

НД РБ 4280 - 2012
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА

1. Торговое название

ЭНАПРИЛ-НТ / ENAPRIL-NT

1.1. Международное непатентованное название

Эналаприл + Гидрохлортиазид/ Enalapril + Hydrochlorothiazide

Описание

Светло-желтого цвета с возможными желтыми вкраплениями, круглые, плоские таблетки без оболочки с тиснением 'E1' с одной стороны и 'INTAS' и риской с другой стороны таблетки.

2. Качественный и количественный состав.

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: эналаприла малеат 10мг; гидрохлортиазид 25 мг.

вспомогательные вещества: кальция фосфат двухосновный, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал кукурузный, кислота малеиновая, Тартразин Желтый (E102), гипромеллоза (HPMC-15), тальк, цинка стеарат.

3. Лекарственная форма

Таблетки

4. Клиническая информация

4.1 Показания к применению

Энаприл-НТ предназначается для лечения артериальной гипертензии. Данная комбинация фиксированных доз эналаприла и гидрохлортиазиде не предназначена для начального лечения.

4.2 Способ применения и дозы

Таблетки с фиксированной комбинацией эналаприла малеата и гидрохлортиазиде назначают пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется только одним эналаприлом.

Применение фиксированной комбинации эналаприла малеата и гидрохлортиазиде не подходит для начальной терапии и обычно рекомендуется после корректировки доз индивидуальных компонентов. При клинической целесообразности можно переходить сразу от монотерапии к фиксированной комбинации.

Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от состояния больного и степени тяжести артериальной гипертензии. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным увеличением дозировки. Препарат применяют внутрь независимо от приема пищи. Установленную дозу следует принимать утром вместе с большим количеством жидкости.

Обычно доза составляет 1 таблетку, которую применяют 1 раз в сутки. При необходимости дозировка может быть увеличена до 2 таблеток в сутки, которые применяют 1 раз в сутки. Суточная доза не должна превышать 2 таблетки Энаприла-НТ.

Таблетки с фиксированной комбинацией 10мг/25мг могут заменить терапию, состоящую из приема отдельно 10мг эналаприла и соответственно 25мг гидрохлортиазиде у пациентов, состояние которых стабилизировано лечением индивидуальными компонентами.

Предыдущее лечение диуретиками

Симптоматическая гипотензия чаще наблюдается у пациентов с предшествующей терапией диуретиками. Терапия диуретиками должна быть прекращена за 2-3 дня до начала терапии препаратом Энаприл-НТ.

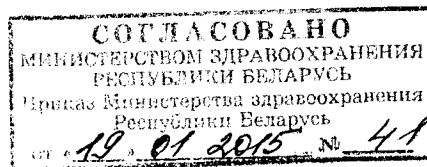
Дозирование при нарушении функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин перед переходом к фиксированной комбинации необходима коррекция дозы эналаприла путём титрования. Для таких пациентов петлевые диуретики более предпочтительны, чем тиазидные. Доза эналаприла и гидрохлортиазиде должна быть наименьшей. Необходим периодический контроль уровня калия и креатинина, например, каждые 2 месяца, когда состояние пациента стабилизировалось.

Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин применение препарата Энаприл-НТ противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата пациентами пожилого возраста осуществляется в таких же дозах, как и для молодых пациентов. В случае возрастного снижения экскреторной функции почек перед



переходом к фиксированной комбинации необходима коррекция дозы эналаприла путём титрования.

Нет ограничений относительно продолжительности лечения.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ, или к любому из вспомогательных веществ;
- История отека Квинке, связанного с предыдущим лечением ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/ или у пациентов с наследственным или идиопатическим ангионевротическим отеком;
- 2 и 3 триместры беременности;
- Повышенная чувствительность к гидрохлортиазиду или другим производным сульфаниламидов;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл / мин);
- Тяжелая печеночная недостаточность / печеночная энцефалопатия.
- Детский возраст до 18 лет.
- Одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов АТII с Алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²).

4.4 Особые предупреждения и предосторожности

Эналаприл

Симптоматическая гипотензия

Чаще наблюдается у пациентов с гипертонической болезнью при истощении объема межклеточной жидкости, например, в результате лечения диуретиками, диетического ограничения употребления соли, диализа, диареи или рвоты. Редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью.

У пациентов с сердечной недостаточностью с или без почечной недостаточности, симптоматическая гипотензия, скорее всего, проявляется при более тяжелой степени сердечной недостаточности, о чем свидетельствует использование высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемия или функциональная почечная недостаточность. В таких случаях лечение должно осуществляться под медицинским наблюдением (желательно, в больнице), и необходим мониторинг состояния пациентов при любой коррекции дозы эналаприла и/или диуретика.

