ЛП-№(003911)-(РГ-RU) от 20.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Берлиприл плюс, 25 мг + 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гидрохлоротиазид + эналаприла малеат.
Каждая таблетка содержит 25 мг гидрохлоротиазида, 10 мг эналаприла малеата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.
Круглые таблетки светло-желтого цвета с плоскими поверхностями, фасками, с односторонней риской.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Берлиприл плюс показан к применению у взрослых в возрасте старше 18 лет.
Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия, или при недостаточной эффективности монотерапии эналаприлом).

Препарат Берлиприл плюс может также применяться вместо одновременного применения эналаприла в дозе 10 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг у пациентов, достигших стабильного эффекта при раздельном применении данных препаратов в указанных дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
Рекомендуемая доза – 1 таблетка препарата Берлиприл плюс 1 раз в сутки.
Препарат Берлиприл плюс не рекомендуется для начального курса терапии. Перед назначением комбинированного препарата Берлиприл плюс рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из действующих веществ в отдельности. При наличии клинических показаний допускается перевод пациента с монотерапии сразу на применение комбинированного препарата. В начале терапии препаратом Берлиприл плюс или при переводе с монотерапии эналаприлом на терапию комбинированным препаратом Берлиприл плюс может развиться симптоматическая артериальная гипотензия, которая чаще возникает у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса (в т. ч. вследствие предшествующей терапии диуретиками, при диарее и/или рвоте), у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, тяжелой артериальной гипертензией, реноваскулярной гипертензией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Такие пациенты нуждаются в наблюдении в течение приблизительно 8 ч после приема первой дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста доза препарата подбирается в зависимости от состояния функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин)

У пациентов с КК более 30 мл/мин, но менее 80 мл/мин препарат Берлиприл плюс должен применяться только после подбора доз каждого из действующих веществ. Рекомендуемая начальная доза эналаприла в монотерапии у пациентов этой группы составляет 5–10 мг.

При тяжелом нарушении функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Берлиприл плюс противопоказано.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Берлиприл плюс у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки для приема внутрь. Препарат Берлиприл плюс принимают один раз в сутки (утром) независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эналаприла малеату и гидрохлоротиазиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. связанный с предшествующим применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин); проведение диализа;
- нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд – Пью);
- беременность и период грудного вскармливания;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения препарата недостаточен);
- анурия;
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; кардиогенный шок;
- ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд – Пью);
- нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК 30 – 80 мл/мин);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия);
- иммуносупрессивная терапия, одновременное применение с аллопуринолом и прокаинамидом или комбинация указанных осложняющих факторов;
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия (при повышенном риске развития гиперкалиемии, в том числе при почечной недостаточности, сахарном диабете, гипоальдостеронизме или при одновременном применении с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой соли; при одновременном применении с другими лекарственными средствами, повышающими уровень калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол));
- гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с препаратами лития;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, проведении гемодиализа, диарее и/или рвоте);
- одновременное проведение десенсибилизации ядом перепончатокрылых;
- при хирургических вмешательствах, при проведении анестезии с применением препаратов, способствующих развитию артериальной гипотензии;
- одновременное проведение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (например, AN69®);
- одновременное проведение плазмафереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-аферез) с использованием декстран сульфата;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA;
- применение у пациентов негроидной расы;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- увеличение длительности интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов;
- гиперпаратиреоз;
- гиперурикемия;
- немеланомный рак кожи в анамнезе.

<u>Гидрохлоротиазид/Эналаприл</u>

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих препарат Берлиприл плюс, симптоматическая артериальная гипотензия развивается чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например, в результате предшествующей терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, а также у пациентов с диареей и/или рвотой.

У данной группы пациентов следует в соответствующие временные интервалы контролировать содержание электролитов в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Следует соблюдать особую осторожность у пациентов с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение и в случае необходимости, ввести внутривенно 0,9 % раствор натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия при применении препарата Берлиприл плюс не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, которое может быть продолжено, как правило, без каких-либо затруднений после восполнения ОЦК и нормализации АД.

Нарушение функции почек

У пациентов с КК более 30 мл/мин, но менее 80 мл/мин препарат Берлиприл плюс должен применяться только после подбора доз каждого из действующих веществ.

У некоторых пациентов без признаков патологии со стороны почек до начала лечения, было отмечено увеличение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови при одновременном применении эналаприла и диуретиков. В данном случае применение препарата Берлиприл плюс должно быть прекращено. Подобная ситуация увеличивает вероятность наличия стеноза почечных артерий.

Гиперкалиемия

Одновременное применение эналаприла и низких доз диуретиков не исключает риска развития гиперкалиемии.

