	Лимфаденопатия	редко	-	редко
	Нейтропения	редко	-	редко
	Панцитопения	редко	-	редко
	Снижение гематокрита	редко	-	редко
	Снижение гемоглобина	редко	-	редко
	Тромбоцитопения	редко	Частота неизвестна	редко
	Подавление костномозгового кроветворения	редко	-	редко
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Частота неизвестна	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	редко	редко	-
	Гипергликемия и глюкозурия у пациентов с сахарным диабетом	редко	Частота неизвестна	-
	Гиперкальциемия	Очень редко	Очень редко	-
	Гиперкалиемия	часто	-	часто
	Гиперурикемия	часто	часто	-
	Гипогликемия	нечасто	-	нечасто
	Гипокалиемия	часто	часто	-
	Гипомагниемия	нечасто	нечасто	-
	Гипонатриемия	Частота	Частота	нечасто

		неизвестна	неизвестна	
	Гипохлоремический алкалоз	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Манифестация латентно протекающего сахарного диабета	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Обострение подагры*	редко	нечасто	-
	Снижение толерантности к глюкозе	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови	часто	часто	-
Нарушения психики	бессонница	нечасто	нечасто	нечасто
	депрессия	часто	-	часто
	нарушения сна	редко	-	редко
	необычные сновидения	редко	-	редко
	повышенная нервозность	нечасто	-	нечасто
	снижение либидо*	нечасто	нечасто	-
Нарушения со стороны нервной системы	вертиго	нечасто	-	нечасто
	головная боль	часто	часто	часто
	головокружение	Очень часто	нечасто	Очень часто
	изменение вкуса	часто	-	часто
	обморок	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	парезы (из-за гипокалиемии).	редко	редко	-
	парестезия	нечасто	Частота неизвестна	нечасто
	сонливость	нечасто	Частота неизвестна	нечасто
	спутанность сознания	нечасто	Частота неизвестна	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия/преходящее нарушение зрения	Очень часто	нечасто	-
	Нечеткость зрения	Очень часто	нечасто	Очень часто
	Острая миопия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-

	Острый приступ вторичной закрытоугольной глаукомы	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	шум в ушах	нечасто	-	нечасто
Нарушения со стороны сердца	Боль в груди	часто	-	часто
	Брадикардия	часто	Частота неизвестна	-
	инфаркт миокарда**, возможно, вторичный по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска	нечасто	-	нечасто
	нарушение ритма	часто	-	часто
	ощущение сердцебиения	нечасто	-	нечасто
	стенокардия	часто	-	часто
	тахикардия	часто	-	часто
Нарушения со стороны сосудов	инсульт**, возможно, вторичные по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска	нечасто	-	нечасто
	ортостатическая гипотензия	часто	Частота неизвестна	нечасто
	Ощущение «приливов» к коже лица	нечасто	-	нечасто
	синдром Рейно	редко	-	редко
	снижение АД	часто	-	часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония	редко	-	редко
	боль в горле	нечасто	-	нечасто
	бронхоспазм/бронхиальная астма	нечасто	-	нечасто

средостения	Интерстициальная пневмония	редко	Частота неизвестна	-
	Инфильтраты в легких	редко	-	редко
	кашель	Очень часто	-	Очень часто
	одышка	часто	-	часто
	охриплость	нечасто	-	нечасто
	респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких	редко	нечасто	-
	ринит	редко	-	редко
	ринорея	нечасто	-	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	анорексия	нечасто	нечасто	нечасто
	Боль в области живота	часто	часто	часто
	глоссит	редко	-	редко
	диарея	часто	нечасто	часто
	диспепсия	нечасто	-	нечасто
	запор	нечасто	нечасто	нечасто
	интестинальный отек	Очень редко	-	Очень редко
	кишечная непроходимость	нечасто	-	нечасто
	метеоризм*	нечасто	нечасто	=
	панкреатит	нечасто	нечасто	нечасто
	Пептическая язва	нечасто	-	нечасто
	раздражение желудка	редко	нечасто	нечасто
	рвота	нечасто	нечасто	нечасто
	сиаладенит	редко	редко	-
	сухость слизистой оболочки полости рта	нечасто	-	нечасто
	стоматит/афтозные язвы	редко	-	редко
	тошнота	Очень часто	нечасто	Очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический)	редко	-	редко
	некроз печени (возможно с летальным исходом)	редко	-	редко
	печеночная недостаточность	редко	-	редко
	Холестаз (включая желтуху)	редко	нечасто	редко

	холецистит (особенно у пациентов с желчнокаменной болезнью в анамнезе)	редко	редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция	нечасто	-	нечасто
	кожный зуд	Частота неизвестна	Частота неизвестна	нечасто
	Кожная сыпь (экзантема)	часто	Частота неизвестна	часто
	крапивница	нечасто	нечасто	нечасто
	мультиформная эритема	редко	-	редко
	Некротизирующий ангиит (васкулит и кожный васкулит)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	пемфигус	редко	-	редко
	повышенное потоотделение	нечасто	-	нечасто
	пурпура	редко	редко	-
	реакции гиперчувствительности/ ангионевротический отек, в т.ч. ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»)	часто	-	часто
	синдром Стивенса-Джонсона	редко	Частота неизвестна	редко
	обострение течения кожной красной волчанки	редко	редко	-
	токсический эпидермальный некролиз	редко	нечасто	редко
	Фоточувствительность	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	эксфолиативный дерматит	редко	-	редко
	эритродермия	редко	-	редко
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	Арталгия**	нечасто	нечасто	-
	Мышечная слабость (при применении высоких доз)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	мышечные судороги***	часто	нечасто	нечасто

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	интерстициальный нефрит	редко	редко	-
	нарушения функции почек	нечасто	нечасто	нечасто
	олигурия	редко	-	редко
	почечная недостаточность	нечасто	нечасто	нечасто
	протеинурия	нечасто	-	нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	гинекомастия	редко	-	редко
	эректильная дисфункция	нечасто	Частота неизвестна	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения	Очень часто	-	Очень часто
	Жажда (обычно при применении высоких доз)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	лихорадка	нечасто	нечасто	нечасто
	повышенная утомляемость	часто	Частота неизвестна	часто
	ощущение дискомфорта	нечасто	-	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови	редко	-	редко
	увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови	редко	-	редко
	повышение концентрации мочевины в плазме крови	нечасто	-	нечасто
	увеличение концентрации сывороточного креатинина	часто	-	часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи и губы (базально клеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-

* 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. 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.

