



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭНАП®

Торговое название препарата: Энап®

Действующее вещество (МНН): эналаприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активное вещество: эналаприла малеат 10 мг и 20 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172) (только для таблеток 20 мг).

Описание:

Таблетки 10 мг: круглые, плоские, красно-коричневые, с риской на одной стороне, таблетки со скошенными краями, на поверхности и в массе таблеток допускаются вкрапления белого или темно-красного цвета.

Таблетки 20 мг: круглые, плоские, светло-оранжевого цвета, с риской на одной стороне, таблетки со скошенными краями, на поверхности и в массе таблеток допускаются вкрапления белого или коричнево-темно-красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Эналаприл.

Код АТХ: C09AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Энап® представляет собой соль малеиновой кислоты и эналаприла, производного двух аминокислот, L-аланина и L-пролина. Ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ) является пептидил дипептидаза, которая катализирует конверсию ангиотензина I в сосудосуживающую форму ангиотензина II. После поглощения эналаприл гидролизуетсся с образованием эналаприлата, который ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению плазменного уровня ангиотензина II, который приводит к увеличению активности ренина в плазме крови (из-за утраты механизма отрицательной обратной связи высвобождения ренина), и снижению секреции альдостерона. АПФ идентичен киназе II. Таким образом, эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина - пептида, обладающего вазодилатирующим действием.

Несмотря на то, что Энап® снижает артериальное давление посредством подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет важную роль в регуляции артериального давления, препарат снижает артериальное давление даже у пациентов с низкорениновой артериальной гипертензией. Назначение Энапа пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления как в положении «стоя», так и в горизонтальном положении, без значимого увеличения частоты сердечных сокращений.

У некоторых пациентов достижение оптимального снижения артериального давления может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена терапии Энапом не приводит к резкому повышению артериального давления.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно развивается через 2-4 часа после однократного приема эналаприла внутрь. Начало гипотензивного действия обычно наступает в течение 1 часа, максимальный эффект снижения артериального давления

наблюдается через 4-6 часов после приема препарата. Продолжительность действия зависит от дозы, но при использовании рекомендованных доз, гипотензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 часов.

У больных с первичной артериальной гипертензией, снижение артериального давления сопровождается снижением периферического артериального сопротивления с увеличением сердечного выброса и, практически, без изменений частоты сердечных сокращений. После введения эналаприла почечный кровоток увеличивается, но скорость клубочковой фильтрации остается неизменной. Признаков задержки натрия и воды не наблюдается. Однако, если до лечения у пациентов наблюдалась низкая величина клубочковой фильтрации, то она, как правило, увеличивается. После приема эналаприла у пациентов с диабетом, а также не страдающих диабетом, с заболеваниями почек, наблюдается снижение альбуминурии и экскреции с мочой IgG (иммуноглобулина) и общего белка мочи.

При комбинации с тиазидными диуретиками, эффект эналаприла по снижению артериального давления становится более выраженным. Эналаприл может уменьшить или предотвратить развитие гипокалиемии, вызванной диуретиками. У пациентов с сердечной недостаточностью, получающие лечение с препаратами дигиталиса и диуретиками, лечение эналаприлом уменьшает периферическое сопротивление и артериальное давление. Сердечный выброс увеличивается, в то время как частота сердечных сокращений (как правило, выше у больных с сердечной недостаточностью) уменьшается. Легочное капиллярное давление снижается. По рекомендациям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, лечение эналаприлом повышает устойчивость к физической нагрузке, уменьшает признаки и степень тяжести сердечной недостаточности. Эти эффекты продолжаются на протяжении длительной терапии Энапом. У пациентов с легкой или умеренной сердечной недостаточностью, Энап® замедляет прогрессирующую сердечную дилатацию/расширение и недостаточность (снижение фракции выброса левого желудочка, конечного диастолического и систолического объемов и улучшение фракции выброса). У пациентов с дисфункцией левого желудочка, Энап® снижает риск основных ишемических событий, заболеваемость инфарктом миокарда и число госпитализаций из-за нестабильной стенокардии.

Энап® оказывает также благоприятный эффект на мозговое кровообращение у больных с гипертензией и хроническим заболеванием мозговых сосудов.