Кроме того, у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушением мозгового кровообращения существует риск чрезмерного понижения артериального давления, что может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии гипотензии необходимо проводить соответствующее лечение, включая помещение пациента в лежачее положение и, при необходимости, внутривенную инфузию физиологического раствора. Если давление повысилось после восстановления объема межклеточной жидкости, дальнейшее лечение эналаприлом может быть возобновлено.

Вполне возможно понижение системного артериального давления после применения эналаприла у некоторых пациентов с сердечной недостаточностью при нормальном или низком артериальном давлении. Такой эффект ожидаем и не является причиной для прекращения лечения. Если такая гипотензия становится симптоматической, целесообразным может быть уменьшение дозы и / или прекращение применения диуретика и / или эналаприла.

Стеноз аорты или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью у пациентов с обструкцией путей оттока левого желудочка или аорты и избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимых обструкций.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при использовании эналаприла у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин). Начальная доза эналаприла должна быть скорректирована в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 4.2). Необходим мониторинг почечной функции и содержания калия до и во время терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность при применении эналаприла может развиваться у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или основной почечной болезнью, включая

СОГЛАСОВАНО

руководителем Главного управления
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

стеноз почечной артерии. Однако, явления, как правило, обратимы при своевременном диагностировании и лечении.

У некоторых пациентов с артериальной гипертонией без очевидного фонового заболевания почек наблюдалось увеличение мочевины крови и креатинина при сопутствующем применении эналаприла с мочегонным средством. В таких случаях может потребоваться уменьшение дозы эналаприла и / или прекращение использования диуретика. Кроме того, следует принимать во внимание возможность развития стеноза почечной артерии как основного заболевания (см. ниже).

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии, ведущей к одной функционирующей почке, проходящих лечение ингибиторами АПФ. Потеря функции почек может произойти только при условии умеренных изменений креатинина в сыворотке крови. В случае таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с малых доз при тщательном титровании, а также с проведением мониторинга функции почек.

Трансплантация почек

Опыта в отношении применения эналаприла у пациентов с недавней трансплантацией почки нет. Лечение эналаприлом не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

Редко применение ингибиторов АПФ связывают с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до молниеносного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома не изучен. В случае пациентов, получающих ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или наблюдается заметное повышение уровня печеночных ферментов, следует прекратить лечение и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение.

Нейтропения / агранулоцитоз

Нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов, случаи развития нейтропии редки. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с коллагенными сосудистыми заболеваниями, проходящими терапию иммунодепрессантами, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или сочетанием этих осложняющих факторов, особенно на фоне нарушенной функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекции, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную антибактериальную терапию. При применении эналаприла у таких пациентов рекомендуется периодический мониторинг белых кровяных клеток, и пациенты должны быть проинструктированы сообщать о любых признаках инфекции.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Сообщалось о случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани, у пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в том числе эналаприл. Эти явления возможны в любое время во время лечения. В таких случаях применение эналаприла должно быть прекращено немедленно, и проведен соответствующий мониторинг для обеспечения полного разрешения симптомов до выписки пациента. В тех случаях, когда отек был в области лица и губ, состояние, в целом, улучшалось без лечения, хотя антигистаминные препараты способствовали облегчению симптомов.

Даже только в случаях отека языка, без дыхательной недостаточности, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно эффективным.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к смерти.

Очень редко сообщалось о смертельных исходах в отношении ангионевротического отека, связанного с отеком гортани и отеком языка. Пациенты с отеками языка, голосовой щели или гортани с большой вероятностью подвержены развитию обструкции дыхательных путей (особенно пациенты с историей хирургических вмешательств). В тех случаях, когда отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, необходима соответствующая терапия, которая может включать подкожное введение адреналина.

1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и/или срочное принятие мер для обеспечения нормального состояния дыхательных путей.

У чернокожих пациентов, получающих ингибиторы АПФ, случаи возникновения ангионевротического отёка характеризуются большей частотой по сравнению с другими пациентами.

Пациенты с историей ангионевротического отёка, не имеющего отношения к терапии ингибиторами АПФ, могут подвергаться повышенному риску его при применении ингибиторов АПФ.

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизации ядом Hymenoptera

в редких случаях пациенты, получавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом Hymenoptera были подвержены угрожающим жизни анафилактикоидным реакциям. Временное прекращение терапии ингибиторами АПФ до каждого случая десенсибилизации может предотвратить такие реакции.

Анафилактикоидные реакции при ЛПНП аферезе: в редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ при аферезе ЛПНП декстрана сульфатом, наблюдались серьезные угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Временное прекращение терапии ингибиторами АПФ до каждого случая афереза может предотвратить такие реакции.

Пациенты при лечении гемодиализом

Пациенты при диализе с использованием мембран с высокой гидравлической проницаемостью и одновременном применении ингибиторов АПФ подвержены высокой частоте возникновения анафилактикоидных реакций. Рекомендуются избегать такого сочетания и использовать другой тип мембран, или другой класс антигипертензивных препаратов.

