МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000966 - 241220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
# **Энап®-НЛ 20**
# **Enap®-HL 20**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Энап®-НЛ 20

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** гидрохлоротиазид + эналаприл

**Лекарственная форма:** таблетки

## Состав

1 таблетка содержит:

Действующие вещества: гидрохлоротиазид 12,50 мг, эналаприла малеат 20,00 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, тальк, магния стеарат

## Описание

Круглые, плоские таблетки белого цвета с риской на одной стороне и фаской.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (диуретик + ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] ингибитор)

**Код АТХ:** C09BA02

## Фармакологические свойства

Препарат Энап®-НЛ 20 представляет собой комбинацию ингибитора АПФ (эналаприла) и диуретика (гидрохлоротиазида).

Препарат Энап®-НЛ 20 обеспечивает антигипертензивное и диуретическое действие. Для лечения артериальной гипертензии эналаприл и гидрохлоротиазид могут применяться как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. При этом антигипертензивное

действие одного компонента препарата дополняет аналогичное действие другого компонента, терапевтический эффект сохраняется в течение 24 часов.

***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 артериальной гипертензией и со сниженной активностью ренина плазмы крови.

***Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл***

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

***Фармакодинамика***

***Гидрохлоротиазид***

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей крови (ОЦК), вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия почками и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция почками. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее концентрацию в плазме крови. Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное АД тиазидные диуретики влияния не оказывают.

***Эналаприл***

Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией 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 часа после однократного приема дозы эналаприла внутрь. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 часа, максимальное снижение АД наблюдается через 4-6 часов после приема препарата. Продолжительность действия зависит от дозы. Однако при применении рекомендованных доз антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 часов.

В клинических исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), 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 влиянием на соотношение фракций липопротеинов в плазме крови и благоприятным влиянием или отсутствием его на сывороточную концентрацию общего холестерина.

***Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл***

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 Энап®-НЛ 20 по меньшей мере в течение 24 часов. Эналаприл уменьшает потерю ионов калия, обусловленную применением гидрохлоротиазида. Эналаприл и гидрохлоротиазид имеют сходный режим дозирования – однократный прием в сутки, поэтому препарат Энап®-НЛ 20 представляет собой удобную лекарственную форму для комбинированного применения эналаприла и гидрохлоротиазида.

***Фармакокинетика***

***Гидрохлоротиазид***

*Всасывание и распределение*

Гидрохлоротиазид неполностью, но довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация ($C_{max}$) гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

*Метаболизм*

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

*Выведение*

Первичный путь выведения – почками (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения (T½) составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

*Фармакокинетика в особых группах пациентов*

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести T½ гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин – 20,7 часов.

***Эналаприл***

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация ($C_{max}$) эналаприла в сыворотке крови достигается в течение 1 часа 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. $C_{max}$ эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 3-4 часа после приема дозы эналаприла внутрь. Выведение эналаприла осуществляется преимущественно почками. 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. T½ эналаприлата при курсовом применении препарата внутрь составляет 11 часов. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание эналаприла. Продолжительность всасывания и гидролиза эналаприла сходна для различных рекомендованных терапевтических доз.

***Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл***

Регулярный прием комбинации гидрохлоротиазид + эналаприл не влияет или незначительно влияет на биодоступность каждого из компонентов препарата.

**Показания к применению**

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или другим производным сульфонамида.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

- Нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Нарушения функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).
- Анурия.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояния после трансплантации почки, аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) или цереброваскулярные заболевания, прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и др.), немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел «Особые указания»), одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом, или комбинация указанных осложняющих факторов, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия, одновременное применение с АРА II, алискиреном, с препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, а также с препаратами, способными вызывать гипокалиемию, сердечными гликозидами, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли и препаратами лития, проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе,

аллергические реакции на пенициллин в анамнезе, состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (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 AN69®), у пациентов после обширных хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), у пациентов негроидной расы.

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

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

***Беременность***

Применение препарата Энап®-НЛ 20 во время беременности противопоказано. При диагностировании беременности прием препарата Энап®-НЛ 20 должен быть немедленно прекращен, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери.

*Гидрохлоротиазид*

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в первом триместре. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. 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 у новорожденного такие эффекты, 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 ОЦК и плацентарной перфузии без положительного терапевтического эффекта.

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

Нет данных о возможности выведения гидрохлоротиазида из крови новорожденного.

*Эналаприл*

В опубликованных результатах ретроспективного эпидемиологического исследования новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности, отмечался 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, 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 Энап®-НЛ 20 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 периодическое ультразвуковое обследование для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового обследования олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Энап®-НЛ 20, 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 на фоне приема ингибиторов АПФ во время беременности наблюдается развитие олигогидрамниона, то в зависимости от срока беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода.