В двух крупных рандомизированных контролируемых испытаниях: ONTARGET (Продолжающееся до получения окончательного результата исследование терапии только телмисартаном и комбинации телмисартана с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Исследование нефропатии при диабете, проводимое департаментом США по делам ветеранов) изучалось применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, или с сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значимого положительного влияния на функцию почек и/или сердечно-сосудистые осложнения и смертность, кроме того наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной дисфункции и / или артериальной гипотензии, по сравнению с монотерапией. Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также имеют отношение к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует использовать одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Исследование терапии алискиреном при диабете 2 типа, продолжающееся до достижения конечных точек со стороны сердца и почек) проводилось для проверки пользы добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или обоими заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов. И сердечно-сосудистая смертность и инсульт по количеству чаще развивались в группе приема алискирена, чем в группе плацебо, и побочные эффекты и серьезные побочные эффекты, представляющие интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушенная функция почек) чаще были отмечены в группе приема алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Эналаприл быстро поглощается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови наблюдается в течение 1 часа после приема. Степень поглощения составляет 60 % и не зависит от приема пищи. После всасывания, эналаприл быстро подвергается гидролизу с образованием активного вещества эналаприлата, мощного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 4 часа после приема эналаприла. Период эффективного полувыведения эналаприлата при курсовом применении препарата внутрь составляет 11 часов. У лиц с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприлата достигается к 4 дню с начала приема эналаприла.

В диапазоне терапевтических доз связывание с белками плазмы крови составляет около 60%. Выводится, преимущественно, через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40% дозы, и неизмененный эналаприл (около 20%).

При почечной недостаточности

Воздействия эналаприла и эналаприлата увеличиваются у пациентов с почечной недостаточностью. У больных с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 0,6 до 1 мл / сек), равновесное состояние AUC (площадь под кривой "концентрация-время") эналаприлата примерно в два раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек после приема дозировки 5 мг один раз в день. При тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина $\leq 0,5$ мл/сек), AUC увеличивается примерно в 8 раз. Эффективный период полувыведения эналаприлата продлевается на этом уровне почечной недостаточности.

Эналаприл может быть выведен из системной циркуляции с помощью гемодиализа. Клиренс эналаприлата диализом составляет 1,03 мл/сек.

Показания к применению

Препарат Энап® применяют:

- для лечения высокого артериального давления;
- для лечения сердечной недостаточности;
- для предупреждения дальнейшего ослабления сердца и замедления развития симптомов у пациентов с ранней стадией сердечной недостаточности, то есть в период, когда симптомы еще не появились;
- для предупреждения внезапных тяжелых осложнений со стороны сердца (коронарные ишемические явления) у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

Способ применения и дозы

Гипертензия

Начальная доза составляет от 5 мг до 20 мг, в зависимости от степени гипертензии и состояния пациента. Энап® следует принимать однократно в сутки. При легкой

гипертензии, рекомендуемая начальная доза составляет от 5 мг до 10 мг в сутки. У пациентов с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например, реноваскулярная гипертензия, дефицит соли и жидкости, сердечная недостаточность или тяжелая форма гипертензии) может произойти чрезмерное снижение артериального давления в начале лечения. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или менее, и начало лечения необходимо проводить под тщательным наблюдением врача. Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риску появления гипотензии, в начале терапии эналаприлом. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или менее. По возможности, терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии эналаприлом. Во время лечения следует контролировать функцию почек и уровень калия в плазме крови. Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг один раз в сутки. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка
Начальная доза Энап® у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг однократно в сутки. Первичный эффект препарата на артериальное давление следует тщательно контролировать.

При лечении сердечной недостаточности эналаприла малеат обычно используется в комбинации с диуретиками и бета-блокаторами и, при необходимости, с сердечными гликозидами.

В случае отсутствия эффекта, или после соответствующей коррекции симптоматической гипотензии, пациентам с сердечной недостаточностью после начала терапии дозу следует постепенно увеличивать до обычной поддерживающей дозы 20 мг, которая назначается либо однократно, либо делится на два приема (в зависимости от переносимости препарата пациентом). Такую коррекцию дозы рекомендуется проводить в течение 2-4 недель. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки, назначаемая в два приема.

Рекомендуемая коррекция дозировок у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка

Недели	Доза в мг в день
Неделя 1	с 1 по 3 день: 2,5 мг в день в однократной дозе с 4 по 7 день: 5 мг в день в два приема
Неделя 2	10 мг в однократной дозе, либо в два приема
Неделя 3	20 мг в однократной дозе, либо в два приема

Особые меры предосторожности следует соблюдать у пациентов с нарушенной функцией почек и у тех, кто принимает диуретики.

