МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009540/09- 181218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Лизиноприл-Акрихин

таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг

Адифарм ЕАД, Болгария

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 181218 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ; • Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ, наследственный отек Квинке и/или идиопатический ангионевротический отек; • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); • Беременность и период грудного вскармливания; • Одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин); • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ; • Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ, наследственный отек Квинке и/или идиопатический ангионевротический отек; • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); • Беременность и период грудного вскармливания; • Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела);

Старая редакция	Новая редакция
	• Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Лизиноприл уменьшает выведение калия из организма при лечении диуретиками. Требуется особая осторожность при одновременном применении препарата с: • калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид), калием, заместителями поваренной соли, содержащими калий (повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при нарушенной почечной функции), поэтому их можно совместно назначать только на основе индивидуального решения лечащего врача при регулярном контроле уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Осторожно может быть применен вместе: - с диуретиками: при дополнительном введении диуретика больному, принимающему лизиноприл, как правило, наступает аддитивный антигипертензивный эффект – риск выраженного снижения АД; - с другими антигипертензивными средствами (аддитивный эффект); - с нестероидными противовоспалительными препаратами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* Одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и регулярным контролем АД. Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/ 1,73м^2 площади поверхности тела) и не

Старая редакция	Новая редакция
(индометацин и др.), в том числе селективные ингибиторы циклооксигенезы-2 (ЦОГ-2), эстрогенами, а также адреностимуляторами – снижение антигипертензивного действия лизиноприла; - с литием (выделение лития может уменьшиться, поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови); - с антацидами и колестирамином - снижают всасывание в желудочно-кишечном тракте; - с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь – риск развития гипогликемии. Этанол усиливает действие препарата. При одновременном применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и препаратов золота (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и снижение АД.	рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови* При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие котримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]), повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме крови и функции почек. У пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с сульфаметоксазолом/триметоприм

Старая редакция	Новая редакция
	сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметоприм, поэтому лизиноприл следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови. *Другие гипотензивные лекарственные средства* При одновременном применении с вазодилататорами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, диуретиками и другими гипотензивными лекарственными средствами усиливается выраженность антигипертензивного действия лизиноприла. *Препараты лития* При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выделение лития из организма может снижаться. Поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови. *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)* Нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки, снижают

Старая редакция	Новая редакция
	антигипертензивный эффект лизиноприла. У некоторых пациентов с нарушенной функцией 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 ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения. Не противопоказано применение лизиноприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства. *Гипогликемические лекарственные средства* Одновременный прием лизиноприла и инсулина, а также пероральных гипогликемических средств может приводить к развитию гипогликемии.

Старая редакция	Новая редакция
	Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с нарушением функции почек. *Трициклические антидепрессанты/ нейролептики/ средства для общей анестезии/ наркотические средства* При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, средствами для общей анестезии, барбитуратами, миорелаксантами наблюдается усиление антигипертензивного действия лизиноприла. *Альфа- и бета-адреномиметики* Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект лизиноприла. *Баклофен* Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов. *Этанол* При одновременном применении этанол усиливает антигипертензивное действие лизиноприла. *Эстрогены* Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки

Старая редакция	Новая редакция
	жидкости. *Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)* Совместное применение ингибиторов АПФ с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками увеличивает риск развития нейтропении/агранулоцитоза. *Препараты золота* При одновременном применении лизиноприла и препаратов золота внутривенно (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и снижение АД. *Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)* У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека. *Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин* У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического

Старая редакция	Новая редакция
	отека. *Эстрамустин* Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ. *Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)* Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы). 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 течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. *Тканевые активаторы плазминогена* В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после