Новорожденные, чьи матери принимали препарат Энап®-НЛ 20 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.

***Период грудного вскармливания***

Эналаприл и тиазидные диуретики выделяются с грудным молоком матери в следовых количествах. В случае необходимости применения препарата Энап®-НЛ 20 в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка 1 раз в сутки.

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

*Предшествующее лечение диуретиками*

После первого приема препарата Энап®-НЛ 20 может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов с нарушением водно-электролитного баланса вследствие предшествующей терапии диуретиками. Прием диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии препаратом Энап®-НЛ 20.

*Нарушения функции почек*

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 почечной недостаточности средней или тяжелой степени) являются неэффективными.

У пациентов с КК > 30 мл/мин, но < 80 мл/мин препарат Энап®-НЛ 20 должен применяться только после предварительного подбора доз каждого из компонентов препарата.

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

*Пациенты пожилого возраста*

Результаты, полученные в ходе клинических исследований эффективности и безопасности одновременного применения эналаприла и гидрохлоротиазида, были сходными у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) и более молодых пациентов с артериальной гипертензией. Не требуется подбора начальной дозы препарата Энап®-НЛ 20 для пациентов пожилого возраста.

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе комбинированного препарата Энап®-НЛ 20 (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

**Побочное действие**

Препарат Энап®-НЛ 20, как правило, хорошо переносится. В клинических исследованиях побочные эффекты были, как правило, легкими, преходящими и не требовали прерывания лечения.

При применении комбинации гидрохлоротиазид + эналаприл наблюдались нижеперечисленные нежелательные явления со следующей градацией частоты встречаемости: очень часто ( ≥ 10 %), часто (от ≥ 1 % до < 10 %), нечасто (от ≥ 0,1 % до < 1 %), редко (от ≥ 0,01 % до < 0,1 %), очень редко ( < 0,01 %), частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных).

| **Системно-органный класс** | **Нежелательная реакция** | **Гидрохлоро-тиазид + Эналаприл** | **Гидрохлоро-тиазид** | **Эналаприл** |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения со стороны иммунной системы | Анафилактические реакции вплоть до шока | Частота неизвестна | Частота неизвестна | - |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Агранулоцитоз | Редко | Частота неизвестна | Редко |
| | Анемия (апластическая, гемолитическая) | Нечасто | Частота неизвестна | Нечасто |
| | Аутоимунные 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 |
| | Угнетение 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 | - |
| | Гиперкалиемия | Часто | - | Часто |
| | Гиперкальциемия | Очень редко | Очень редко | - |
| | Гиперурикемия | Часто | Часто | - |
| | Гипогликемия | Нечасто | - | Нечасто |
| | Гипокалиемия | Часто | Часто | - |
| | Гипомагниемия | Нечасто | Нечасто | - |
| | Гипонатриемия | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Нечасто |
| | 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 | Бессоница | 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 (вследствие 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 зрительного восприятия | 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 вторичный 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 средостения | Аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония | Редко | - | Редко |
| | Боль в горле | Нечасто | - | Нечасто |
| | Бронхоспазм/бронхиальная астма | Нечасто | - | Нечасто |
| | 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 некардиогенный отек легких) | Редко | Нечасто | - |
| | Ринит | Редко | - | Редко |
| | Ринорея | Нечасто | - | Нечасто |
| Нарушения со стороны пищеварительной системы | 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 кишечника | 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 | Нечасто | - |
| | Сухость слизистой оболочки полости рта | Нечасто | - | Нечасто |
| | Стоматит/афтозные язвы | Редко | - | Редко |
| | Тошнота | Очень часто | Нечасто | Очень часто |
| Нарушения со стороны печени и желче-выводящих 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 желчекаменной 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 |
| | СКВ, обострение течения | Редко | Редко | - |
| | Токсический эпидермальный некролиз | Редко | Нечасто | Редко |
| | Фоточувствительность | Частота неизвестна | Частота неизвестна | - |
| | Эксфолиативный дерматит | Редко | - | Редко |
| | Эритродермия | Редко | - | Редко |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соедини-тельной ткани | Артралгия** | Нечасто | Нечасто | - |
| | Мышечная слабость (обычно при применении высоких доз) | Частота неизвестна | Частота неизвестна | - |
| | Мышечные судороги*** | Часто | Нечасто | Нечасто |
| Нарушения со стороны почек и мочевы-водящих путей | Интерстициальный нефрит | Редко | Редко | - |
| | Нарушение 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/импотенция | 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 |
| | Чувство дискомфорта | Нечасто | - | Нечасто |
| Лабораторные и инструментальные данные | Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови | Редко | - | Редко |
| | Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови | Редко | - | Редко |
| | Повышение концентрации мочевины в плазме крови | Нечасто | - | Нечасто |
| | Повышение концентрации сывороточного креатинина | Часто | - | Часто |

*Наблюдались только при применении гидрохлоротиазида в дозах 12,5 мг 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 применении гидрохлоротиазида в дозах 12,5 мг и 25 мг, нечастые мышечные судороги наблюдались при применении гидрохлоротиазида в дозе 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***

*Гидрохлоротиазид*

*Симптомы:* наиболее частым проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение АД, шок;
- *со стороны нервной системы:* слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, жажда;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- *лабораторные показатели:* гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

*Лечение:* при передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

*Эналаприл*

*Симптомы:* наиболее характерными симптомами передозировки являются выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 часов 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 300 мг и 440 мг эналаприла соответственно.