Пациенты с диабетом

В случае пациентов с диабетом, проходящих лечение антидиабетическими препаратами или инсулином, необходим гликемический контроль в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

Кашель

Сообщалось о непродуктивном, постоянном кашле при применении ингибиторов АПФ, который регрессировал после прекращения терапии. Кашель, возникающий в результате применения ингибиторов АПФ, должен приниматься во внимание при проведении дифференциального диагноза с кашлем.

Хирургия / анестезия

Эналаприл может блокировать образование ангиотензина-II вторично по отношению к компенсаторному высвобождению ренина у пациентов во время серьезных операции или во время анестезии препаратами, которые вызывают гипотензию. Это может привести к развитию гипотензии, которая может контролироваться путем увеличения объема межклеточной жидкости.

Гиперкалиемия

Увеличение уровня калия в сыворотке крови наблюдалось у некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая эналаприл. Пациенты с риском развития гиперкалиемии: пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, или пациенты при сопутствующем применении калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или заменителей соли, содержащих калий; пациенты, применяющие другие лекарственные средства, связанные с увеличением калия в сыворотке крови (например, гепарин). При необходимости сопутствующего применения вышеупомянутых средств с ингибиторами АПФ, рекомендуется регулярный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Этнические различия

Как и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, эналаприл, очевидно, менее эффективен в снижении артериального давления у чернокожих пациентов, возможно, из-за более низкого содержания ренина, что, в основном, наблюдается у этой части населения с гипертонической болезнью.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функций почек (включая прогрессирующую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗАЩИТЫ И ОБОЩРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР

ПО ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РААС

применением иАПФ, БРА II, или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Гидрохлортиазид

Печеночная недостаточность

Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать печеночную энцефалопатию у больных с заболеваниями печени. В этом случае лечение мочегонными препаратами должно быть немедленно прекращено.

Эналаприл и гидрохлортиазид, как правило, не рекомендуется использовать в сочетании с сультопридом (см. раздел 4.5).

Эналаприл и гидрохлортиазид

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Это лекарственное средство, как правило, не рекомендуется применять в сочетании с литием в связи с потенциальной токсичностью последнего (см. раздел 4.5).

Меры предосторожности при использовании

Гидрохлортиазид

Водно-электролитный баланс

Как и в случае любого пациента, принимающего диуретики, периодическое определение электролитов сыворотки следует проводить через соответствующие промежутки времени.

Тиазиды (включая гидрохлортиазид) могут привести к нарушению водного или электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Предупреждающими признаками водного или электролитного дисбаланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, мышечные боли или судороги, мышечная слабость, гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота.

Несмотря на то, что гипокалиемия может развиваться при применении тиазидных диуретиков, сопутствующая терапия эналаприлом может уменьшить гипокалиемию, вызываемую мочегонными средствами. Риск развития гипокалиемии является большим у пациентов с циррозом печени, у пациентов с ярко выраженным диурезом, у пациентов, получающих внутрь недостаточное количество электролитов и у пациентов, проходящих сопутствующую терапию кортикостероидами или АКТГ.

Дилуционная гипонатриемия может развиваться у пациентов, подверженных возникновению отеков, в жаркую погоду. Дефицит хлоридов, как правило, является незначительным и обычно не требует лечения.

Натриемия

Уровень натрия должен определяться до начала лечения и затем через регулярные промежутки времени. Терапия любыми диуретиками может привести к гипонатриемии с потенциально серьезными последствиями. Поскольку уменьшение натриемии может изначально протекать бессимптомно, необходим регулярный мониторинг, и особенно часто у пациентов группы риска, таких как пожилые люди, пациенты, страдающие от недоедания и пациенты с циррозом.

Калиемия

Истощение запасов калия и гипокалиемия являются основными рисками, связанными с применением тиазида и соответствующих диуретиков. Гипокалиемия должна быть предупреждена у определенных групп населения повышенного риска, таких, как пожилые люди и / или пациенты, страдающие от недоедания, особенно при комбинированной терапии,

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗАЩИТЫ И ОБЕСПЕЧЕНИЯ
 Публичное учреждение
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, пациенты с поражениями коронарных сосудов, пациенты с сердечной недостаточностью. В этих случаях гипокалиемия повышает кардиотоксичность гликозидов наперстянки и риск развития аритмии.

У пациентов с удлинённым интервалом QT, врожденным или индуцированным применением лекарственных средств, гипокалиемия повышает риск развития тяжелой аритмии, в частности, потенциально смертельной двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, особенно у пациентов с брадикардией.

Мониторинг уровня калия должен проводиться регулярно, начиная с первой недели лечения.

Кальциемия

Тиазиды могут уменьшить экскрецию кальция с мочой и привести к периодическому и незначительному повышению уровня кальция в сыворотке крови.