Препараты лития

Одновременное применение препарата Берлиприл плюс с препаратами лития, как правило, не рекомендуется.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

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

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

Нарушения функции печени

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

Метаболические и эндокринные эффекты

Применение тиазидов может нарушать толерантность к глюкозе, что может потребовать коррекцию дозы гипогликемических средств, включая инсулин.

Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками.

У некоторых пациентов терапия тиазидными диуретиками может привести к развитию гиперурикемии и/или подагры. Данный эффект является дозозависимым. Эналаприл может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызывать кратковременное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии подтвержденных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез. Тиазидный диуретик должен быть отменен перед исследованием функции паращитовидных желез.

Тиазиды увеличивают выведение почками магния, что может приводить к гипомагниемии.

Водно-электролитный баланс

Каждому пациенту при применении диуретиков необходимо с определенными интервалами контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут явиться причиной нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз).

Симптомами-предвестниками являются: сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, ступор, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота и рвота.

Применение тиазидных диуретиков может вызывать гипокалиемию, однако одновременное применение эналаприла способствует уменьшению гипокалиемии, вызванной диуретиками.

Наибольший риск развития гипокалиемии отмечается у пациентов с циррозом печени, повышенным диурезом, при недостаточном потреблении электролитов внутрь, одновременном применении глюкокортикостероидов или адренокортикотропного гормона.

В жаркую погоду у пациентов с отеками может возникать гипонатриемия. Дефицит хлоридов обычно слабо выражен и лечения не требует.

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид, входящий в состав препарата, может давать положительный результат антидопингового теста.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакции или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении течения системной красной волчанки у пациентов на фоне применения тиазидных диуретиков.

Хориоидальный выпот/острая миопия/острая закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на производные сульфонамида и пенициллины в анамнезе.

Немеланомный рак кожи

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдалась положительная дозозависимая связь между суммарной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи (НМРК) (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома). Одно исследование включало в себя 71 533 пациентов с базальноклеточной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

карциномой (БКК) и 8 629 пациентов с плоскоклеточной карциномой (ПКК), которым соответствовали 1 430 833 и 172 462 участника из контрольных популяционных групп соответственно. Прием гидрохлоротиазида в значительных количествах (кумулятивная доза ≥ 50 000 мг) был связан с развитием БКК со скорректированным значением отношения шансов (ОШ) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23 – 1,35) и развитием ПКК со скорректированным значением ОШ 3,98 (95% ДИ: 3,68 – 4,31). Четкая зависимость между кумулятивной дозой и развитием заболевания наблюдалась как для БКК, так и для ПКК. В другом исследовании была показана возможная связь между раком губы (ПКК) и воздействием гидрохлоротиазида: 633 пациента с раком губы были сопоставлены с 63 067 участниками из контрольной группы с использованием стратегии выборки с учетом риска. Была показана взаимосвязь между суммарной кумулятивной дозой и соответствующей реакцией: скорректированное ОШ составило 2,1 (95% ДИ: 1,7 – 2,6), которое увеличивалось до ОШ 3,9 (3,0 – 4,9) для высокой (кумулятивная доза ~ 25 000 мг) дозы и до ОШ 7,7 (5,7 – 10,5) для наивысшей кумулятивной дозы (~ 100 000 мг).

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может выступать в качестве возможного механизма для возникновения НМРК.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития НМРК и проинструктированы о необходимости регулярно проверять кожные покровы на наличие любых подозрительных поражений кожи и незамедлительно о них сообщать. Для уменьшения риска развития рака кожи до минимального уровня следует рекомендовать пациентам возможные профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование надлежащей защиты в случае такого воздействия. Вызывающие подозрения поражения кожи следует незамедлительно исследовать, включая гистологическое исследование образцов, полученных путем биопсии. Для пациентов, у которых ранее был диагностирован НМРК, может также потребоваться пересмотр возможности применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8).

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких случаях развития тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после приема гидрохлоротиазида. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают в себя одышку, повышение температуры тела, ухудшение функции легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить прием препарата Берлиприл плюс и провести соответствующее лечение.

Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

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.

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

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и другие вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка вследствие стеноза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

аортального клапана и воздерживаться от их применения в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушение функции почек

Сообщалось о развитии почечной недостаточности при применении эналаприла главным образом у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии. При своевременной постановке диагноза и соответствующем лечении почечная недостаточность при терапии эналаприлом носит, как правило, обратимый характер.

