

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЛИЗИНОПРИЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лизиноприл

Международное непатентованное наименование: лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку

действующее вещество: лизиноприла дигидрат 5,445 мг, 10,89 мг, 21,78 мг (в пересчете на лизиноприл - 5,0 мг, 10,0 мг, 20,0 мг);

вспомогательные вещества: маннитол DC 400, кальция фосфат двузамещенный безводный, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (для дозировки 20 мг), краситель железа оксид красный (для дозировки 20 мг).

Описание

Таблетки 5 мг и 10 мг

Круглые плоские таблетки белого цвета с риской на одной стороне.

Таблетки 20 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа:

средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ингибитор АПФ уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышает толерантность миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Расширяет артерии в большей степени, чем вены. При

длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Клиническая эффективность и безопасность

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Начало действия препарата — через 1 ч. Максимальный эффект наблюдается через 6–7 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта также зависит от величины принятой дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1–2 месяца терапии. При резкой отмене лизиноприла не наблюдается выраженного повышения АД.

Лизиноприл уменьшает степень альбуминурии. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Фармакокинетика

Абсорбция

Средняя степень абсорбции лизиноприла составляет около 25 %, при значительной межиндивидуальной вариабельности (6–60 %). Пища не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) лизиноприла в плазме крови достигается через 7 ч. Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением циркулирующего АПФ. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не метаболизируется.

Элиминация

Лизиноприл выводится почками в неизменном виде. После многократного приема эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 ч. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством гемодиализа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16 %; однако площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается в среднем на 125 % по

сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с острым инфарктом миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда время достижения $C_{\max}$ ($TC_{\max}$) лизиноприла составляет 8–10 ч.

Пациенты с нарушением функции почек (почечная недостаточность)

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 31 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13 %, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Пациенты с нарушением функции печени (печеночная недостаточность)

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30 %), однако экспозиция препарата (AUC) увеличивается (приблизительно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация–время» в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

Препарат Лизиноприл показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики).
- Раннее лечение острого инфаркта миокарда (у пациентов со стабильными показателями гемодинамики в первые 24 ч для профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности).
- Диабетическая нефропатия (снижение альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с нормальным артериальным давлением (АД) и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ, и/или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Ангioneвротический отек в анамнезе (в том числе и от применения других

ингибиторов АПФ).

- Наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение препарата Лизиноприл с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение препарата Лизиноприл с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- реноваскулярная гипертензия;
- почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- состояние после трансплантации почки;
- аортальный или митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);
- печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия;
- одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;
- отягощенный аллергологический анамнез;

- одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых;
- одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата;
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69®);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте);
- гипонатриемия;
- подагра, гиперурикемия;
- применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- применение у пациентов негроидной расы;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение лизиноприла при беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время I триместра беременности, не являются убедительными, однако небольшое увеличение риска не может быть исключено. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Лактация

Данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко нет. Во время лечения препаратом необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Способ применения

Для приема внутрь. 1 раз в сутки утром, независимо от времени приема пищи, предпочтительно в одно и то же время.

Режим дозирования

Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения

лизиноприла в дозе 2,5 мг следует назначать препараты лизиноприла других производителей в лекарственной форме «таблетки 2,5 мг» или «таблетки 5 мг» с риской.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза лизиноприла для пациентов, не принимающих гипотензивных средств — 10 мг 1 раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта дозу повышают каждые 2–3 дня на 5 мг в сутки до средней терапевтической дозы 20–40 мг в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза лизиноприла — 40 мг 1 раз в сутки (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла составляла 80 мг в сутки, однако увеличение дозы свыше 40 мг в сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Терапевтический эффект развивается через 2–4 недели от начала лечения, что следует учитывать при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно комбинировать лизиноприл с другими гипотензивными средствами.

Если пациент предварительно получал лечение диуретиками, то их прием должен быть прекращен за 2–3 дня до начала применения лизиноприла. Если это невозможно, то начальная доза препарата не должна превышать 5 мг в сутки. После приема первой дозы необходимо наблюдение врача в течение нескольких часов, так как может возникнуть выраженное снижение АД.

