

Состав

действующее вещество: enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата в пересчете на 100 % вещество 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат; лактоза, моногидрат, крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета, с оттиском «10» (для дозировки 10 мг) или с оттиском «20» (для дозировки 20 мг) на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, монокомпонентные. Эналаприл. Код АТХ C09A A02.

Фармакодинамика

Эналаприл – соль малеиновой кислоты эналаприла, производной двух аминокислот, L-аланина и L-пролина.

Механизм действия

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – пептидиловая дипептидаза, которая катализирует конверсию ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизруется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Угнетение АПФ приводит к снижению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы (угнетением отрицательной обратной связи между активностью ангиотензина II и высвобождением ренина) и уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Таким образом, эналаприл также может блокировать расщепление брадикинина, сильного вазодепрессорного пептида. Однако значение этого явления для терапевтического эффекта препарата остается невыясненным.

Механизм, благодаря которому эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже в пациентов с низкорениновой гипертензией.

Применение эналаприла при артериальной гипертензии приводит к снижению артериального давления в пациентов в горизонтальном и вертикальном положении без существенного увеличения частоты сердечного ритма.

Симптоматическая постуральная гипотензия возникает редко. В некоторых пациентов достижение оптимального снижения артериального давления может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена эналаприла не ассоциировалась с быстрым повышением артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ обычно достигается через 2-4 часа после перорального приема разовой дозы эналаприла. Начало антигипертензивного действия обычно наблюдается через 1 час, а пиковое снижение артериального давления достигается через 4-6 часов после приема препарата. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Но в случае применения в рекомендованных дозах антигипертензивный и гемодинамический эффекты сохранялись минимум в течение 24 часов.

В ходе гемодинамических исследований в пациентов с эссенциальной гипертензией снижение артериального давления обычно сопровождалось уменьшением периферического сопротивления артерий с увеличением сердечного выброса и незначительным ускорением сердечного ритма или без таких изменений. После применения Эналаприла обычно увеличивается почечный кровоток; скорость клубочковой фильтрации не изменяется. Признаков задержки натрия или воды не обнаружено. Однако в пациентов с низким исходным уровнем клубочковой фильтрации этот уровень обычно повышается.

При краткосрочных клинических исследованиях в пациентов с сахарным диабетом или без него с болезнью почек после применения эналаприла наблюдали уменьшение альбуминурии, экскреции с мочой IgG и общего протеина мочи.

При совместном применении с тиазидными диуретиками гипотензивные эффекты препарата Эналаприл минимум аддитивные. Эналаприл может снизить или предупредить развитие тиазидиндуцированной гипокалиемии.

В пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих сердечные гликозиды и диуретики, прием перорального или инъекционного препарата Эналаприл

ассоциировался со снижением периферического сопротивления и давления крови. Сердечный выброс увеличивался, а частота сердечных сокращений (обычно увеличена в пациентов с сердечной недостаточностью) уменьшалась. Также снижалось давление в конечных легочных капиллярах. Улучшалась переносимость физической нагрузки и уменьшалась тяжесть сердечной недостаточности, оценены по критериям NYHA (New York Heart Association). Эти эффекты сохранялись в течение длительного лечения.

В пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью эналаприл замедлял прогрессирование дилатации/увеличения миокарда и сердечной недостаточности, о чем свидетельствовали сниженные конечные диастолическое и систолическое объемы левого желудочка и улучшенная фракция выброса.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD Предупреждение) изучали популяцию с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $< 35\%$). 4228 пациентов были рандомизированы в группу приема плацебо ($n = 2117$) или эналаприла ($n = 2111$). В группе плацебо у 818 пациентов развилась сердечная недостаточность или произошел летальный случай (38,6 %) по сравнению с 630 в группе эналаприла (29,8 %) (снижение риска на 29 %, 95 % ДИ, 21-36 %, $p < 0,001$). 518 пациентов в группе плацебо (24,5 %) и 434 в группе эналаприла (20,6 %) умерли или были госпитализированы по причине возникновения или ухудшения сердечной недостаточности (снижение риска на 20 %, 95 % ДИ; 9-30 %, $p < 0,001$). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD Лечение) изучали популяцию с симптомами застойной сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией (фракция выброса $< 35\%$). 2569 пациентов, получавших обычное лечение по поводу сердечной недостаточности, были рандомизированы в группы плацебо ($n = 1284$) или эналаприла ($n = 1285$). В группе плацебо произошло 510 летального случаев (39,7 %) по сравнению с 452 в группе эналаприла (35,2 %) (снижение риска на 16 %, 95 % ДИ, 5-26 %, $p = 0,0036$). В группе плацебо произошла 461 сердечно-сосудистая смерть по сравнению с 399 в группе эналаприла (снижение риска на 18 %, 95 % ДИ, 6-28 %, $p < 0,002$), в основном за счет снижения смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности (251 в группе плацебо и 209 в группе эналаприла, снижение риска на 22 %, 95 % ДИ, 6-35 %). Меньше пациентов умерли или были госпитализированы по поводу ухудшения сердечной недостаточности (736 в группе плацебо и 613 в группе эналаприла, снижение риска, 26 %, 95 % ДИ 18-34 %, $p < 0,0001$). В целом, в исследовании SOLVD в пациентов с дисфункцией левого желудочка эналаприл снизил риск инфаркта миокарда на 23 % (95 % ДИ 11-34 %, $p < 0,001$) и снизил риск госпитализации по поводу нестабильной стенокардии на 20 % (95 % ДИ, 9-29 %, $p < 0,001$).