Как до, так и после начала лечения Энапом следует проводить тщательный контроль артериального давления и функций почек, поскольку имелись сообщения о развитии гипотензии и (гораздо реже) почечной недостаточности в результате приема препарата. У пациентов, получающих лечение диуретиками, дозу препарата следует уменьшить, по возможности, до начала лечения эналаприлом. Развитие гипотензии после начальной дозы эналаприла не означает, что гипотензия сохранится при длительном лечении эналаприлом, и не указывает на необходимость прекращения приема препарата. Во время лечения следует также контролировать содержание калия в плазме крови.

Дозировка при почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью, интервал между приемами эналаприла должен быть увеличен и/или уменьшена дозировка.

Клиренс креатинина	Начальная доза в мг в день
Клиренс креатинина между 0,5 и 1,33 мл/с	от 5 мг до 10 мг
Клиренс креатинина между 0,16 и 0,5 мл/с	2,5 мг
Клиренс креатинина 0,16 мл/с или меньше	2,5 мг в день проведения диализа*

*Эналаприл подвергается диализу, коррекция дозировки в дни, когда диализ не проводится, должна осуществляться в зависимости от уровня артериального давления.

Применение у детей

Дозу для детей будет определять врач.

Опыт применения препарата Энап® у детей с высоким артериальным давлением ограничен. Если ребенок способен проглотить таблетку, доза будет определена на основании массы тела ребенка и его артериального давления. Обычные начальные дозы составляют:

- для детей с массой тела от 20 кг до 50 кг: 2,5 мг эналаприла один раз в сутки;
- для детей с массой тела более 50 кг: 5 мг эналаприла один раз в сутки.

Доза может быть изменена в соответствии с потребностями ребенка:

- у детей с массой тела от 20 кг до 50 кг можно применять максимальную дозу, равную 20 мг в сутки;
- у детей с массой тела более 50 кг можно применять максимальную дозу, равную 40 мг в сутки.

Не рекомендуется применять препарат Энап® для лечения новорожденных и детей с нарушениями со стороны почек.

Пожилые пациенты

Дозу назначают в соответствии с функцией почек у пожилых пациентов. Доза препарата всегда корректируется в зависимости от состояния больного.

Побочные действия

Подобно всем лекарственным препаратам, данный препарат может вызывать побочные эффекты, хотя они возникают не у всех.

Очень часто: могут возникать у более, чем 1 из 10 человек

- неясность (нечеткость) зрения
- головокружение
- кашель
- тошнота
- отсутствие энергии (астения)

Часто: могут возникать у 1 из 10 человек

- головная боль, депрессия
- снижение артериального давления, предобморочное состояние (обморок), боль в груди, нарушения сердечного ритма, стенокардия, ускоренное сердцебиение
- затруднение дыхания (одышка)
- диарея, боль в животе, изменения вкусовых ощущений
- кожная сыпь, аллергические реакции с припухлостью лица, конечностей, губ, языка и/или горла с затруднением при глотании или дыхании
- утомляемость
- снижение концентрации калия в крови, повышение сывороточной концентрации креатинина

Нечасто: могут возникать у 1 из 100 человек

- анемия
- снижение концентрации сахара в крови
- спутанность сознания, сонливость или затруднение при засыпании, нервозность, ощущение пощипывания или покалывания в кистях рук или стопах (парестезии), вертиго (ощущение вращения)
- снижение артериального давления при быстром вставании из положения сидя или лежа, ускоренное или усиленное сердцебиение (ощущение сердцебиения), сердечный приступ или инсульт, возможно, по причине очень низкого артериального давления у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений
- насморк (ринорея), боль в горле, охриплость голоса, бронхиальная астма
- обструкция кишечника (кишечная непроходимость), воспаление поджелудочной железы (панкреатит), тошнота, функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия), запор, раздражение желудка, сухость во рту, потеря аппетита (анорексия), язва желудка
- усиленное потоотделение, зуд, крапивная лихорадка (крапивница), потеря волос
- снижение функции почек, почечная недостаточность, наличие белка в моче (протеинурия)
- половое бессилие у мужчин (импотенция)
- мышечные спазмы, гиперемия, звон в ушах, лихорадка, общее плохое самочувствие (недомогание)
- повышение сывороточной концентрации мочевины, снижение концентрации натрия в крови