Передозировка

Симптомы

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 нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Пациент должен находиться под тщательным врачебным наблюдением, терапия препаратом должна быть прекращена. Рекомендуется промывание желудка, если препарат принят недавно, 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. раздел «Особые указания», «Пациенты, находящиеся на гемодиализе»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается

почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

1. Антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
2. Антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
3. Другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
   - Нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левопромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (доперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
   - Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
   - Антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримаксозол;
   - Противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
   - Противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантин, лумефантин);
   - Противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);
   - Антиангинальные средства (ранолазин, бепридил)
   - Противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
   - Противорвотные (домперидон, ондансетрон);
   - Средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);

- Антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- Прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол);

в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардии типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикоиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид), с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличиться риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, т.к. гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбамазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

Эналаприл

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 эналаприла/гидрохлорида и препаратов лития не рекомендуется. Перед применением препаратов лития необходимо ознакомиться с инструкцией по применению данных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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 ночек. 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 с нитроглицерином, другими нитропрепаратами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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. Необходим регулярный контроль АД. функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Эналаприл/Гидрохлоротиазид-Тева и другие лекарственные средства, влияющие на 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 (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Препараты золота

Симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «прилив» 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. раздел «Особые указания»).

Этанол, барбитураты и наркотические анальгетики

Одновременное применение может потенцировать риск развития ортостатической гипотензии. 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.

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

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (тубокурарин)

При одновременном применении возможно усиление эффекта миорелаксантов.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

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)

Выраженные электролитные нарушения, в частности, риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (эпинефрин)

Возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их одновременного применения.

Увеличение интервала QT (например, хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Возможно повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия может увеличивать ответ сердца на токсическое воздействие сердечных гликозидов (например, увеличение желудочковой возбудимости).

Передозировка «петлевыми» диуретиками (фуросемид), карбеноксолоном, слабительными средствами

При одновременном применении гидрохлоротиазид может увеличить потерю калия и/или магния.

Цитостатики (циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать экскрецию почками цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

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

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

Ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол)

При одновременном применении с ко-тримоксазолом (триметоприм+сульфаметоксазол) может повышаться риск развития гиперкалиемии.

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

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

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Известно, что при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы) повышается риск развития ангионевротического отека.

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течении 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Эстрамустин.

При одновременном применении с эстрамустином также возрастает риск развития ангионевротического отека.

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызвать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызвать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемия) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижением ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может привести к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» и увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием

лекарств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течении первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и

триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот (Острая миопия, острая закрытоугольная глаукома)

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом полей зрения, развитию острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило), в течение нескольких часов или недель ль начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности не фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение.

Немеланомный рак кожи и рак губы

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе Национальных онкологических регистров Дании было зафиксировано повышение риска развития немеланомного рака кожи и рака губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида. Гидрохлоротиазид обладает фотосенсибилизирующим действием, что может являться причиной развития немеланомного рака кожи и рака губы. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи и рака губы и необходимости регулярного осмотра кожи на предмет появления новых изменений, а также изменений уже существующих. При обнаружении любых подозрительных поражений кожи пациент должен немедленно обратиться ко врачу. Особое внимание

следует уделять пациентам, у которых имеются известные факторы риска развития рака кожи, включая: фототипы кожи I и II (бледная и светла кожа), наличие рака кожи в семейном анамнезе, наличие в анамнезе повреждений кожи, вызванных солнечным или ультрафиолетовым излучением и лучевой терапией, курение и прием препаратов с фотосенсибилизирующим действием. Пациентам следует рекомендовать применять меры по профилактике развития рака кожи, такие как ограничение времени пребывание на солнце и под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также применять соответствующие солнцезащитные средства при пребывании на солнце. Любые подозрительные повреждения кожи должны быть незамедлительно исследованы, включая гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии ткани в месте повреждения. Также может возникнуть необходимость пересмотра решения об обоснованности применения гидрохлоротиазида у пациентов, ранее имевших немеланомного рака кожи и рака губы.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид. Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Эналаприл

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 не является противопоказанием к его дальнейшему

применению. После нормализации АД и восполнения 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 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 должно быть прекращено. В дальнейшем возможно возобновление терапии в меньших дозах или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

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 антигипертензивный 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. раздел «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 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 числа лейкоцитов крови и пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о любых признаках развития инфекции.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития, эналаприла и диуретиков (см. раздел «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. раздел «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 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, 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.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдение профилактических мер – ограничение пребывания на открытом солнце и использование солнцезащитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность развития головокружения или слабости (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Таблетки 12,5 мг + 20 мг.

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

По 2, 3, 5, 6, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 7 таблеток в блистер из ОПА/Ал./ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

По 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд.,

ул. Паллаги 13, Дебрецен, 4042, Венгрия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Специалист по регистрации «Тева» «Teva» LLC Е.В. Панфилова