Клиническая фармакология в детей

Опыт применения препарата детям с 6 лет с артериальной гипертензией ограничен. В ходе клинического исследования с участием 110 детей с артериальной гипертензией от 6 до 16 лет с массой тела ≥ 20 кг и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73м² пациенты, которые весили <50 кг, получали 0,625; 2,5 или 20 мг эналаприла в сутки и пациенты, которые весили ≥ 50 кг, получали 1,25; 5 или 40 мг эналаприла в сутки. Прием эналаприла 1 раз в сутки уменьшал нижнее значение артериального давления в зависимости от дозы. Дозозависимый антигипертензивный эффект эналаприла был одинаковым во всех подгруппах (возраст, стадия по Таннеру, пол, раса). Однако низкие из исследованных доз, 0,625 мг и 1,25 мг, что соответствует в среднем 0,02 мг/кг 1 раз в сутки, не обеспечили длительного антигипертензивного эффекта. Максимальная исследованная доза составляла 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз в сутки. Профиль побочных эффектов в детей не отличается от таковых в взрослых пациентов.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема эналаприл быстро всасывается, максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается в течение 1 часа после приема внутрь. Степень всасывания эналаприла при приеме таблеток составляет около 60 %. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте не влияет на всасывание перорального эналаприла. После всасывания принятый внутрь эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуетс до эналаприлата, мощного ингибитора АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается примерно через 4 часа после применения дозы эналаприла перорально.

Эффективный период полувыведения ($T_{1/2}$) эналаприлата после многократного перорального применения составляет 11 часов.

Распределение

В пределах всего диапазона терапевтических концентраций не более 60 % эналаприлата связывается с белками сыворотки.

Метаболизм

За исключением преобразования в эналаприлат, больше не существует ни одного доказательства значительного метаболизма эналаприла.

Выведение

Эналаприлат выводится главным образом почками. Главными компонентами в моче являются эналаприлат, что составляет примерно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (примерно 20 %).

Нарушение функции почек

В пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция к эналаприлу и эналаприлату. В пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) AUC эналаприлата в стабильном состоянии была примерно в 2 раза больше, чем в пациентов с нормальной функцией почек, после введения 5 мг 1 раз в сутки. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) AUC увеличилась примерно в 8 раз. При этом уровне почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата продлевался, а время до стабильного состояния замедлялось (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эналаприлат можно вывести из общего кровообращения с помощью гемодиализа. Клиренс эналаприлата при диализе составляет 62 мл/мин.

Показания

- Лечение артериальной гипертензии;
- лечение клинически выраженной сердечной недостаточности;
- профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности в пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 35 %).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, к любому вспомогательному веществу или к любому другому ингибитору АПФ;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м²) не следует применять Эналаприл с препаратами, содержащими алискирен;
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Гипотензивная терапия

Сопутствующий прием этих препаратов может усилить гипотензивный эффект эналаприла. Сопутствующий прием с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снизить артериальное давление.

Калийсберегающие диуретики или добавки с калием

Ингибиторы АПФ усиливают вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также применение пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если приведенные выше средства показаны в связи с гипокалиемией, их следует применять с осторожностью, регулярно определяя уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предыдущее лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. раздел «Особенности применения»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем прекращения приема диуретика, увеличения объема потребления соли или если начать терапию с низкой дозы эналаприла.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных гипогликемических средств) может вызвать снижение уровня глюкозы крови с риском развития гипогликемии. Этот феномен наиболее вероятный в течение первых недель совместного приема и в пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Литий сыворотки крови

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщали об обратимом повышении уровня лития в сыворотке и токсичности. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием эналаприла с литием, но если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня

лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/снотворные

Сопутствующий прием определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ингибиторы ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Одновременный прием НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия сыворотки и может привести к нарушению функции почек. Обычно эти явления обратимы.