Ярко выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Лечение тиазидами должно быть прекращено до проведения тестов на функцию паращитовидных желез.

Уровень магния в плазме крови

Тиазиды увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипوماгнемии.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может привести к нарушению переносимости глюкозы. У пациентов с диабетом может потребоваться корректировка дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов. Возможно проявление скрытого сахарного диабета во время лечения тиазидами.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов связывают с применением тиазидных диуретиков. Истощение запасов соли и объёма межклеточной жидкости в результате лечения тиазидами уменьшает выведение мочевой кислоты с мочой. У некоторых пациентов, проходящих терапию тиазидами, может развиваться гиперурикемия, или спровоцировано развитие ярко выраженной подагры.

Почечная недостаточность

Тиазидные диуретики являются до конца эффективными только при применении у пациентов с нормальной функцией почек или умеренным нарушением функции почек (оценивается, например, в зависимости от клиренса креатинина). У пожилых людей объём клиренса креатинина должен быть скорректирован с учетом возраста, веса и пола. Гиповолемия, вторичная по отношению к потерям жидкости и натрия, вызванным применением мочегонных препаратов в начале лечения, приводит к уменьшению клубочковой фильтрации. Это может привести к увеличению уровней мочевины и креатинина в крови.

Эта временная функциональная почечная недостаточность проходит без последствий у пациентов с нормальной функцией почек, но может усугубить уже существующие нарушения функции почек.

Тиазиды следует применять с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности. У пациентов с заболеваниями почек тиазиды могут ускорить развитие азотемии. Кумулятивные эффекты препарата возможны у пациентов с нарушенной функцией почек. Если прогрессирующая почечная недостаточность становится очевидной, о чем свидетельствует рост небелкового азота, необходимо внести изменения в схему лечения с возможным прекращением применения диуретиков.

Спортсмены / антидопинговый тест

Внимание спортсменов обращается на тот факт, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может вызвать положительную реакцию при проведении антидопинговых тестов.

Другие

Реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться у пациентов с или без истории аллергии и бронхиальной астмы. Сообщалось о случаях возможного обострения или активации системной красной волчанки.

Эналаприл и гидрохлортиазид

Функциональная почечная недостаточность

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без очевидного заболевания почек наблюдались признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

должно быть прекращено. Возобновление терапии возможно либо с использованием более низкой дозы, либо с применением одного из компонентов препарата.

Гипотензия и водно-электролитный дисбаланс

Необходим систематический мониторинг пациентов на предмет клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, которые могут возникнуть на фоне интеркуррентной диареи или рвоты. В таких случаях также рекомендуется регулярный мониторинг концентрации электролитов плазмы.

При значительной гипотензии может потребоваться внутривенное введение изотонического солевого раствора.

Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения. После восстановления объема межклеточной жидкости и достижения удовлетворительного артериального давления лечение может быть продолжено либо с использованием более низкой дозы, либо с применением одного из компонентов препарата.

Риск развития гипокалиемии

Применение ингибитора АПФ в сочетании с некалийсберегающими мочегонными препаратами не исключает развитие гипокалиемии, в частности, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек. Необходим регулярный мониторинг уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Продукт содержит лактозы моногидрат. У пациентов с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом Lapp лактазы или мальабсорбцией глюкозо-галактозы применение лекарственного препарата не рекомендуется.

Управление автомобилем и работа с движущимися механизмами

В начале лечения у некоторых пациентов может наблюдаться головокружение. Таким пациентам следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (например, вождение автомобиля и управление механизмами).

Применение в период беременности и кормления грудью

Беременность

Эналаприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в течение первого триместра беременности. Применение ингибиторов АПФ противопоказано в течение второго и третьего триместров беременности.

Если продолжение терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, пациентам, планирующим беременность, следует проходить лечение альтернативными антигипертензивными препаратами с хорошо известным профилем безопасности при применении во время беременности. После диагностирования беременности, лечение ингибиторами АПФ должно быть прекращено немедленно, и, при необходимости, начато альтернативное лечение. Воздействие ингибиторов АПФ в течение второго и третьего триместров, как известно, характеризуется фетотоксичностью (ухудшение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и неонатальной токсичностью (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если воздействие ингибитора АПФ имело место со второго триместра беременности, рекомендуется проведение УЗИ почек и костей черепа.

Младенцы, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться на предмет развития гипотензии.

Гидрохлортиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлортиазида в период беременности, особенно в течение первого триместра. Данные, полученные в результате исследований на животных, не являются достаточными.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. На основании фармакологического механизма действия гидрохлортиазида можно заключить, что его использование в течение второго и третьего триместров может привести к нарушению фетоплацентарного кровотока и неблагоприятным эффектам в отношении плода и новорожденного, таким как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАЩИТЫ ПРАВ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Гидрохлортиазид не рекомендуется к применению при лечении водянки беременных, гипертензии беременных и преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентарной гипоперфузии при отсутствии положительного эффекта на течение заболевания. Гидрохлортиазид не следует применять для лечения гипертонической болезни у беременных женщин, за исключением редких ситуаций, когда другая терапия невозможна.

