



## ТИББИЁТДА ҚўЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙўРИҚНОМА ЭНАП®-НЛ 20

**Препаратнинг савдо номи:** Энап®-НЛ 20

**Таъсир этувчи моддалар (ХПН):** эналаприл малеати/гидрохлоротиазид

**Дори шакли:** таблеткалар

**Таркиби:**

1 таблетка куйидагиларни сақлайди:

*фаол моддалар:* 20 мг эналаприл малеати ва 12,5 мг гидрохлоротиазид;

*ёрдамчи моддалар:* натрий гидроген карбонати, лактоза моногидрати, маккажўхори крахмали, прежелатинланган крахмал, тальк, магний стеарати.

**Таърифи:** бир томонида рискали ва четлари қия, оқ рангли думалоқ, ясси таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** Ренин-ангиотензин тизимида таъсир кўрсатувчи препаратлар. Диуретиклар билан мажмуада ААФ ингибиторлари.

**АТХ коди:** C09BA02

### Фармакологик хусусиятлари

Энап®-НЛ 20 препарати ўзи билан ААФ ингибитори (эналаприл) ва диуретикнинг (гидрохлоротиазид) мажмуасини ифода этади.

Энап®-НЛ 20 препарати антигипертензив ва диуретик таъсирни таъминлайди. Артериал гипертензияни даволашда эналаприл ва гидрохлоротиазид монотерапия сифатида ҳам, мажмуаланган даволаш таркибида ҳам қўлланилиши мумкин. Шу ўринда препаратдаги битта компонентнинг антигипертензив таъсирини бошқа компонентнинг шу каби таъсири тўлдиради, терапевтик самараси 24 соат давомида сақланиб туради.

### Фармакодинамикаси

Энап®-НЛ 20 препарати ўзи билан ААФ ингибитори (эналаприл) ва диуретикнинг (гидрохлоротиазид) мажмуасини ифода этади.

Энап®-НЛ 20 препарати антигипертензив ва диуретик таъсирни таъминлайди. Артериал гипертензияни даволашда эналаприл ва гидрохлоротиазид монотерапия сифатида ҳам, мажмуаланган даволаш таркибида ҳам қўлланилиши мумкин. Шу ўринда препаратдаги битта компонентнинг антигипертензив таъсирини бошқа компонентнинг шу каби таъсири тўлдиради, терапевтик самараси 24 соат давомида сақланиб туради.

### Таъсир этиш механизми

#### Эналаприл

Эналаприл иккита аминокислоталар – L-аланин ва L-пролин ҳосиласи ҳисобланади. Ичга қабул қилингандан кейин эналаприл тез сўрилади ва эналаприлатга гидролизланади, у эса сульфгидрил гуруҳига эга бўлмаган юқори ўзига хос ва узок таъсир кўрсатувчи ААФ ингибитори ҳисобланади.

ААФ (пептидил-дипептидаза А) ангиотензин I ни прессорли пептид ангиотензин II га айланишини катализлайди. Сўрилгандан кейин эналаприл ААФни ингибирлайдиган эналаприлатгача гидролизланади. ААФ нинг ингибиция қилиниши қон плазмасида ангиотензин II концентрациясининг пасайишига олиб келади, бу эса қон плазмасидаги ренин фаоллигини ошишини (ренин озод этилишига жавобан салбий қайтувчи алоқани бартараф этиши натижасида) ва альдостерон секрециясининг камайишини келтириб чиқаради.

ААФ кининаза II ферментига ўхшаш, шунинг учун эналаприл шунингдек, яққол вазодилатацияловчи таъсирга эга бўлган пептид- брадикининнинг парчаланишини тўсиши



мумкин. Эналаприлнинг терапевтик таъсирида ушбу самаранинг қиймати аниқлаштиришни талаб қилади.

Эналаприл АБ ни пасайтирадиган асосий механизм- бу АБ ни бошқаришда муҳим роль ўйнайдиган РААТ фаоллигини бостириш эканлигига қарамасдан, ҳатто артериал гипертензияси бўлган ва қон плазмасидаги ренин фаоллиги пасайган пациентларда ҳам эналаприл антигипертензив таъсирини намоён этади.