Изредка возможна острая почечная недостаточность, особенно в некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, в пациентов пожилого возраста или пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови, включая тех, кто принимает диуретики). Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и находиться под тщательным контролем функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS)

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагонисту рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться только отдельными случаями с тщательным контролем АД, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что в пациентов с установленными атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана с более высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с таковой при применении одного препарата, действующего на ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему. Не следует применять Эналаприл с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) (см. разделы «Противопоказания» или «Особенности применения»).

Препараты золота

Изредка сообщалось о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие отек лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию) в пациентов, которые лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Ингибиторы mTOR

Сопутствующий прием с ингибиторами mTOR (например, темсиролимуc, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

Алкоголь

Спиртное усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β-блокаторы

Эналаприл можно безопасно применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и β-блокаторами.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Сообщалось, что в пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или с сахарным диабетом с поражением конечного органа сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с более высокой частотой появления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата антагониста ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции

почек, уровня калия и артериального давления.

Особенности применения

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическую гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих Эналаприл, симптоматическая гипотензия развивается чаще при гиповолемии, которая возникает, например, в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления соли, у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у больных с поносом или рвотой (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Симптоматическую гипотензию наблюдали и у пациентов с сердечной недостаточностью, которая сопровождалась или не сопровождалась почечной недостаточностью. Симптоматическая гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высшие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек.

Таким пациентам лечение Эналаприлом следует начинать под наблюдением врача. При изменении дозы эналаприла и/или диуретика контроль должен быть особенно тщательным. Аналогичным образом следует вести наблюдение за пациентами с ишемической болезнью сердца, а также с заболеваниями сосудов мозга, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или к инсульту.

При развитии артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение и, если необходимо, ввести внутривенно физиологический раствор. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме эналаприла не является противопоказанием для дальнейшего приема, который можно продолжать обычно без осложнений после нормализации артериального давления путем восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением эналаприл может дополнительно снизить уровень артериального давления. Такая реакция на прием препарата является ожидаемой и обычно не является основанием для прекращения лечения. В случае, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или эналаприлом.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока; их приема следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу эналаприла следует подбирать в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и далее - с ответом на лечение. Для таких пациентов стандартной медицинской практикой является регулярный контроль содержания калия и уровня креатинина.

О нарушении функции почек сообщали в связи с приемом эналаприла, что главным образом наблюдалось в пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеванием почек, включая стеноз артерии почек. При своевременном выявлении и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно носит обратимый характер.

В некоторых пациентов с гипертензией, в которых не было обнаружено заболевание почек до начала лечения, эналаприл совместно с диуретиками вызывал обычно незначительное и преходящее повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика. Эта ситуация повышает вероятность имеющегося стеноза артерии почек (см. раздел «Особенности применения»: Реноваскулярная гипертензия).

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной функционирующей почки лечатся ингибиторами АПФ. Потеря функции почек возможна уже при минимальных изменениях уровня креатинина в сыворотке. Таким пациентам лечение следует начинать малыми дозами под тщательным врачебным наблюдением с осторожным титрованием и мониторингом функции почек.

Трансплантация почки

Нет опыта по приему препарата Эналаприл пациентами, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не

рекомендовано лечение препаратом Эналаприл.

Печеночная недостаточность

Редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует к мгновенному некрозу печени и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома остается невыясненным. Пациенты, которые принимают ингибиторы АПФ и в которых развивается желтуха или заметно повышение ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

В пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. В пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Эналаприл назначают очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессивную терапию, лечение аллопурином или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. В некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, которые иногда не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, а пациенты должны сообщать о любом проявлении инфекции.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. Эналаприла, были описаны единичные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, который возникал в разные периоды лечения. В этих случаях следует немедленно прекратить лечение Эналаприлом и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов. Только после этого наблюдения можно прекратить. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут потребовать удлиненного наблюдения, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном случае через ангионевротический отек гортани или отек языка. В случае, когда отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, особенно в пациентов с хирургическими вмешательствами на дыхательных путях в анамнезе, может развиваться

обструкция дыхательных путей. Когда является привлечение языка, глотки или гортани в процесс и это может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

В представителей негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при лечении ингибитором АПФ (см. также раздел «Противопоказания»).