Редко: могут возникать у 1 из 1 000 человек

- изменения показателей крови (низкое число лейкоцитов и эритроцитов, низкая концентрация гемоглобина, низкое число тромбоцитов в крови), аутоиммунные заболевания
- желтуха, снижение количества образуемой мочи
- необычные сновидения, нарушения сна
- периодическая бледность пальцев рук и ног (синдром Рейно)
- наличие жидкости в легких, воспаление слизистой оболочки полости носа, пневмония,
- припухлость или образование язв в полости рта, инфекция или боль и припухлость языка
- печеночная недостаточность, воспаление печени, обструкция желчевыводящих путей, которая может привести к пожелтению кожи (желтуха)
- покраснение кожи, образование волдырей и воспаление кожи, особенно на кистях рук и стопах, в полости рта и вокруг рта и лихорадка (синдром Стивенса-Джонсона), шелушение кожи
- уменьшение количества мочи
- увеличение грудных желез у мужчин (гинекомастия)
- повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина

Очень редко: могут возникать у 1 из 10 000 человек

- отек слизистой оболочки кишечника

Неизвестно: частота не может быть определена на основании доступных данных

- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эналаприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим применением ингибиторов АПФ

- наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- беременность, период лактации
- одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)
- Одновременный прием с препаратами, содержащими сакубитрил/валсартан. Энап[®] нельзя начинать принимать ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана.

Лекарственные взаимодействия

Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки калия

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл, может возникнуть гиперкалиемия. Применение калийсберегающих диуретиков (*спиронолактон, триамтерен или амилорид*), других препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке крови (например, *гепарин*), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли могут привести к гиперкалиемии.

Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении эналаприла с другими препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (*триметоприм/сульфаметоксазол*), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик (такой как *амилорид*). Поэтому комбинация эналаприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. При необходимости одновременного применения из-за гипокалиемии, их необходимо использовать с осторожностью, и с частым контролем уровня калия в плазме крови.

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риску появления гипотензии, в начале терапии эналаприлом. Гипотензивный эффект может быть снижен из-за прекращения приема диуретиков, увеличения потребления соли и жидкости, или начала терапии с низкой дозой эналаприла.

Другие антигипертензивные препараты

Одновременное применение этих препаратов может увеличить гипотензивное действие эналаприла. Одновременный прием с *нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами* может привести к большему снижению артериального давления. Установлено, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связано с более высокой частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе острой почечной недостаточности), по сравнению с использованием одного блокатора РААС.

Литий

При совместном применении лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и токсичности. Одновременное применение с тиазидными диуретиками может привести к еще большему увеличению уровня лития и к риску токсичности лития. Одновременное применение этих препаратов не рекомендуется, но при необходимости, следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в плазме.

Трициклические антидепрессанты и/или антипсихотические препараты и/или анестетики и/или наркотики

Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Длительный прием НПВП может снизить антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект на увеличение уровня калия в плазме крови, что может привести к ухудшению функции почек. Этот эффект, как правило, обратим. В редких случаях, может возникнуть острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (пациенты пожилого возраста или пациенты с гиповолемией тяжелой формы, в том числе принимающие диуретики). Пациентов необходимо соответственно гидратировать и контролировать почечную функцию после начала и периодически в течение сопутствующей терапии.

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

У пациентов, принимающих одновременно ингибитор АПФ и рацекадотрил, ингибиторе mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) и вилдаглиптин, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека. В начале терапии следует соблюдать осторожность.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол), может быть повышенный риск гиперкалиемии.

Препараты золота

При одновременной терапии ингибиторами АПФ, включая эналаприл, и инъекциями препаратов золота (ауротиомалат натрия) в редких случаях сообщалось о нитритоидных реакциях (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические средства), может вызвать повышенный сахароснижающий эффект с риском развития гипогликемии. Это явление чаще наблюдается в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β -блокаторы

Одновременное применение эналаприла с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и бета-адреноблокаторами безопасно.