Кормление грудью

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют о присутствии препарата в очень низких концентрациях в грудном молоке. Хотя эти концентрации кажутся клинически незначимыми, применение лекарственного средства Энаприл-НТ при грудном вскармливании не рекомендуется в отношении недоношенных детей и в течение первых нескольких недель после родов из-за гипотетического риска возникновения сердечно-сосудистых и почечных эффектов и отсутствия достаточного клинического опыта.

Использование лекарственного средства Энаприл-НТ не рекомендуется во время кормления грудью. При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

Применение детьми

Применение лекарственного средства Энаприл-НТ у детей до 18 лет не рекомендуется.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эналаприл

Калийсберегающие диуретики и калиевые добавки

Ингибиторы АПФ уменьшают потери калия в результате применения мочегонных препаратов. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки и содержащие калий заменители соли могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови. При сопутствующем применении, в целях лечения выраженной гипокалиемии, их следует использовать с осторожностью, проводя регулярный мониторинг уровня калия в сыворотке.

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предшествующее лечение с использованием высоких доз диуретиков может привести к гиповолемии и, следовательно, риску развития гипотензии, в начале терапии эналаприлом. Гипотензивный эффект может быть ослаблен за счет прекращения применения мочегонного средства, увеличения объема межклеточной жидкости или потребления соли, или лечения эналаприлом в низкой дозе.

Другие антигипертензивные препараты

Сопутствующее применение таких препаратов (например, бета-адреноблокаторов, метилдопы, блокаторов кальциевых каналов) может привести к усилению гипотензивного действия эналаприла. Сопутствующее применение с нитроглицерином и другими нитратами или вазодилататорами может еще больше снизить артериальное давление.

Литий

Обратимое повышение концентраций лития в сыворотке и токсичности наблюдалось при сопутствующем применении лития с ингибиторами АПФ. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития литиевой токсичности и способствовать ее дальнейшему повышению в результате применения ингибиторов АПФ. Использование эналаприла с литием не рекомендуется, но если такое сочетание целесообразно, необходимо проведение тщательного мониторинга уровней лития в сыворотке.

Трициклические антидепрессанты / антипсихотические препараты / анестетики / наркотики

Сопутствующее применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту > 300 мг / сут

Долгосрочное применение НПВС может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ.

НПВС и ингибиторы АПФ оказывают аддитивное действие на увеличение уровня калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Редко наблюдается острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, таких как пожилые люди или пациенты с сопутствующими заболеваниями.

Препараты золота

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗАВООХРАНЕНИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации включая гиперемию, тошноту, головокружение и гипотензию, которая может быть очень серьезной) в результате инъекций препаратов золота (например, натрия ауротиомалата) наблюдались более часто у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослабить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические лекарственные препараты

Эпидемиологические исследования показали, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ с противодиабетическими лекарственными препаратами (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты) может привести к усилению эффекта, направленного на снижение уровня глюкозы в крови, и риску развития гипогликемии. Это явление наиболее вероятно в течение первых недель комбинированного лечения и в случае пациентов с почечной недостаточностью.

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы, нитраты

Эналаприл может применяться в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-блокаторами и/или нитратами.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) одновременное применение Алискирена с иАПФ или БРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

Гидрохлортиазид

При сопутствующем применении следующие препараты могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками: алкоголь, барбитураты, наркотические вещества или антидепрессанты. Возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

Противодиабетические препараты (пероральные препараты и инсулин)

Лечение тиазидом может влиять на переносимость глюкозы. Возможна необходимость в коррекции дозы противодиабетического средства. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска развития лактоацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью в результате применения гидрохлортиазида.

Другие антигипертензивные препараты

Аддитивный эффект.

Холестирамин и колестиполовые смолы

Абсорбция гидрохлортиазида нарушается в присутствии анионных смол. Разовые дозы либо холестирамина, либо колестиполовых смол связывают гидрохлортиазид и уменьшают его всасывание из желудочно-кишечного тракта до 85 и 43 процентов соответственно.

Кортикостероиды, АКГГ

Усиленная экскреция электролитов, в частности, гипокалиемия.

Прессорные амины (например, адреналин)

Возможна пониженная реакция на прессорные амины, но недостаточная для того, чтобы прекратить их применение.

Скелетные миорелаксанты, недеполяризующие (например, тубокурарин)

Возможна повышенная реакция на мышечный релаксант.

Литий

Мочегонные средства уменьшают почечный клиренс лития и увеличивают риск литиевой токсичности; сопутствующее применение не рекомендуется.