Совместный прием ингибиторов АПФ с ингибитором mTOR (например, темсиролимуc, сиролимуc, эверолимуc) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Анафилактоидные реакции во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались анафилактоидные реакции, которые могли быть угрожающими для жизни пациентов. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции в течение афереза липопротеидов низкой плотности

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстрана сульфатом, возникали анафилактоидные реакции, которые представляли угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например, AN 69®) и которые применяют одновременно ингибитор АПФ, иногда развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется рассмотреть вопрос о применении диализных мембран другого типа или гипотензивного средства другой группы.

Гипогликемия

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин и которые начинают терапию ингибитором АПФ, следует рекомендовать тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в первые несколько месяцев совместного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный устойчивый характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Проведение хирургических операций/анестезия

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, которые вызывают гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется путем увеличения объема жидкости.

Гиперкалиемия

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, в некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен в пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек в возрасте >70 лет, с сахарным диабетом, преходящими состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом и сопутствующим приемом калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида); при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий; а также в пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение калия в крови (например, гепарин). В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, пациентами с нарушениями функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда фатальные, аритмии. Если одновременный прием эналаприла и любого из вышеупомянутых препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью,

регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Литий

Обычно комбинация лития и эналаприла не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II следует ограничить индивидуально определенными случаями, которые сопровождаются тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Лактоза

Эналаприл содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными нарушениями непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать этот препарат.

Этнические особенности

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл менее эффективен в снижении артериального давления в пациентов негроидной расы, чем в пациентов других рас, возможно, из-за большей распространенности состояний с низким уровнем ренина среди пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или повышенной утомляемости.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Препарат не должен применяться беременными или женщинами, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению в беременных.

Ингибиторы АПФ при применении во время второго и третьего триместров беременности могут вызывать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) или неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ происходил в течение второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование почек и черепа.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, нужно тщательно наблюдать с целью выявления в них артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Период кормления грудью

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации препарата в грудном молоке (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначимыми, применение препарата Эналаприл не рекомендуется во время кормления грудью недоношенных и новорожденных в первые несколько недель после рождения, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта в этом вопросе. В случае старших младенцев применение препарата Эналаприл в период кормления грудью может рассматриваться, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать относительно появления каких-либо побочных эффектов.

Способ применения и дозы

Прием пищи не влияет на всасывание таблеток Эналаприл. Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты эналаприла с возможностью такого дозирования.

Дозировку нужно подбирать индивидуально в соответствии с состоянием каждого пациента (см. раздел «Особенности применения») и реакцией артериального давления в ответ.

Артериальная гипертензия

Доза препарата составляет от начальной 5 мг до максимальной 20 мг в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента (см. ниже). Эналаприл принимают 1 раз в сутки. При артериальной гипертензии легкой степени начальная доза составляет 5-10 мг. В пациентов с очень активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например, с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и/или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а начало лечения должно проходить под наблюдением врача.

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риску возникновения артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже. По возможности, лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения препаратом Эналаприл. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Обычная поддерживающая доза – 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

Для лечения клинически выраженной сердечной недостаточности Эналаприл применяется вместе с диуретиками и, при необходимости, препаратами наперстянки или бета-блокаторами. Начальная доза Эналаприла для пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг, при этом применение препарата необходимо проводить под тщательным врачебным контролем для того, чтобы установить первичное влияние препарата на артериальное давление. В случае отсутствия эффекта или после соответствующей коррекции симптоматической гипотензии, возникшей в начале лечения Эналаприлом сердечной недостаточности, дозу следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы – 20 мг, которую назначают однократно или разделяют на два приема в зависимости от того, что лучше переносит пациент. Подбор дозы рекомендуется осуществлять в течение 2-4 недель. Подобный терапевтический режим эффективно уменьшает показатели летальности пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки в два приема.

Предлагаемые титрации дозы Эналаприла для пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка

Неделя	Доза, мг/сутки
Неделя 1	с 1 по 3 день: 2,5 мг/сутки* за 1 прием с 4 по 7 день: 5 мг/сутки за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сутки за 1 или 2 приема
Неделя 3 та 4	20 мг/сутки за 1 или 2 приема

* С осторожностью следует применять препарат пациентам с нарушениями функции почек или тем, кто принимает диуретики (см. раздел «Особенности применения»).

Как до, так и после начала лечения Эналаприлом следует осуществлять тщательный контроль артериального давления и функции почек (см. раздел «Особенности применения»), поскольку сообщалось о артериальной гипотензии и (более редко) дальнейшей почечной недостаточности. Пациентам, которые принимают диуретики, по возможности следует уменьшить дозу до начала лечения Эналаприлом. Развитие артериальной гипотензии после начальной дозы эналаприла не означает, что гипотензия будет сохраняться при длительном лечении, но не свидетельствует о необходимости прекращения приема препарата. Следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек.