*Лечение:* эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел «Особые указания. *Пациенты, находящиеся на гемодиализе*»).

***Лечение***

Данных по специфической терапии передозировки препаратом Энап®-НЛ 20 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.

**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 вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»*

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

- *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и *IC класса* (флекаинид);

- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие лекарственные средства (не относящиеся к антиаритмическим), такие как:
  - *нейролептики:* фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, 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-тримоксазол;
  - *противогрибковые средства:* азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
  - *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
  - *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
  - *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
  - *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
  - *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
  - *средства, влияющие на моторику ЖКТ* (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 в плазме крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию 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 плазме крови.

*Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В* (при внутривенном введении), *глюко-* и *минералокортикостероиды* (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 содержание 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.

*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 в сутки)*

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности (ОПН) вследствие снижения СКФ. 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 одновременно 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 увеличить риск развития гипергликемии.

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

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как 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 ЖКТ 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, окскарбазепин, 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 концентрацию 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 ОПН, 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 плазме 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 ЖКТ на 85 % и 43 % соответственно

***Эналаприл***

*Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие добавки, калийсодержащие заменители пищевой соли*

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл, может возникнуть гиперкалиемия.

Одновременное применение эналаприла и калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин) может привести к гиперкалиемии.

При одновременном применении эналаприла с *диуретиками, вызывающими потерю ионов калия* (тиазидные или «петлевые» диуретики), могут нивелироваться симптомы гипокалиемии. Содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы.

Предшествующая терапия высокими дозами диуретиков может привести к уменьшению ОЦК и увеличению риска развития артериальной гипотензии во время начала терапии эналаприлатом. Выраженное антигипертензивное действие можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения потребления воды или поваренной соли, а также при условии начала лечения эналаприлатом с низкой дозы.

Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении эналаприла с другими препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, такими как *триметоприм* и *ко-тримоксазол* (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик (такой как амилорид). Поэтому комбинация эналаприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется.

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. Применение тиазидных диуретиков может привести к дополнительному повышению сывороточной концентрации лития и риска интоксикации литием при одновременном применении ингибиторов АПФ. Одновременное применение препарата Энап®-НЛ 20 и препаратов лития не рекомендуется. Перед применением

препаратов лития необходимо ознакомиться с инструкцией по применению данных препаратов. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лития.

*НПВП*

НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект 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 пациентов пожилого возраста 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 вызывать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие ОПН. Данные эффекты обычно обратимы, тем не менее, одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Перед началом терапии необходимо восполнить ОЦК. Во время лечения рекомендуется контролировать функцию почек.

*Другие гипотензивные средства*

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

Одновременное применение эналаприла с *бета-адреноблокаторами, метилдопой* или *блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК)* повышало выраженность антигипертензивного эффекта.

Одновременное применение эналаприла с *альфа-*, *бета-адреноблокаторами* и *ганглиоблокаторами* должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Одновременное применение препарата Энап®-НЛ 20 с *нитроглицерином*, другими *нитропрепаратами* или другими *вазодилататорами* усиливает антигипертензивный эффект.

*Двойная блокада 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 ОПН) по сравнению с монотерапией указанными группами препаратов. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Энап®-НЛ 20 и другие лекарственные средства,

влияющие на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

*Препараты золота*

Симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий ощущение «приливов» 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*

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

*Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы*

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-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, в том числе *линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина*) может усиливать 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 в крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

*Препараты, содержащие ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)*

При одновременном применении возрастает риск развития гиперкалиемии.

*Иммунодепрессивные препараты, аллопуринол, прокаинамид*

Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммуносупрессивную терапию, терапию аллопуринолом или прокаинамидом, или имеющих комбинацию этих осложняющих факторов, особенно если есть нарушения функции почек в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития лейкопении. При одновременном применении с аллопуринолом повышается риск развития аллергической реакции, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

*Циклоспорин*

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличить риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется проведение мониторинга содержания калия в сыворотке крови.

*Гепарин*

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется проведение мониторинга содержания калия в сыворотке крови.