Лекарственные препараты, используемые в лечении подагры (пробенецид, сульфинтиразон и аллопуринол)

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Коррекция дозы урикозурических лекарственных средств может быть необходима, поскольку гидрохлортиазид повышает уровень мочевой кислоты в сыворотке. Возможна необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При сопутствующем применении с тиазидами возможно увеличение частоты случаев возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден)

Увеличение биодоступности тиазидных диуретиков путем ухудшения моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических лекарственных препаратов и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Салицилаты

В случае высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усилить токсическое действие салицилатов на центральную нервную систему.

Метилдопа

Сообщалось об отдельных случаях развития гемолитической анемии при сопутствующем применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Циклоспорин

Сопутствующее применение с циклоспорином может увеличивать риск развития гиперурикемии и осложнений типа подагры.

Гликозиды наперстянки

Тиазид-индуцированная гипокалиемия или гипомагниемия может способствовать развитию сердечной аритмии в результате применения гликозидов наперстянки.

Лекарственные препараты, влияющие на изменения уровня калия в сыворотке крови

Периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендуется при применении эналаприла/гидрохлортиазида с лекарственными средствами, влияющими на изменения уровня калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические препараты). А также со следующими лекарственными средствами (в том числе противоаритмическими), связанными с развитием двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардией (желудочковая тахикардия), когда гипокалиемия является предрасполагающим фактором:

- Противоаритмические препараты класса I а (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Противоаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол).
- Другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин IV).

Соли кальция и витамин D

Тиазидные диуретики могут повысить уровень кальция в сыворотке крови в результате снижения экскреции. При назначении калиевых добавок необходимо проведение мониторинга уровня кальция. Доза кальция должна быть скорректирована соответствующим образом.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Из-за воздействия на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на результаты тестов на функцию паращитовидных желез.

Карбамазетин

Риск симптоматической гипонатриемии. Необходим мониторинг клинических и биологических параметров.

Йодсодержащие контрастные вещества

В случае диуретик-индуцированного обезвоживания существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащего продукта. Перед применением пациенты должны быть регидратированы.

Амфотерицин В (парентерально), кортикостероиды, АКТГ или стимулирующие слабительные

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗАКОНОДАТЕЛЬНОГО

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Гидрохлортиазид может усиливать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

4.6 Побочное действие

Оценка нежелательных явлений проводится на основании частоты случаев их возникновения: очень редко $\geq 1/10$, часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$, неизвестно - недостаточно данных.

Эналаприл

Нарушения со стороны системы кровотока и лимфатической системы:

Нечасто: анемия (в том числе апластическая и гемолитическая); редко: нейтропения, снижение гемоглобина, уменьшение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, миелосупрессия, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Нечасто: гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, депрессия; нечасто: спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезия, вертиго; редко: расстройства и нарушения сна.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень часто: расфокусированное зрение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень часто: головокружение; часто: гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вторичный по отношению к чрезмерной гипотензии у пациентов групп риска, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; нечасто: ортостатическая гипотензия, учащенное сердцебиение; редко: синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень часто: кашель; часто: одышка; нечасто: ринорея, боль в горле и хрипы, бронхоспазм / астма; редко: инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны органов ЖКТ:

Очень часто: тошнота; часто: диарея, боли в животе, нарушения вкуса; нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; редко: стоматит / афтозные язвы, глоссит; очень редко: ангионевротический отёк кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: печеночная недостаточность, гепатит - либо гепатоцеллюлярный, либо холестатический, гепатит с некрозом, холестаза (в том числе желтуха).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: сыпь, гиперчувствительность/ангионевротический отек, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани; нечасто: потливость, зуд, крапивница, алопеция; редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Сообщалось о комплексе симптомов, который может включать все или некоторые из нижеперечисленных: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия / миозит, артралгия / артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышенное СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Могут наблюдаться сыпь, фоточувствительность или другие кожные проявления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия; редко: олигурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Нечасто: импотенция; редко: гинекомастия.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

Очень часто: астения; часто: усталость; нечасто: мышечные судороги, гиперемия, шум в ушах, общее недомогание, лихорадка.

Изменения в результатах лабораторных анализов:

Часто: гиперкалиемия, повышение уровня креатинина сыворотки крови; нечасто: повышение уровня мочевины крови, гипонатриемия; редко: повышение активности ферментов печени, повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

Гидрохлортиазид

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Инфекции и инвазии: сиаладенит.

Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение функции костного мозга

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: анорексия, гипергликемия, гликозурия, гиперурикемия, электролитный дисбаланс (в том числе гипонатриемия и гипокалиемия), повышенный уровень холестерина и триглицеридов

Психиатрические расстройства: беспокойство, депрессия, нарушения сна

Нарушения со стороны нервной системы: потеря аппетита, парестезия, головокружение

Нарушения со стороны органа зрения: ксантопсия, расфокусированное зрение (временно)

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: вертиго

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, нарушения ритма сердца

Нарушения со стороны сосудов: некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких)

Нарушения со стороны органов ЖКТ: раздражение желудка, диарея, запор, панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: реакции фоточувствительности, сыпь, кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечные спазмы

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: лихорадка, слабость.

4.6 Передозировка

Конкретная информация по лечению передозировки препаратом Энаприл-НТ отсутствует.

Симптомы передозировки: тяжелая гипотензия, шок, ступор, брадикардия, нарушения электролитного баланса и почечная недостаточность.

Эналаприл

Имеются лишь ограниченные данные касательно передозировки у человека.

Симптомы: развитие гипотензии примерно через шесть часов после приема таблетки при сопутствующей блокаде ренин-ангиотензиновой системы и ступоре.

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ: шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель. Наблюдалось 100 и 200-кратное увеличение концентрации эналаприлата в сыворотке крови после приема 300 мг и 440 мг эналаприла соответственно, что больше, чем обычно, после применения терапевтических доз.

Гидрохлортиазид

Признаки острой интоксикации, в первую очередь, связаны с нарушениями водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). В дополнение к ожидаемому диурезу, передозировка тиазидами может привести к различной степени летаргии, и далее, возможно, коме в течение нескольких часов с минимальным угнетением дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также без признаков изменения уровней электролитов сыворотки или обезвоживания. Механизм угнетения ЦНС в результате применения тиазидов не изучен. Сообщалось о случаях желудочно-кишечных раздражений, а также увеличении азота мочевины крови (АМК), и особенно у пациентов с нарушениями функции почек это может привести к изменениям уровней электролитов сыворотки. Клинически возможные явления: тошнота, рвота, артериальная гипотензия, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия вплоть до анурии (на фоне гиповолемии).

Эналаприл и гидрохлортиазид

Лечение симптоматическое и поддерживающее. Применение Энаприл-НТ должно быть прекращено, требуется тщательное медицинское наблюдение за состоянием пациента.

Рекомендуемые меры включают вызывание рвоты, назначение активированного угля и

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ДРАВОСХРАНИ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Принят Министром 15.01.2012

Республики Беларусь

применение слабительного и / или промывание желудка, если препарат был принят не так давно. Обезвоживание любой степени, нарушения электролитного баланса и гипотензию следует лечить соответствующим образом. Эналаприлат может быть выведен из кровотока при проведении гемодиализа. Конечная степень выведения гидрохлортиазида не определена.

5. Фармакологические свойства

Энаприл-НТ является комбинацией долго-действующего ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, Эналаприла малеата и тиазидного диуретика, Гидрохлортиазида. Энаприл-НТ предназначается для лечения умеренной артериальной гипертензии.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками.

Код АТХ: С09ВА02

5.1. Фармакодинамика

Эналаприл

Эналаприл малеат является малеатовой солью эналаприла, производным двух аминокислот, L-аланиновой и L-пролиновой. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) - это пептидил дипептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в прессорное вещество ангиотензин II. После абсорбирования эналаприл гидролизует до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II в плазме, что, в свою очередь, приводит к увеличению активности ренина плазмы (за счет устранения отрицательной обратной связи при высвобождении ренина), и уменьшению секреции альдостерона. АПФ идентичен кининазе II. Таким образом, эналаприл также может блокировать деградацию брадикинина, мощного вазодепрессорного пептида. Тем не менее, какую роль это играет в терапевтическом эффекте эналаприла еще предстоит выяснить.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид является тиазидным диуретиком, действие которого обусловлено ингибированием эффекта диуретических и сосудосуживающих лекарственных средств, что увеличивает реабсорбцию натрия на уровне кортикального сегмента петли Генле. Это увеличивает выведение ионов натрия и хлора с мочой и, в меньшей степени, калия и магния, повышая диурез и оказывая антигипертензивное действие.

Особенности терапии антигипертензивными препаратами

Механизм, посредством которого эналаприл понижает артериальное давление, в первую очередь, обусловлен подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тем не менее эналаприл является эффективным даже у пациентов с гипертензией с низким уровнем ренина. Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД, как в положении лежа, так и стоя без значительного увеличения частоты сердечных сокращений. Симптоматическая постуральная гипотензия наблюдается редко. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель лечения. Резкая отмена эналаприла не приводит к быстрому повышению АД. Эффективное ингибирование активности АПФ обычно происходит по истечении от 2 до 4 часов после приема индивидуальной дозы эналаприла внутрь. Начало антигипертензивного действия обычно наблюдается в течение часа, а пик снижения АД достигается по истечении от 4 до 6 часов после применения препарата. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Тем не менее, в рекомендуемых дозах, гипотензивный и гемодинамический эффекты наблюдаются в течение не менее 24 часов. При сопутствующем применении с тиазидными диуретиками антигипертензивный эффект эналаприла является, по меньшей мере, аддитивным. Эналаприл может уменьшить или предотвратить развитие тиазид-индуцированной гипокалиемии.