Дозирования при почечной недостаточности

В общем должен быть увеличен интервал между приемами эналаприла и/или уменьшено дозирование препарата.

Состояние почек	Клиренс креатинина (CrCl)(мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
Незначительные нарушения	30 < CrCL < 80 мл/мин	5-10 мг

Умеренные нарушения	$10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/мин	2,5-5 мг
Выраженные нарушения. Обычно такие больные находятся на гемодиализе *	$\text{CrCL} \leq 10$ мл/мин	2,5 мг в дни диализа**

* См. «Особенности применения» Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

** Эналаприл удаляется путем гемодиализа. Коррекцию дозы в дни, когда гемодиализ не проводится, необходимо осуществлять в зависимости от уровня артериального давления.

Пациенты пожилого возраста

Дозу следует корректировать в зависимости от функции почек (см. раздел «Особенности применения»).

Дети с артериальной гипертензией с 6 лет

Опыт клинического применения эналаприла детям с артериальной гипертензией ограничен (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика», «Особенности применения»). Детям, которые могут глотать таблетки, дозу следует назначать индивидуально, в соответствии с состоянием пациента, реакцией артериального давления в ответ на лечение и массой тела пациента.

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг – для пациентов с массой тела ≥ 50 кг. Эналаприл принимают 1 раз в сутки. Дозировку следует корректировать в зависимости от потребностей до максимальной – 20 мг в сутки для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 40 мг – для пациентов с массой тела ≥ 50 кг (см. разделы «Особенности применения» и «Дети»).

Эналаприл не рекомендован для новорожденных и детей с уровнем клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² из-за отсутствия данных.

Дети

Применяются детям с 6 лет. Эналаприл не рекомендован новорожденным и детям с уровнем клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² из-за отсутствия данных.

Передозировка

Существуют ограниченные данные о передозировке препарата в человека. Основными признаками передозировки, согласно имеющимся данным, является выраженная артериальная гипотензия, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и совпадает с блокадой ренин-ангиотензиновой системы, и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель. Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, по сообщениям, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла.

Для лечения передозировки рекомендуются внутривенные инфузии изотонического раствора. При появлении артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение. Можно рассмотреть необходимость инфузий ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. Если препарат был принят недавно, рекомендуются меры по элиминации эналаприла малеата (например, искусственная рвота, промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»: пациенты, находящиеся на гемодиализе). При брадикардии, которая резистентна к терапевтическим средствам, показана терапия с помощью кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Побочные эффекты, которые могут возникнуть во время приема эналаприла, классифицированы по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

При применении препарата Эналаприл в большинстве случаев побочные эффекты незначительны, носят временный характер и не требуют отмены терапии.

Со стороны системы крови: нечасто – анемия (включая апластическую и гемолитическую); редко – нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

Со стороны эндокринной системы: неизвестно – синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Метаболические нарушения: нечасто – гипогликемия (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы и психики: часто – депрессия, головная боль; нечасто – спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго; редко – расстройства сна, аномальные сновидения.

Со стороны органов зрения: очень часто – затуманивание зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – головокружение; часто – артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль за грудиной, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; нечасто – ортостатическая гипотензия, тахикардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения давления в пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения»); редко – синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель; часто – одышка; нечасто – ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/астма; редко – легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: очень часто – тошнота; часто – диарея, абдоминальная боль, изменение вкуса; нечасто – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы; редко – стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко – ангионевротический отек кишечника.

Со стороны гепатобиллиарной системы: редко – печеночная недостаточность, гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический; гепатит, включая некроз; холестаз, включая желтуху.

Со стороны кожи и подкожной ткани: часто – сыпь, повышенная чувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»); нечасто – повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция; редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный

дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который включал некоторые или все из таких проявлений как: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз. Как побочные реакции могут также возникать сыпь, фотосенсибилизация и другие реакции со стороны кожи.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия; редко – олигурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.

Общие нарушения и нарушения условий введения: очень часто – астения; часто – повышенная утомляемость; нечасто – мышечные судороги, приливы, звон в ушах, ощущение дискомфорта.

Изменения лабораторных показателей: часто – гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови; нечасто – повышение уровня мочевины в крови, гипонатриемия; редко – повышение ферментов печени, билирубина в сыворотке крови.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 оС. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).