*Эстрамустин*

При одновременном применении повышается риск развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

*Рацекадотрил* (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи)

Известно, что при применении ингибиторов АПФ повышен риск развития ангионевротического отека. Этот риск может быть повышен при одновременном применении с рацекадотрилом.

*Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*

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 применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

*Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)* (например, *темсиролимус, сиролимус, эверолимус*)

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

*Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) (глиптины)* (например, *ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин*) – увеличение риска развития ангионевротического отека.

**Особые указания**

Препарат Энап®-НЛ 20 не следует применять для купирования гипертонического криза, также его применение не рекомендуется у пациентов с острым инфарктом миокарда в связи с недостаточным опытом клинического применения.

***Гидрохлоротиазид***

*Нарушения функции почек*

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

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. 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 печеночной недостаточностью тяжелой степени 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 накопления 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 вызывать уменьшение ОЦК (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда,

слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны ЖКТ (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

*Натрий*

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание 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 (содержание 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 приводить 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» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ИБС, 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 лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение 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 развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя внезапное снижение остроты

зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от 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. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является 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 СКВ, 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*

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей (УФ-лучей).

*НМРК*

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития 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 соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

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

*Алкоголь*

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

*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 находиться под медицинским наблюдением 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 ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение на спине и в случае необходимости внутривенно ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата Энап®-НЛ 20 не является противопоказанием к его дальнейшему применению. После нормализации АД и восполнения ОЦК терапия может быть возобновлена в меньших дозах, или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

*Аортальный или митральный стеноз, ГОКМП*

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией

выходного тракта левого желудочка. Не следует назначать пациентам с кардиогенным шоком и гемодинамически значимой обструкцией левого желудочка.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

Применение препарата Энап®-НЛ 20 не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе. Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN69®) 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.

*Нарушения функции печени*

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 в плазме крови 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 обширных 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 ОЦК.

*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 вызывать 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 СКВ у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

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 применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Пациенты, одновременно применяющие ингибитор АПФ и ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), рацекадотрил, ингибиторы ДПП-4 (глиптины),

могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с нарушением или без нарушения дыхания). Следует проявлять осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и ингибиторов ДПП-4 (глиптинов) (например, вилдаглиптина) пациентам, уже принимающим ингибитор АПФ.

*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. Развития данных реакций можно избежать, если до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза временно отменить ингибитор АПФ.

*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 развивалась 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 было отмечено развитие серьезных инфекционных заболеваний, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. Если эналаприл применяется у таких пациентов, рекомендуется проведение периодического контроля числа лейкоцитов в крови. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о любых признаках развития инфекции.

*Гипогликемия*

У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

*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 его дифференциальной диагностике.

*Гиперкалиемия*

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек данный эффект обычно незначительный.

Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, сахарный диабет, гипоальдостеронизм, пожилой возраст (старше 70 лет), некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли и других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному увеличению сывороточного содержания калия, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью под контролем содержания калия в сыворотке крови и контролем функции почек.

*Реноваскулярная гипертензия*

При применении ингибиторов АПФ у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У пациентов с повышенной концентрацией креатинина в плазме крови возможно ухудшение функции почек. Таким пациентам терапию ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз строго под наблюдением врача, тщательно подбирать дозу препарата и контролировать функцию почек.

*Двойная блокада РААС*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с

умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе ОПН) выше в случае двойной блокады РААС, т. е. при одновременном применении АРА II и ингибиторов АПФ, в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп в качестве монотерапии. Такая комбинация не рекомендуется.

При необходимости одновременного применения препаратов рекомендовано контролировать функцию почек (в том числе осуществлять периодический контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови).

*Нарушения функции почек*

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

Препарат Энап®-НЛ 20 не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (КК < 80 мл/мин) до тех пор, пока подобранные дозы эналаприла и гидрохлоротиазида, применяемые отдельно, не будут соответствовать дозам этих компонентов, содержащимся в одной таблетке комбинированного препарата.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек в анамнезе при лечении эналаприлом одновременно с диуретиком возникало обычно незначительное и транзиторное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях лечение препаратом Энап®-НЛ 20 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 и креатинина в сыворотке крови. Изменения обычно носили обратимый характер, показатели возвращались к исходным значениям после прекращения лечения. Данный характер изменений наиболее вероятен у пациентов с почечной недостаточностью.

*Препараты лития*

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

*Этнические особенности*

Препарат Энап®-НЛ 20, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

*Специальная информация о вспомогательных веществах*

Препарат Энап®-НЛ 20 содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

При управлении транспортными средствами и 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 комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

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

*При расфасовке и упаковке на ООО «КРКА-РУС», Россия:*

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

По 2, 3, 6, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Производитель**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Фасовщик (Первичная упаковка)**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

**Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

**Выпускающий контроль качества**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей**

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Руководитель Отдела регистрации Тамкович Т. В.