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ у пациентов с реноваскулярной гипертензией, двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Снижение функции почек может проявляться лишь незначительными изменениями концентрации креатинина в плазме крови. Терапию препаратом Берлиприл плюс у пациентов этой группы следует начинать под тщательным медицинским наблюдением и мониторингом функции почек.

Трансплантация почки

Опыт применения препарата Берлиприл плюс у пациентов, перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Применение препарата Берлиприл плюс у пациентов этой категории не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Применение препарата Берлиприл плюс не показано пациентам с почечной недостаточностью, нуждающимся в гемодиализе.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе с использованием мембран высокой пропускной способности

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например, AN69®) на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдались анафилактоидные реакции. Поэтому у данной категории пациентов рекомендуется либо использование диализных мембран другого типа, либо применение гипотензивных препаратов из других фармакотерапевтических групп.

Нарушения функции печени

В редких случаях применение ингибиторов АПФ 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. Пациентам, у которых на фоне лечения ингибиторами АПФ развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» трансаминаз, необходимо отменить ингибиторы АПФ, назначить соответствующую терапию и обеспечить надлежащее наблюдение.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложнений нейтропения возникает редко. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, системной красной волчанкой, склеродермией), находящихся на иммуносупрессивной терапии, принимающих аллопуринол или прокаинамид или имеющих комбинацию указанных осложняющих факторов, особенно при наличии нарушения функции почек. У некоторых пациентов из этой категории развились серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. В случае применения препарата Берлиприл плюс у таких пациентов рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов в крови, а во время лечения все пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать врачу о любых признаках развития возможной инфекции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в т.ч. эналаприл, наблюдалось повышение содержания ионов калия в плазме крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся: почечная недостаточность и нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, гипоальдостеронизм, интеркуррентные заболевания и состояния, в том числе, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид) или калийсодержащих заменителей пищевой соли или других лекарственных средств, повышающих содержание калия в плазме крови, например, гепарин, ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению содержания ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным, нарушениям ритма сердца. Если одновременное применение эналаприла и какого-либо из перечисленных выше лекарственных средств расценивается как возможное, следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание ионов калия в плазме крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют доказательства, что одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II или алискиреном увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности).

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

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

Пациенты с сахарным диабетом

Пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, во время терапии ингибиторами АПФ следует проинструктировать о необходимости регулярно контролировать концентрацию глюкозы плазмы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения во избежание развития гипогликемии.

Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек

Зарегистрированы сообщения о развитии ангионевротического отека (отека Квинке) лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, в том числе, эналаприл, в разные периоды лечения. В таких случаях лечение препаратом Берлиприл плюс следует немедленно прекратить, должно осуществляться надлежащее врачебное наблюдение до полного исчезновения соответствующих симптомов перед выпиской из стационара. Даже в тех случаях, когда возникает только затруднение глотания без затруднения дыхания, пациенты должны длительное время находиться под медицинским наблюдением, поскольку терапия антигистаминными препаратами и кортикостероидами может оказаться недостаточной. Очень редко сообщалось о летальных исходах по причине ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. Отек языка, голосовых связок и/или гортани может привести к обструкции дыхательных путей (особенно у пациентов, перенесших операции на дыхательных путях), соответствующая терапия, включающая подкожное введение 0,1 % раствора адреналина (0,3 – 0,5 мл) и/или меры для обеспечения проводимости дыхательных путей должны быть проведены в самые короткие сроки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У чернокожих пациентов частота развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ выше, чем у представителей других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск его возникновения при применении ингибиторов АПФ.

Повышенный риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением дыхания или без него) был выявлен при совместном применении ингибиторов АПФ и:

– mTOR ингибиторов (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус);
– тканевых активаторов плазминогена (см. раздел 4.5).

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 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.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации ядом перепончатокрылых

Имеются спонтанные сообщения о развитии угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ при проведении процедуры десенсибилизации ядом перепончатокрылых. Подобных реакций можно избежать, если до начала процедуры десенсибилизации временно прекращать применение ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с декстран сульфатом наблюдались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Если показано проведение ЛПНП-афереза, перед каждой процедурой следует временно прекратить применение ингибитора АПФ.

Кашель

Сообщается о возникновении кашля при применении ингибиторов АПФ. Кашель носит непродуктивный постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Развитие сухого кашля вследствие терапии ингибиторами АПФ должно учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургические вмешательства/Общая анестезия

У пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству и/или общей анестезии с применением препаратов, снижающих АД, эналаприл может блокировать образование ангиотензина II и вследствие этого ухудшать компенсаторные возможности ренин-ангиотензиновой системы. Если предполагается, что артериальная гипотензия развивается по этому механизму, она может быть скорректирована увеличением ОЦК. Перед хирургическими вмешательствами (включая стоматологические процедуры) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении препарата Берлиприл плюс.