Циклоспорин

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

Гепарин

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

Особые указания

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому

двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если терапия с двойной блокадой считается абсолютно необходимой, это должно происходить только при специальном наблюдении и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления. ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко встречается при лечении неосложненной артериальной гипертензии, но может развиваться у пациентов с дефицитом жидкости (диуретическая терапия, диета с ограничением соли, гемодиализ, понос или рвота. Симптоматическая гипотензия может возникнуть у пациентов с сердечной недостаточностью с ассоциированной почечной недостаточностью или без нее. Она также может появиться у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые принимают петлевые диуретики в высоких дозах, с гипонатриемией или почечной недостаточностью. У этих пациентов, начинать лечение и изменять дозу эналаприла и/или диуретика необходимо под тщательным медицинским контролем. Подобные меры безопасности следует проводить при лечении пациентов со стенокардией или цереброваскулярным заболеванием, когда чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При появлении артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение и, при необходимости, провести коррекцию объема плазмы путем внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения эналаприла. Обычно после нормализации АД благодаря введению дополнительного объема, дальнейшие дозы препарата пациентами хорошо переносятся.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или низким артериальным давлением, дополнительное снижение артериального давления может произойти при применении эналаприла. Такой эффект ожидается и, как правило, не является основанием для прекращения лечения. Если гипотензия становится симптоматической, снижение дозы и/или прекращение применения диуретиков и/или эналаприла обязательны.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью при лечении пациентов с обструкцией выносяного тракта левого желудочка и избегать случаев кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции выносяного тракта левого желудочка.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина $<1,33$ мл/с), начальную дозу следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина, затем в зависимости от реакции на лечение.

Уровень креатинина в плазме и уровень калия необходимо регулярно контролировать.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеваниями почек скрытой формы, включая стеноз почечной артерии, во время лечения эналаприлом может возникнуть почечная недостаточность. При оперативном и соответствующем лечении, это обычно обратимо.

У некоторых пациентов с невидимыми, но уже существующими заболеваниями почек, после приема эналаприла одновременно с диуретиками, появились незначительные и преходящие увеличения уровней мочевины в плазме крови и креатинина. Поэтому может возникнуть необходимость в снижении дозы ингибитора АПФ и/или отмене диуретиков. Эта ситуация провоцирует появление стеноза почечной артерии скрытой формы.

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки принимают лечение ингибиторами АПФ. Потеря функции почек может произойти только при умеренных изменениях уровня креатинина в плазме крови. Таким пациентам лечение следует начинать с низких доз и под тщательным наблюдением врача; во время лечения необходимо с осторожностью титровать дозы и контролировать функцию почек.

Трансплантация почки

Из-за отсутствия опыта, лечение эналаприлом не рекомендуется пациентам, недавно перенесшим трансплантацию почек.

Печеночная недостаточность

Во время терапии ингибиторами АПФ в редких случаях возможно развитие синдрома, который начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени и (иногда) с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или повышение уровней ферментов печени, принимаемый препарат следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным наблюдением и при необходимости получить адекватную терапию.

Нейтропения и агранулоцитоз

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других осложнений, нейтропения развивается редко.

Эналаприл необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с коллагенозами (например, системной красной волчанкой, склеродермией), одновременно получающих терапию иммунодепрессантами, аллопуринол или прокаинамид, а также с сочетанием этих факторов, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекции необходимо немедленно обратиться к врачу.

Повышенная чувствительность и ангионевротический отек

Среди пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая эналаприл, о развитии ангионевротических отеков лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, сообщалось в редких случаях. Он может возникать в любое время на протяжении лечения. В таком случае, лечение необходимо прекратить и принять соответствующие меры для обеспечения полного исчезновения симптомов у пациента. Даже в тех случаях, когда появляется только отек языка без нарушения дыхания, может потребоваться длительное наблюдение за состоянием пациента после лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами, которого может быть недостаточно для эффективности лечения. В очень редких случаях при отеках языка и гортани отмечали смертельный исход. Пациенты с отеками языка, голосовой щели или гортани, вероятно, испытывают обструкцию дыхательных путей, особенно те пациенты, которые перенесли операцию на дыхательных путях. Если отек языка, голосовой щели или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходимо в кратчайшие сроки провести неотложную терапию - подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0.3-0.5 мл) и принять меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

У темнокожих пациентов, получавших ингибиторы АПФ, как сообщалось, отек Квинке появлялся более часто по сравнению с не темнокожими.

Пациенты, ранее перенесшие отек Квинке, не связанный с терапией ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ.