Старая редакция	Новая редакция
	применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта. *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* Совместное применение лизиноприла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии. *Фармакокинетические взаимодействия* Антациды и колестирамин снижают всасывание лизиноприла в желудочно-кишечном тракте.
Особые указания *Симптоматическая артериальная гипотензия* Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема жидкости, вызванной терапией диуретиками, уменьшением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У пациентов хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД. Она чаще выявляется у пациентов с тяжелой стадией хронической сердечной недостаточности, как следствие применения больших доз диуретиков, гипонатриемии или нарушенной функции почек. У таких пациентов лечение лизиноприлом надо начинать под строгим контролем врача (с	**Особые указания** *Симптоматическая артериальная гипотензия* Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванной терапией диуретиками, уменьшением количества поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее возможно выраженное снижение АД. Под строгим контролем врача следует применять лизиноприл у пациентов с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или

Старая редакция	Новая редакция
осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков). Подобных правил надо придерживаться при назначении пациентам с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата. При применении препарата Лизиноприл-Акрихин у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или пониженным уровнем АД может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения. До начала лечения препаратом Лизиноприл-Акрихин, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить потерянный объем жидкости, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на пациента. *Нарушение функции почек* У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза препарата Лизиноприл-Акрихин должна быть подобрана в соответствии с КК (см. раздел «Способ применения и дозы»). Регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови является обязательной тактикой лечения	инсульту. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата. При применении лизиноприла у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения. До начала лечения лизиноприлом, по возможности, следует нормализовать содержание натрия и/или восполнить объем циркулирующей крови, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на пациента. В случае стеноза почечных артерий (в особенности, при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение лизиноприла может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой даже после отмены препарата. *Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда* При остром инфаркте миокарда применение лизиноприла противопоказано при кардиогенном шоке и выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), т.к. у таких

Старая редакция	Новая редакция
таких пациентов. У пациентов с ХСН артериальная гипотензия может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой. В случае *стеноза почечной артерии* (в особенности при двухстороннем стенозе, или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение препарата Лизиноприл-Акрихин может привести и к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, при лечении ингибиторами АПФ в некоторых случаях наблюдали повышение концентрации азота мочевины в плазме крови и сывороточного креатинина. Эти изменения практически всегда были обратимы и исчезали после отмены ингибитора АПФ. Данные осложнения особенно характерны для пациентов с имеющимися нарушениями функции почек. Если у пациента имеется реноваскулярная гипертензия, то риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности повышается. У	пациентов применение вазодилататора может существенно ухудшить показатели гемодинамики. У пациентов с низким систолическим АД (> 100 мм рт. ст. и ≤ 120 мм рт. ст.) в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда следует применять низкие дозы лизиноприла (2,5 мг 1 раз в сутки). В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.), поддерживающую дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг в сутки, при необходимости – до 2,5 мг в сутки. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла следует прекратить. *Митральный стеноз/ аортальный стеноз/ гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия* Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом. *Нарушение функции почек* У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть изменена в соответствии с КК. Регулярный контроль содержания калия и концентрации

Старая редакция	Новая редакция
данной категории пациентов лечение следует начинать с меньших доз препарата под медицинским контролем. Повышение концентрации азота мочевины в плазме крови и сывороточного креатинина также отмечали у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующего нарушения функции почек, особенно при одновременном применении лизиноприла и диуретиков. Указанные изменения были легкой степени тяжести, а показатели возвращались к норме после отмены лизиноприла или диуретика. *При остром инфаркте миокарда* Показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы). Препарат Лизиноприл-Акрихин возможно применять совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия* При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД. *Трансплантация почки* Данные о применении лизиноприла у	креатинина в плазме крови является обязательной тактикой лечения таких пациентов. У пациентов с ХСН артериальная гипотензия может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой. *Реноваскулярная гипертензия* При двустороннем стенозе почечной артерии или при наличии стеноза артерии единственной почки, а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение препарата может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата. *Трансплантация почки* Опыт применения лизиноприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. *Гиперкалиемия* Гиперкалиемия может развиться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и лизиноприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз),