Этнические различия

Подобно другим ингибиторам АПФ, эналаприл может быть менее эффективным в снижении АД у чернокожих пациентов по сравнению с представителями других рас, возможно, из-за большей распространенности низкой активности ренина у пациентов с артериальной гипертензией в данной популяции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Берлиприл плюс содержит лактозу, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Препарат Берлиприл плюс содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид/Эналаприл

При одновременном применении с *другими гипотензивными средствами* антигипертензивный эффект может усиливаться. В связи с этим требуется особая осторожность при одновременном применении с *нитроглицерином* и другими нитратами или другими вазодилататорами.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и *препаратов лития* обратимо повышает концентрацию лития в плазме крови и увеличивает риск развития литиевой интоксикации. Одновременное применение тиазидных диуретиков с ингибиторами АПФ может дополнительно увеличивать концентрацию лития и повышать риск развития литиевой интоксикации. Таким образом, одновременное применение препарата Берлиприл плюс с препаратами лития не рекомендуется; в случае если применение данной комбинации необходимо, следует осуществлять тщательный контроль концентрации лития в плазме крови.

Длительное применение *нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)* может приводить к снижению антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ, в том числе эналаприла; к снижению диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффектов диуретиков. Применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП, включая селективные ингибиторы циклоокси-геназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), оказывает дополнительный эффект увеличения содержания ионов калия в плазме крови, что может приводить к нарушению функции почек. Как правило, данные изменения носят обратимый характер. В редких случаях у некоторых пациентов, особенно с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в т.ч. вследствие приема диуретиков), возможно развитие острой почечной недостаточности. Следует осуществлять регулярный контроль функции почек (как на начальном этапе сопутствующей терапии, так и в дальнейшем периодически во время лечения). Пациенты должны получать достаточное количество жидкости.

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС при одновременном применении *ингибиторов АПФ*, *антагонистов рецепторов ангиотензина II* или *алискирена* ассоциирована с более высокой частотой возникновения таких побочных эффектов как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в т.ч. развитие острой почечной недостаточности), чем при применении только одного препарата, воздействующего на РААС.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В случае, когда одновременное применение двух средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача и с регулярным мониторингом функции почек, показателей АД и концентрации электролитов в плазме крови.

Гидрохлоротиазид

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*);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (*дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат*), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
  - нейролептики: фенотиазины (*хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин*), бензамиды (*амисульприд, сультоприд, сульпирид, 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, люмефантрин*);
  - 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 желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
  - антигистаминные средства (*астемизол, терфенадин, мизоластин*);
  - прочие лекарственные средства (*анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол*);

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), *глюко- и 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 концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

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

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

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

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

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

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

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

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

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

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличивать 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Совместное применение с тиазидными диуретиками может увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Совместное применение с тиазидными диуретиками (включая гидрохлоротиазид) может снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных реакций.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

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

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

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

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, 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 так же следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

Циклоспорин

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

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Препараты кальция

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение тиазидных диуретиков с кальцийсодержащими лекарственными средствами, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин, колестипол)

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

Эналаприл

Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, вызванную применением диуретиков.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и *калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей пищевой соли и/или применение калийсберегающих*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), а также *гепарина* может приводить к значительному повышению содержания ионов калия в плазме крови. При необходимости одновременного применения перечисленных препаратов и подтвержденной гипокалиемии следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови.

Предшествующая терапия *высокими дозами диуретиков* (тиазидными или «петлевыми») может привести к гиповолемии и риску развития артериальной гипотензии в начале применения эналаприла. Антигипертензивное действие эналаприла в этих случаях может быть уменьшено либо с помощью отмены диуретика, либо за счет увеличения потребления жидкости или поваренной соли.

Одновременное применение *некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов* с ингибиторами АПФ может привести к выраженному снижению АД (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и *гипогликемических средств* (*инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь*) может дополнительно способствовать снижению концентрации глюкозы в плазме крови, приводя к развитию гипогликемии. Этот феномен наиболее часто отмечается в течение первых недель одновременного применения вышеуказанных препаратов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы крови, особенно тщательный - в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Эналаприл можно применять одновременно с *ацетилсалициловой кислотой* (в качестве антиагрегантного средства) и *бета-адреноблокаторами.*

В редких случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ (включая эналаприл) и инъекционных *препаратов золота (натрия ауротиомалат)* были описаны случаи развития нитритоидных реакций (симптомокомплекс, включающий «приливы» крови к лицу, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов, содержащих *ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)* может повышаться риск развития гиперкалиемии.