Гидрохлортиазид

Время начала мочегонного действия составляет около 2 часов. Пик достигается через 4 часа и длится от 6 до 12 часов. При превышении определенной дозы тиазидные диуретики достигают плато терапевтического эффекта, тогда как частота нежелательных явлений продолжает увеличиваться. Если лечение неэффективно, увеличение дозы и превышение рекомендуемых доз не является целесообразным и часто приводит к возникновению побочных реакций.

Эналаприл и гидрохлортиазид

В ходе клинических исследований при сопутствующем применении эналаприла с гидрохлортиазидом АД понижалось более существенно, по сравнению с монотерапией одним из веществ. Эналаприл ингибирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ДРАВООХРАНИЕНИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь от _____

способствует нормализации уровня калия, измененного в результате применения гидрохлортиазида. Сочетание ингибитора АПФ с тиазидными диуретиками дает синергетический эффект и уменьшает риск развития гипокалиемии в результате монотерапии диуретиком.

5.2. Фармакокинетика

Сопутствующее применение эналаприла и гидрохлортиазида в различных дозах практически не влияет на биодоступность двух веществ.

Эналаприл

Абсорбция

При применении внутрь эналаприл быстро абсорбируется, пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются в течение 1 часа. Степень абсорбции эналаприла, основанная на выведении с мочой, составляет примерно 60% и не зависит от присутствия пищи в ЖКТ.

Распределение

Эналаприл при применении внутрь быстро и хорошо гидролизуется до эналаприлата, мощного ингибитора АПФ. Пиковые концентрации эналаприлата в сыворотке достигаются по истечении от 3 до 4 часов после применения дозы эналаприла малеата внутрь. Эффективный период полувыведения для кумуляции эналаприлата достигается после четырех дней лечения. В диапазоне концентраций, которые терапевтически оправданы, связывание эналаприла с белками плазмы крови у человека не превышает 60%.

Метаболизм

Метаболизм эналаприла не является интенсивным. Гидролизуется в печени с образованием эналаприлата.

Выведение

Выведение эналаприлата преимущественно почками. Основные компоненты в моче: эналаприлат (около 40%) и неизмененный эналаприл (около 20%).

Почечная недостаточность

Действие эналаприла и эналаприлата усиливается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 40-60 мл / мин) в стационарном состоянии AUC эналаприлата была примерно в два раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек после применения 5 мг один раз в день. При тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл / мин) AUC была увеличена примерно в 8 раз. Эффективный период полувыведения эналаприлата после применения нескольких доз эналаприла малеата при такой степени почечной недостаточности увеличен, также как и время для достижения стационарного состояния.

Эналаприлат может быть выведен из системного кровотока при помощи гемодиализа. Клиренс при диализе составляет 62 мл / мин.

Гидрохлортиазид

Абсорбция

При применении внутрь гидрохлортиазид быстро абсорбируется.

Биодоступность гидрохлортиазида составляет от 60 до 80%. Время для достижения пиковой концентрации в плазме крови (T_{max}) - от 1,5 до 5 часов, в среднем около 4 часов.

Распределение

Связывание с белками составляет около 40%. Средний период полувыведения натощак составляет от 5 до 15 часов.

Выведение

Гидрохлортиазид быстро выводится из организма почками. Более 95 % выводится в неизмененном виде с мочой. По крайней мере, 61% пероральной дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов.

При почечной и сердечной недостаточности, как и в случае пациентов пожилого возраста, почечный клиренс гидрохлортиазида понижен, а период полувыведения увеличен. У пациентов пожилого возраста также наблюдаются повышенные пиковые концентрации в плазме.

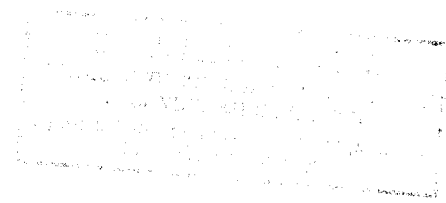
6. Фармацевтическая информация

6.1 Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

6.2 Срок годности

2 года с даты производства.



6.3 Упаковка

блистеры по 10 таблеток. 2 или 10 таких блистеров упаковываются в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

6.4 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7.0 Владелец регистрации

ЗАО Максфарма Балтия,

ул. Салтонишкю 29/3, LT 08105, Вильнюс, Литовская Республика

Тел. +370 5 273 08 93

7.1 Производитель

Интас Фармасьютикалс Лтд.,

2-ой этаж, Чинубхай Центр, Офф. Неру Бридж, Ашрам Роуд, Ахмедабад-380 009, Индия