Старая редакция	Новая редакция
пациентов после трансплантации почки отсутствуют. *Нарушение функции печени* Применение ингибиторов АПФ может приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени (и в редких случаях летальному исходу), поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности «печеночных» трансаминаз и появлении симптомов холестаза. *Митральный стеноз/ аортальный стеноз/ гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия* Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом. *Анафилактические реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)* В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию	одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/ препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием лизиноприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в плазме крови. *Нарушение функции печени* В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени (иногда с летальным исходом). Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза. *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации* Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ пациентам, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации. *Повышенная чувствительность/ ангионевротический отек* Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, который может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, включая лизиноприл. В этом случае лечение препаратом необходимо как можно скорее прекратить, а за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек языка, надгортанника или гортани	АПФ следует прекратить прием препарата, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением. *Нейтропения/агранулоцитоз/ тромбоцитопения/анемия* На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять лизиноприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При применении лизиноприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка). *Реакции гиперчувствительности/ ангионевротический отек* Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка может возникнуть в любой период лечения, требует отмены

Старая редакция	Новая редакция
может быть причиной обструкции дыхательных путей и летального исхода, поэтому необходимо немедленно проводить соответствующую терапию (0,3-0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина) подкожно) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. В случаях, когда отек локализуется только на лице и губах, состояние чаще всего проходит без лечения, однако возможно применение антигистаминных средств. Риск развития ангионевротического отека повышается у пациентов, которые имеют в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ. В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и с нормальным содержанием С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза	препарата, применения антигистаминных препаратов и наблюдения за пациентом со стороны врача до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей и, как следствие, летального исхода. Необходимо проводить неотложную терапию (0,3-0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина) и обеспечить проходимость дыхательных путей. В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с

Старая редакция	Новая редакция
необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника. *Гемодиализ* У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия* На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/ агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять препарат Лизиноприл-Акрихин у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в	приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ. У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас. Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена. *Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ при проведении десенсибилизации ядом гименоптеры (перепончатокрылых), крайне редко возможно появление угрожающей жизни анафилактоидной реакции. Необходимо временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед началом курса десенсибилизации. *Анафилактические реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой*

Старая редакция	Новая редакция
крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка). *Сухой кашель* При применении ингибиторов АПФ отмечался кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ. *Этнические различия* Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией. *Двойная блокада РААС* Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому совместное применение	*плотности (ЛПНП-афереза)* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможно развитие анафилактоидных реакций при проведении ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата. Развитие данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза. *Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран* Возможно возникновение анафилактоидных реакций при одновременном проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®). Необходимо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства. *Сахарный диабет* При применении лизиноприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. *Кашель* При применении ингибиторов АПФ отмечался сухой кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля

Старая редакция	Новая редакция
ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется. Сочетание с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин). *Сахарный диабет* При применении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. *Гиперкалиемия* Во время терапии ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом, может развиться гиперкалиемия. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (например, снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия	надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ. *Хирургическое вмешательство/ общая анестезия* Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическую хирургию) следует информировать врача/ анестезиолога о применении ингибитора АПФ. При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД. У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз приводит к более высокой концентрации лизиноприла в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено. Не рекомендуется применение лизиноприла у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, если систолическое АД не превышает 100 мм рт.ст. *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции

Старая редакция	Новая редакция
может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Одновременное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью. Рекомендован регулярный мониторинг содержания калия в сыворотке крови. *У пациентов пожилого возраста* та же самая доза приводит к более высокой концентрации препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы. Поскольку нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль картины крови. При применении препарата в условиях диализа с полиакрил-нитрил-мембраной может возникать анафилактический шок, поэтому рекомендуется либо другой тип мембраны для диализа, либо назначение других антигипертензивных средств.	почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении нескольких лекарственных препаратов, которые влияют на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^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. В редких случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови. *Этнические различия* Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения

Старая редакция	Новая редакция
	АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией. *Комбинированная терапия* При остром инфаркте миокарда показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторы). Лизиноприл можно применять совместно с внутривенным введением или применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина. *Алкоголь* В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. *Пациенты пожилого возраста* У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз лизиноприла приводит к более высокой концентрации лизиноприла в плазме крови. Поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено.

Представитель компании Ващенко Т.А.