Выявлено увеличение риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ со следующими лекарственными средствами:

- с *ингибиторами mTOR* (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, *темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом*;
- с *ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа* (ДПП-IV) (глиптинами), например, *ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином*;
- с *рацекадотрилом* (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи);
- с *эстрамустином;*
- с *тканевыми активаторами плазминогена* (в обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ, включая эналаприл, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта).

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как сакубитрил и рацекадотрил (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Берлиприл плюс во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Беременность

Пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное лечение с применением гипотензивных препаратов с подтвержденным профилем безопасности для применения у беременных.

При подтверждении беременности применение препарата Берлиприл плюс следует немедленно прекратить и при необходимости назначить пациентке гипотензивные препараты другой группы с подтвержденным профилем безопасности для применения у беременных.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности ограничен, особенно в первом триместре. Данных, полученных в исследованиях на животных, недостаточно. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту.

На основе фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида можно сделать вывод, что его применение во время второго и третьего триместров может привести к нарушению фетоплацентарной перфузии и вызвать развитие таких нежелательных эффектов у плода и новорожденного как желтуха, нарушение водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения гестационного отека, гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии, поскольку это может привести к снижению объема плазмы и плацентарной гипоперфузии без положительного влияния на течение заболевания.

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

Эналаприл

Эпидемиологические данные относительно риска возникновения тератогенных эффектов при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не может быть исключено. Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может сопровождаться отрицательным воздействием на плод или новорожденного, включая развитие артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии, олигогидрамниона и гипоплазии костей черепа у новорожденного. Развитие олигогидрамниона возможно связано со снижением функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактурам конечностей, деформации лицевых костей черепа, гипоплазии легких.

При применении препарата Берлиприл плюс необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода.

В случае применения препарата Берлиприл плюс начиная со второго триместра беременности, необходим контроль состояния почечной функции и костей черепа с помощью ультразвукового исследования. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат Берлиприл плюс для выявления возможного снижения АД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лактация

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко в незначительных количествах.

Применение тиазидных диуретиков в высоких дозах может приводить к уменьшению лактации за счет увеличения диуреза.

Эналаприл

Эналаприл и эналаприлат экскретируются в грудное молоко в следовых количествах, но безопасность их не изучена (существует риск нежелательного влияния на сердечно-сосудистую систему и почки младенца).

При необходимости применения препарата Берлиприл плюс в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Исследований по влиянию препарата Берлиприл плюс на фертильность у человека не проводилось.

Результаты исследований репродуктивной токсичности у крыс дают основания полагать, что эналаприл не оказывает влияния на фертильность и функцию репродуктивной системы.