Реноваскулярная гипертензия или другие состояния с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Начальная доза лизиноприла составляет 2,5–5 мг в сутки под контролем артериального давления, функции почек, концентрации калия в сыворотке крови. Поддерживающую дозу устанавливают в зависимости от величины АД.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

При ХСН начальная доза лизиноприла составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первый прием лизиноприла необходимо начинать под пристальным врачебным наблюдением для того, чтобы оценить влияние препарата на артериальное давление. В дальнейшем дозу лизиноприла следует постепенно увеличивать на 2,5 мг с интервалом в 3–5 дней до 5–10–20 мг в сутки. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу лизиноприла 20 мг (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла у пациентов с ХСН составляла 35 мг 1 раз в сутки).

По возможности до начала приема лизиноприла следует уменьшить дозу диуретика. До начала лечения лизиноприлом и далее в ходе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

Раннее лечение острого инфаркта миокарда

Стартовая терапия (первые 3 суток острого инфаркта миокарда)

В первые 24 ч после острого инфаркта миокарда назначают 5 мг лизиноприла однократно. Через 24 ч (1 сутки) назначают 5 мг лизиноприла однократно, через 48 ч (двое суток) — 10 мг лизиноприла однократно.

Нельзя начинать лечение при систолическом АД менее 100 мм рт. ст. Пациентам с низким систолическим АД (≤ 120 мм рт. ст.) в начале лечения и в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда назначают меньшую дозу лизиноприла — 2,5 мг 1 раз в сутки.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза лизиноприла составляет 10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — не менее 6 недель. В дальнейшем следует оценить целесообразность продолжения терапии. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности рекомендуется продолжать прием лизиноприла.

В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.) суточную дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг, при необходимости — до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла необходимо прекратить.

Диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с нормальным артериальным давлением (АД), и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией)

Начальная доза лизиноприла составляет 10 мг в сутки, которую при необходимости повышают до 20 мг в сутки до достижения целевых значений диастолического артериального давления (диастолическое АД ниже 75 мм. рт. ст. в положении «сидя» у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа).

При нарушении функции почек (КК < 80 мл/мин) начальная доза определяется в зависимости от КК (см. ниже).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку лизиноприл выводится почками, при почечной недостаточности начальная доза определяется в зависимости от КК: при КК 31–80 мл/мин начальная доза лизиноприла составляет 5–10 мг в сутки, при КК 10–30 мл/мин — 2,5–5 мг в сутки, при КК менее 10 мл/мин, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе, — 2,5 мг в сутки. Поддерживающая доза определяется в зависимости от артериального давления (при регулярном контроле функции почек, концентрации калия и натрия в крови).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Лизиноприл у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций приведена согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Редко:	снижение гемоглобина, снижение гематокрита;
Очень редко:	подавление деятельности костного мозга, анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, эритропения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Очень редко:	анафилактическая/анафилactoидная реакция.
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Редко:	неадекватная секреция антидиуретического гормона.
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Очень редко:	гипогликемия.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто:	головокружение, головная боль;
Нечасто:	Лабильность настроения, парестезия, изменения вкуса, нарушения сна, галлюцинации, вертиго;
Редко:	спутанность сознания, нарушение обоняния, астенический синдром, судорожные подергивания мышц конечностей и губ, сонливость;
Очень редко:	симптомы депрессии, обморок.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто:	инфаркт миокарда или цереброваскулярный инсульт, возможно вторичный из-за выраженного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска, тахикардия, ощущение сердцебиения;
Редко:	брадикардия, усугубление симптомов сердечной недостаточности, нарушение AV проводимости (атриовентрикулярной

Частота	Нежелательные реакции
	проводимости), боль в груди
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	ортостатические эффекты (включая гипотензию);
Нечасто:	цереброваскулярный инсульт, возможно вторичный из-за выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска, синдром Рейно.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто:	кашель;
Нечасто:	ринит;
Очень редко:	синусит, бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, одышка.
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i>	
Часто:	диарея, рвота;
Нечасто:	тошнота, боль в животе, диспепсия;
Редко:	сухость слизистой оболочки полости рта;
Очень редко:	панкреатит, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гепатит, печеночная недостаточность, кишечный отек, анорексия.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто:	кожный зуд, кожная сыпь;
Редко:	гиперчувствительность/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки, крапивница, алоpecia, псориаз;
Очень редко:	повышенное потоотделение, васкулит, пузырчатка, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, псевдолимфома кожи*.
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Частота неизвестна:	артралгия/артрит, миалгия.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто:	нарушение функции почек;
Нечасто:	уремия, острая почечная недостаточность;
Очень редко:	анурия, олигурия, протеинурия.
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	

Частота	Нежелательные реакции
Нечасто:	импотенция;
Редко:	гинекомастия.
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Нечасто:	астения, повышенная утомляемость.
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто:	Повышение концентрации мочевины в крови, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз;
Редко:	гипербилирубинемия, гипонатриемия, повышение СОЭ, положительные результаты теста на антинуклеарные антитела.

* Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, коллапс, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, учащение дыхания, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, состояние тревоги, повышенная раздражительность, сонливость, задержка мочеиспускания, запор.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Промывание желудка, применение энтеросорбентов и слабительных средств. Показано внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае устойчивой к лечению брадикардии, необходимо применение электрокардиостимулятора. Необходим контроль АД, водно-электролитного баланса. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функций 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/1,73 м² 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.

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 АРА II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол], повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушением функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме и функции почек.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с сульфаметоксазолом / триметопримом сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, поэтому лизиноприл следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

Калийнесберегающие диуретики

При одновременном применении лизиноприла с калийнесберегающими диуретиками гипокалиемия, вызванная их применением, может быть уменьшена.

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 выведение лития из

организма замедляется (риск усиления кардиотоксического и нейротоксического действия лития). Одновременное применение лизиноприла с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости применения данной комбинации 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)

НПВП (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки, снижают антигипертензивный эффект лизиноприла.

У некоторых пациентов с нарушенной функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение 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. 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 антигипертензивных препаратов.

Этанол

При одновременном применении этанол усиливает антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки 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 лица, тошноту, рвоту и снижение АД).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Совместное применение лизиноприла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

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 (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндапептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый

для лечения острой диареи).

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 ч после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 ч 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.

Фармакокинетические взаимодействия

Антациды и колестирамин снижают всасывание лизиноприла в желудочно-кишечном тракте.

Особые указания

Артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении ОЦК, вызванного терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, а также у пациентов, с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией.

При ХСН, с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД. Чаще всего выраженное снижение АД выявляется у пациентов с сердечной недостаточностью в тяжелой степени, как следствие применения «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемии или нарушения функции почек. У таких пациентов лечение препаратом Лизиноприл надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков).

Подобных правил следует придерживаться при назначении препарата Лизиноприл пациентам с ИБС, 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 у некоторых пациентов с ХСН, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения препаратом Лизиноприл, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие

начальной дозы препарата Лизиноприл на АД пациента.

В случае развития возникновения симптоматической артериальной гипотензии может быть необходимо снижение дозы или прекращение приема лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

При остром инфаркте миокарда нельзя начинать терапию лизиноприлом, если из-за предыдущего лечения сосудорасширяющими препаратами существует риск дальнейшего серьезного ухудшения гемодинамических показателей. Это касается пациентов с систолическим АД ≤ 100 мм рт. ст. или с кардиогенным шоком. В первые 3 дня после инфаркта следует снизить дозу препарата, если систолическое АД ≤ 120 мм рт. ст. При систолическом АД ≤ 100 мм рт. ст. поддерживающую дозу следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст. на протяжении более 1 ч) терапию препаратом Лизиноприл следует прекратить.

Показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота (в дозах, применяемых в качестве антиагрегантного средства), бета-адреноблокаторы).

Возможно применение препарата Лизиноприл совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина.

Аортальный и митральный стенозы/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, лизиноприл следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК < 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть изменена в соответствии с КК (см. раздел «Способ применения и дозы»). Регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови являются обязательной тактикой лечения таких пациентов.

У пациентов с ХСН, артериальная гипотензия, возникшая вследствие применения ингибиторов АПФ, может привести к дальнейшему нарушению функции почек. У таких пациентов описаны случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой. При стенозе почечных артерий (в особенности при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка ионов натрия и/или жидкости, применение препарата Лизиноприл может привести к увеличению концентрации сывороточного креатинина и мочевины в плазме крови, нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

При наличии реноваскулярной гипертензии высок риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Для таких пациентов лечение следует начинать

под тщательным медицинским наблюдением с малых доз, которые должны быть точно подобраны. Поскольку диуретики могут внести вклад в описанную выше клиническую динамику, в течение лечения лизиноприлом их прием должен быть прекращен, а функция почек нуждается в тщательном наблюдении в течение первых недель.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явного заболевания сосудов почек прием лизиноприла, особенно на фоне диуретиков, вызывает повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови; эти изменения, как правило, бывают незначительными и преходящими. Вероятность их возникновения выше у пациентов с нарушением функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы и/или прекращении приема диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда терапию лизиноприлом не следует начинать пациентам с признаками нарушения функции почек, то есть при концентрации креатинина в плазме крови 177 мкмоль/л и/или протеинурии 500 мг/сут. Если функция почек нарушается на фоне применения лизиноприла (концентрация креатинина в плазме крови превышает 265 мкмоль/л или удваивается ее значение до начала лечения), необходимо решить вопрос об отмене препарата.

Реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани, который может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у пациентов, лечившихся ингибитором АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях лечение препаратом необходимо как можно скорее прекратить, а за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов.

Даже в тех случаях, когда отек затрагивает только язык без признаков нарушения дыхания, может потребоваться длительное наблюдение за пациентом, поскольку терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами может быть недостаточна.

В редких случаях ангионевротический отек с отеком гортани или языка может быть летальным. Отек языка, надгортанника или гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания, 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. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптоматики.

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 приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 ч после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом не должно начинаться ранее, чем через 36 ч после последней дозы сакубитрила/валсартана.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), экстрамустилин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Следует проявлять осторожность при начале лечения рецекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) и валдаглиптином у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при гемодиализе

Анафилактоидные реакции отмечаются и у пациентов, подвергнутых гемодиализу с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предупреждения развития анафилактоидной реакции следует прекратить применение ингибитора АПФ перед каждым сеансом афереза.

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, на фоне десенсибилизирующей терапии (например, против яда перепончатокрылых), развиваются анафилактические реакции. Этого можно избежать, если временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед каждой десенсибилизацией на гиеноптер, однако случайное применение АПФ может спровоцировать анафилактическую реакцию.

Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ может приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени, и (в редких случаях) летального исхода. Механизм развития этого синдрома неясен. Поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови и появлении симптомов холестаза.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и в отсутствии осложнений нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы и проходят после прекращения приема ингибитора АПФ.

С особой осторожностью необходимо применять лизиноприл у пациентов с заболеваниями соединительной ткани (в том числе с системной красной волчанкой, склеродермией), с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения иммунодепрессантами, а также в комбинации с аллопуринолом или прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

У таких пациентов, вследствие большой вероятности развития выраженной нейтропии и агранулоцитоза, повышен риск развития тяжелых инфекций, в некоторых случаях устойчивой к интенсивной терапии антибиотиками. В случае применения препарата Лизиноприл у таких пациентов, рекомендуется проводить регулярный контроль лейкоцитов крови, причем пациентов следует предупредить о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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 двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

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

недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² 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.

Расовая принадлежность

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы, возможно, вследствие более высокой частоты лиц с низким уровнем ренина в популяции пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

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.

Хирургические вмешательства/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 лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект обычно незначительный, однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки (включая калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм, ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол], и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина возможно возникновение гиперкалиемии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать почечную функцию и содержание калия в сыворотке крови. Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибитором АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства или

инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ.

Литий

Как правило, не рекомендуется сочетать прием препаратов лития и лизиноприла.

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.

Трансплантация почки

Опыт применения лизиноприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Первичный гиперальдостеронизм

При первичном гиперальдостеронизме гипотензивные препараты, воздействие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы, зачастую неэффективны, поэтому применение лизиноприла не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Лизиноприл у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность развития головокружения или усталости. При развитии указанных симптомов не рекомендуется управление транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг, 10 мг, 20 мг.

Для дозировок 5 мг и 10 мг:

По 14 таблеток в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для дозировки 20 мг:

По 14 таблеток в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕН Фарма Рус» (ООО «ГЕН Фарма Рус»)

Юридический адрес: 121552, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Крылатское, проезд Островной, д. 8, помещ. 1Н

Тел.: +7 495 902 72 79

Производитель

Сановель Фармако-индустриальная торговая компания

Район Силиври, квартал Балабан, улица Джиханер, № 10, Стамбул, Турция

Организация, принимающая претензии от потребителей

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕН Фарма Рус» (ООО «ГЕН Фарма Рус»)

Почтовый адрес: 121552, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Крылатское, проезд Островной, д. 8, помещ. 1Н

Тел.: +7 800 707 14 74

E-mail: safety@genfarma.ru

Генеральный директор ООО «ГЕН Фарма Рус»



С.П. Бесчастнова