Сопутствующее применение ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, одновременно получающие лечение ингибитором АПФ и mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с нарушениями дыхания или без него)

Анафилактоидные реакции при перепончатокрылой десенсибилизации

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации пчелиным или осиным ядом, в редких случаях возможны угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Развития этих реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) сульфатом декстрана, в редких случаях возможны угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Развития этих реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

О развитии повышенной чувствительности, анафилактоидной реакции, сообщалось среди пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием полиакрилонитриловых мембран (AN 69) и одновременно принимающих ингибиторы АПФ. При необходимости проведения гемодиализа необходимо использовать другой тип мембран, либо перевести пациента на прием подходящего препарата из другого класса антигипертензивных агентов.

Гипогликемия

У пациентов с сахарным диабетом, получающих антидиабетические пероральные препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ необходимо тщательно контролировать уровень сахара в крови.

Кашель

Во время лечения ингибиторами АПФ может возникнуть устойчивый, сухой, непродуктивный кашель, который проходит после прекращения терапии. Следует рассматривать это как часть дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическая операция и анестезия

У пациентов, принимающих гипотензивные препараты, после обширных хирургических операций во время общей анестезии, эналаприл может блокировать образование ангиотензина II, вторичное к компенсаторному высвобождению ренина. Если врач предполагает данный механизм артериальной гипотензии, лечение может быть направлено на увеличение объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Повышение уровня калия в плазме крови наблюдалось у некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая эналаприл. Факторы риска для развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, гипоальдостеронизм, ухудшение функции почек, возраст (>70 лет), сахарный диабет, промежуточные события, в частности, обезвоживание, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренона, триамтерен или амилорид), калиевых добавок и калий-содержащих заменителей соли, а также прием других препаратов, увеличивающих уровень калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол). Использование калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли или калийсберегающих диуретиков может привести к значительному увеличению уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Гиперкалиемия может обусловить возникновение серьезной, иногда фатальной аритмии. Если одновременное использование эналаприла с любым из вышеупомянутых

агентов, будет сочтено целесообразным, то их следует применять с осторожностью, и чаще контролировать уровень калия в плазме крови.

Литий

Комбинированное использование лития и эналаприла не рекомендуется.

Этнические различия

Как и другие ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, эналаприл менее эффективен в снижении артериального давления у темнокожих людей, чем у остальных, возможно, из-за более высокой распространенности статуса низкого ренина.

Информация о вспомогательных веществах

Энап[®] содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью Lapp-лактазы или нарушением всасывания глюкозы/галактозы не должны принимать этот препарат.

Применение при беременности и период лактации

Во время беременности не следует начинать прием ингибиторов АПФ. До тех пор, пока лечение ингибиторами АПФ является необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на прием альтернативных антигипертензивных препаратов, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. При диагностировании беременности, лечение ингибиторами АПФ необходимо прекратить незамедлительно, и, если это целесообразно, начать альтернативное лечение. Прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности, как известно, вызывают у человека фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка оксификации черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Возможно развитие олигогидрамниона у матери, предположительно в результате сниженной функции почек у плода, и обусловленных этим контрактур конечностей, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких.

Если ингибиторы АПФ принимались во втором триместре беременности, рекомендуется провести УЗИ почек и черепа. Младенцы, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно обследоваться на предмет гипотензии.

Эналаприл не рекомендуется для применения в период лактации.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

При управлении автотранспортом или другими механизмами, следует учитывать вероятность возникновения головокружения и утомления.

Передозировка

Симптомы: выраженная артериальная гипотензия, начинающаяся приблизительно через 6 ч после приема препарата. Симптомы, связанные с передозировкой, включают циркуляторный шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: внутривенное вливание физиологического раствора. По возможности, также можно рассмотреть лечение инфузией ангиотензина II и/или внутривенным введением катехоламинов. Необходимо принять меры для предотвращения всасывания препарата (например, индукция рвоты, промывание желудка, введение абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (скорость выведения эналаприлата - 62 мл/мин).

При *резистентной к лечению брадикардии* показана кардиостимулирующая терапия. Основные показатели состояния организма, концентрации электролитов и креатинина в плазме крови следует контролировать постоянно.

Форма выпуска

Таблетки, 10 мг, 20 мг

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги. По 2 блистера помещают вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в защищенном от влаги месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929

Телефакс: +99871 150 1044