В исследованиях репродуктивной токсичности гидрохлоротиазида, проведенных на мышах и крысах, случаев неблагоприятного воздействия на фертильность особей обоих полов зафиксировано не было.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Берлиприл плюс оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т. к. в некоторых случаях возможно развитие таких побочных эффектов как головокружение и повышенная утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные побочные эффекты при применении препарата Берлиприл плюс, эналаприла и гидрохлоротиазида в отдельности приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, но <1/10), нечасто (> 1/1000, но <1/100), редко (>1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Гидрохлоротиазид + Эналаприл**	**Гидрохлоротиазид**	**Эналаприл**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Сиалоаденит	Редко		
Нарушения со стороны обмена веществ и нарушения питания	Повышение концентрации холестерина в плазме крови	Часто	Очень часто	
	Повышение концентрации триглицеридов в	Часто	Очень часто	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	плазме крови			
	Гипергликемия	Редко	Очень часто	
	Гипокалиемия	Часто	Очень часто	
	Гиперурикемия	Часто	Очень часто	
	Гипогликемия	Нечасто		Нечасто
	Гипомагниемия	Нечасто	Очень часто	
	Глюкозурия	Редко	Очень часто	
	Подагра	Нечасто	Очень часто	
	Ухудшение метаболического статуса у пациентов с сахарным диабетом. Манифестация латентно протекающего сахарного диабета.		Частота неизвестна	
	Метаболический алкалоз	Очень редко		
	Гипохлоремический алкалоз		Очень редко	
	Гиперкальциемия	Очень редко	Очень часто	
	Водно-электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию и гипокалиемию, гипомагниемию, гипохлоремию, гиперкальциемию)		Очень часто	
Нарушения со стороны нервной системы	Вертиго	Нечасто	Редко	Нечасто
	Головокружение	Очень часто	Редко	Очень часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Сонливость	Нечасто		Нечасто
	Синкопальные состояния	Часто		
	Изменение вкуса	Часто		
	Парестезия	Нечасто	Редко	Нечасто
	Парезы (в результате гипокалиемии)	Редко		
Нарушения со стороны психики	Бессонница	Нечасто	Редко	Нечасто
	Необычные сновидения	Редко		Редко
	Нарушения сна	Редко		Редко
	Спутанное сознание	Нечасто		Нечасто
	Депрессия	Часто	Редко	Часто
	Повышенная нервозность	Нечасто		Нечасто
	Снижение либидо	Нечасто		
Нарушения со стороны сердца	Стенокардия	Часто		Часто
	Боль в груди			Часто
	Тахикардия	Часто		Часто
	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Нарушение ритма сердца	Часто	Редко	Часто
	Инфаркт миокарда или инсульт, возможно вторичные по отношению к выраженному снижению АД у пациентов, относящихся к группе высокого риска	Нечасто		Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к лицу	Нечасто		
	Артериальная гипотензия	Часто		
	Ортостатическая гипотензия	Часто	Нечасто	Нечасто
	Выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию)			Часто
	Синкопальные состояния			Часто
	Синдром Рейно	Редко		Редко
	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)	Редко		
	Васкулит (в отдельных случаях, некротизирующий васкулит)		Нечасто	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Очень часто		Очень часто
	Одышка	Часто	Нечасто	Часто
	Острая интерстициальная пневмония		Нечасто	
	Ринорея	Нечасто		Нечасто
	Боль в горле и охриплость голоса	Нечасто		Нечасто
	Бронхоспазм/бронхиальная астма	Нечасто		Нечасто
	Легочные инфильтраты	Редко		Редко
	Внезапный отек легких с симптомами шока		Очень редко	
	Ринит	Редко		Редко
	Аллергический альвеолит/ Эозинофильная пневмония	Редко		Редко
	Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС)	Очень редко	Очень редко	
Нарушения со стороны желудочно-	Сухость слизистой оболочки полости рта (ксеростомия)	Нечасто		Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

кишечного тракта	Тошнота	Очень часто	Часто	Очень часто
	Потеря аппетита		Часто	
	Боль в животе	Часто	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто	Часто
	Изменение вкуса			Часто
	Кишечная непроходимость	Нечасто		Нечасто
	Панкреатит	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Рвота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Диспепсия	Нечасто		Нечасто
	Запор	Нечасто	Редко	Нечасто
	Анорексия	Нечасто		Нечасто
	Раздражение желудка	Нечасто		Нечасто
	Пептическая язва	Нечасто		Нечасто
	Метеоризм	Нечасто		
	Стоматит/афтозные язвы	Редко		Редко
	Глоссит	Редко		Редко
	Интестинальный ангионевротический отек	Очень редко		Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность	Редко		Редко
	Гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический)	Редко		Редко
	Некроз печени (иногда с летальным исходом)	Редко		Редко
	Холестатическая желтуха	Редко	Нечасто	Редко
	Гиперамилаземия		Нечасто	
	Холецистит (в частности у пациентов с желчнокаменной болезнью в анамнезе)	Редко	Частота неизвестна	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек (лица, конечностей, губ, языка, голосового аппарата и/или гортани)	Часто		Часто
	Кожная сыпь (экзантема)	Часто		Часто
	Повышенное потоотделение	Нечасто		Нечасто
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Алопеция	Нечасто		Нечасто
	Реакции фотосенсибилизации	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна
	Мультиформная	Редко		Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	эритема			
	Синдром Стивенса – Джонсона	Редко		Редко
	Экфолиативный дерматит	Редко		Редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Редко	Очень редко	Редко
	Пурпура	Редко	Нечасто	
	Кожная форма системной красной волчанки и волчаночноподобные реакции	Редко	Очень редко	
	Пузырчатка	Редко		Редко
	Эритродермия	Редко		Редко
	Анафилактические реакции	Редко		
	Симптомокомплекс, 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, лейкоцитоз. Также возможно появление кожной сыпи, реакций фотосенсибилизации и других кожных реакций.	Частота неизвестна		Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Судороги мышц	Часто		
	Артралгия	Нечасто		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	Нечасто		Нечасто
	Почечная недостаточность	Нечасто		Нечасто
	Протеинурия	Нечасто		Нечасто
	Олигурия	Редко		Редко
	Обратимое увеличение концентрации креатинина и мочевины в		Часто	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	плазме крови (продукты азотистого обмена)			
	Интерстициальный нефрит	Редко	Нечасто	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Редко		Редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения		Частота неизвестна	
	Нечеткое зрение	Очень часто	Частота неизвестна	Очень часто
	Ксантопсия	Нечасто	Нечасто	
	Острый приступ закрытоугольной глаукомы	Частота неизвестна	Частота неизвестна	
	Миопия		Частота неизвестна	
	Уменьшение слезоотделения		Нечасто	
	Хориоидальный выпот		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	Нечасто		Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Очень часто		Очень часто
	Боль в груди	Часто		
	Повышенная утомляемость	Часто		Часто
	Недомогание	Нечасто		
	Лихорадка	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Судороги мышц			Нечасто
	«Приливы» крови			Нечасто
	Чувство дискомфорта	Нечасто		Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая апластическую и гемолитическую анемию)	Нечасто		Нечасто
	Агранулоцитоз	Редко	Очень редко	Редко
	Панцитопения	Редко		Редко
	Снижение гемоглобина	Редко		Редко
	Снижение гематокрита	Редко		Редко
	Лейкопения	Редко	Нечасто	
	Нейтропения	Редко		
	Тромбоцитопения	Редко	Часто	Редко
	Апластическая анемия		Очень редко	
	Гемолитическая анемия		Очень редко	
	Лимфаденопатия	Редко		Редко
	Аутоиммунные	Редко		Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	заболевания			
	Подавление функции костного мозга	Редко		Редко
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)	Частота неизвестна		Частота неизвестна
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Гиперкалиемия	Часто		Часто
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Часто		Часто
	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	Нечасто		Нечасто
	Гипонатриемия	Нечасто		Нечасто
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Редко		Редко
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	Редко		Редко
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований показано, что имеется зависимая от кумулятивной дозы связь между применением гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
Телефон: + (374 10) 20-05-05, + (374 96) 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Гидрохлоротиазид

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются 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 артериального давления, шок;
- со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушение 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 крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Эналаприл

Наиболее характерные симптомы передозировки: выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 часов после приема препарата на фоне блокады РААС, ступор. Передозировка ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием следующих симптомов: циркуляторный шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Концентрации эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз концентрации, наблюдающиеся при применении терапевтических доз, наблюдались после приема 300 и 440 мг эналаприла, соответственно.

Лечение

Гидрохлоротиазид

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 объем циркулирующей крови 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

Специфических данных по лечению передозировки препаратом Берлиприл плюс не имеется. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Пациент должен находиться под тщательным врачебным наблюдением, терапия препаратом должна быть немедленно прекращена. Должны проводиться лечебные мероприятия, включающие в себя провокацию рвоты, промывание желудка, применение активированного угля, натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сульфата и слабительных средств, а также лечение дегидратации, электролитных нарушений и артериальной гипотензии с помощью стандартных мер.
При выраженном снижении АД пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем (противошоковое положение) и проводят мероприятия, направленные на стабилизацию АД, в т.ч. внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. Может быть рекомендовано внутривенное введение катехоламинов. В случае недавнего приема препарата следует принять меры, направленные на элиминацию эналаприла из организма (например, провокация рвоты, промывание желудка, применение адсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (следует избегать использования полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью, например, AN69®).
При наличии резистентной к терапии брадикардии следует рассмотреть вопрос о постановке электрокардиостимулятора.
Показан динамический мониторинг функций жизненно важных органов и систем, контроль концентрации электролитов и креатинина в плазме крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ и диуретики.
Код АТХ: С09ВА02

Препарат Берлиприл плюс – это комбинированный препарат, в состав которого входят эналаприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и гидрохлоротиазид, тиазидный диуретик.

Механизм действия
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.
Эналаприл
Эналаприла малеат представляет собой соль эналаприла, производного двух аминокислот: L-аланина и L-пролина. АПФ (пептидил - дипептидаза А) катализирует превращение ангиотензина I в прессорный пептид ангиотензин II. Эналаприл является пролекарством - в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи, регулирующей высвобождение ренина) и уменьшению выделения альдостерона. АПФ идентичен ферменту кининаза II, поэтому эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина - пептида, обладающего выраженным вазодилатирующим действием. Однако роль данного механизма в терапевтическом эффекте эналаприла требует уточнения.
Несмотря на то, что основным механизмом антигипертензивного действия эналаприла считается подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эналаприл проявляет антигипертензивное действие также и у пациентов со сниженной активностью ренина плазмы крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фармакодинамические эффекты

Гидрохлоротиазид/Эналаприл

В клинических исследованиях одновременное применение эналаприла и гидрохлоротиазида приводило к более выраженному снижению АД, чем при их раздельном применении. Эналаприл может уменьшать или предупреждать развитие гипокалиемии, вызванной гидрохлоротиазидом.

Гидрохлоротиазид

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови. Тиазидные диуретики так же 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 ч и достигают своего максимума примерно через 4 ч. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 ч.

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

Эналаприл

Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления (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. Отмена терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно наблюдается через 2 – 4 ч после приема внутрь однократной дозы эналаприла. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 ч, максимальное снижение АД наблюдается через 4 – 6 ч после приема препарата. Продолжительность действия зависит от принятой дозы. При применении рекомендованных доз эналаприла антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 ч. При одновременном применении с тиазидными диуретиками наблюдается более выраженное антигипертензивное действие.

Эналаприл может предупреждать или уменьшать выраженность гипокалиемии, вызванной применением тиазидных диуретиков.

Клиническая эффективность и безопасность

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

В краткосрочных клинических исследованиях у пациентов с заболеваниями почек и сахарным диабетом или без него наблюдалось уменьшение альбуминурии, протеинурии и экскреции иммуноглобулина G (IgG) почками после приема эналаприла.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5 – 2,5 ч. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 ч после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет около 40%.

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

Эналаприл

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается, степень его всасывания, определяемая по количественному содержанию в моче, составляет приблизительно 60 %. Одновременный прием пищи не оказывает влияния на всасывание эналаприла.

Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) эналаприла в сыворотке крови составляет 1 ч после приема внутрь.

При приеме внутрь эналаприл после всасывания быстро и экстенсивно гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. T_{Cmax} эналаприлата составляет 4 ч после приема внутрь. У пациентов с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается к 4-му дню применения эналаприла.

В диапазоне терапевтически релевантных концентраций связывание эналаприлата с белками плазмы крови не превышает 60 %.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Эналаприл

Нет данных о других значимых путях метаболизма эналаприла, кроме гидролиза до эналаприлата.

Элиминация

Гидрохлоротиазид

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

Эналаприл

Выведение эналаприлата осуществляется преимущественно через почки. Метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40 % дозы и неизмененный эналаприл (приблизительно 20 %).

Эффективный период полувыведения ($T_{1/2}$) эналаприлата при многократном применении эналаприла внутрь составляет 11 ч.

Почечная недостаточность

Гидрохлоротиазид

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 ч, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 20,7 ч.

Эналаприл

Экспозиция эналаприла и эналаприлата увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 40–60 мл/мин) после приема эналаприла внутрь в дозе 5 мг 1 раз в сутки значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизмененной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(КК менее 30 мл/мин) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективный $T_{1/2}$ эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности удлинялся и время достижения равновесного состояния задерживалось. Эналаприлат может быть удален из общего кровотока с помощью гемодиализа.

Грудное вскармливание

Эналаприл

Через 4–6 ч после однократного приема внутрь эналаприла в дозе 20 мг женщинами в послеродовом периоде пик концентрации эналаприла в молоке матери в среднем составлял 1,7 мкг/л (диапазон пиков от 0,54 до 5,9 мкг/л).

Среднее значение пиков концентрации эналаприлата составляло 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л); пики концентраций наблюдались в разное время в течение 24 ч после приема. Согласно данным по пиковой концентрации в грудном молоке, считается, что младенец, который питается только молоком матери, получает не более 0,16 % эналаприла от дозы, принятой матерью из расчета на кг массы тела. У женщины, принимавшей 10 мг эналаприла в сутки в течение 11 месяцев, пик концентрации, составляющий 2 мкг/л, наблюдался спустя приблизительно 4 ч после приема препарата, а пик концентрации эналаприлата, составляющий 0,75 мкг/л, – спустя приблизительно 9 ч после приема. При этом общее суточное содержание эналаприла и эналаприлата в молоке матери составило 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л, соответственно. Спустя 4 ч после приема разовой дозы эналаприла равной 5 мг одной пациенткой и разовой дозы эналаприла равной 10 мг двумя пациентками, уровень содержания эналаприлата в молоке находился ниже предела обнаружения (< 0,2 мкг/л); содержание эналаприла установлено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Магния карбонат
Желатин
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Краситель железа оксид желтый (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) [ламинированная пленка (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольга алюминиевая].

По 2, 3, 5 или 10 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15095
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берлин-Хеми АГ
Глиникер Вег 125
12489, Берлин
Германия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б
Телефон: +7 (495)785-01-00
Факс: +7 (495)785-01-01
Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

Республика Армения
Представительство Берлин-Хеми АГ
Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Арами, д. 4, кв. 3
Телефон: + (374 11) 500-771, + (374 11) 500-773
Факс: + (374 11) 500-772
Электронная почта: office-armenia@berlin-chemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003911)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 05.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Берлиприл плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/