#### Гидрохлоротиазид + эналаприл

Гидрохлоротиазид қон плазмасидаги ренин фаоллигини оширувчи диуретик ва гипотензив восита ҳисобланади. Ҳатто артериал гипертензияси ва қон плазмасида ренин фаоллиги паст бўлган пациентларда эналаприл антигипертензив таъсирга эга бўлса ҳам, унинг гидрохлоротиазид билан бирга қўлланилиши АБ нинг янада яққол пасайишига олиб келади.

#### Фармакодинамик самаралари

##### Эналаприл

Артериал гипертензияси бўлган пациентларда эналаприлни қўллаш "турган ҳолатда" ҳам, "ётган ҳолатда" ҳам юрак қисқаришлари сонини (ЮҚС) аҳамиятли оширмасдан, АБ ни пасайтиришга олиб келади.

Симптоматик постурал гипотензия тез-тез ривожланмайди. Айрим пациентларда АБ ни оптимал пасайтиришга эришиш бир неча ҳафталик даволашни талаб қилиши мумкин. Эналаприл билан даволашни тўхтатиш АБ ни кескин кўтариб юбормайди.

ААФ фаоллигининг самарали ингибиция қилиниши одатда, эналаприл дозаси ичга бир марта қабул қилинганидан кейин 2-4 соатларда ривожланади. Препарат қабул қилингандан кейин антигипертензив таъсири 1 соат давомида ривожланади, АБ нинг максимал пасайиши 4-6 соатдан кейин кузатилади. Таъсир кўрсатишининг давомийлиги дозасига боғлиқ. Бироқ, тавсия этилган дозаларни қўллашда антигипертензив таъсири ва гемодинамик самаралари 24 соат давомида сақланиб туради.

Гемодинамиканинг клиник тадқиқотларида эссенциал гипертензияси бўлган пациентларда АБ нинг пасайиши умумий периферик қон-томирли қаршилиқнинг (УПҚТҚ) пасайиши, юрак отиб чиқаришининг бировз ошиши ва ЮҚС да ўзгаришларсиз ёки аҳамиятсиз ўзгаришлар билан кузатилган. Эналаприл қабул қилингандан кейин буйракда қон оқимининг ошиши кузатилган. Шу ўринда калавали фильтрациясининг тезлиги (КФТ) ўзгармаган. Бироқ, калавали фильтрациясининг тезлиги дастлаб пасайган пациентларда одатда унинг тезлиги ошган.

Эналаприл билан гипотензив терапия чап қоринча гипертрофиясининг аҳамиятли регрессиясига ва унинг систолик функциясини сақлаб қолишга олиб келади.

Эналаприл билан даволаш қон плазмасида липопротеинлар фракциясининг нисбатига ижобий таъсири ва умумий холестериннинг зардобли концентрациясига ижобий таъсири ёки унинг йўқлиги билан кузатилади.

##### Гидрохлоротиазид

Тиазид диуретикларнинг (тиазидларнинг) таъсир механизми тўлиқ ўрганилмаган. Тиазидлар буйрак каналчаларининг бошида натрий ва хлорнинг ионларини қайта сўрилишини блоклайди. Шундай қилиб, улар натрий ва хлорнинг экскрециясини ва, натижада, организмдан сувнинг чиқарилишини оширади.

Гидрохлоротиазиднинг сийдик ҳайдовчи таъсири натижасида айланувчи қоннинг ҳажми (АҚХ) пасаяди, бунинг оқибатида ренин фаоллиги ва қон плазмасида альдостероннинг миқдори ортади. Бу буйраклар томонидан калий ионлари экскрециясининг ошишига ва қонда калий миқдорининг пасайишига (гипокалиемияга) олиб келади. Гидрохлоротиазид, шунингдек, буйраклар томонидан магний ионларининг экскрециясини оширади ва кальций ионларининг экскрециясини пасайтиради. Тиазид диуретиклар буйраклар билан сийдик кислотасининг экскрециясини пасайтиради ва унинг қон плазмасидаги концентрациясини оширади. Тиазид диуретиклар, шунингдек, биокарбонат ионларини



чиқарилишини кучайтириш йўли билан карбоангидразанинг фаоллигини пасайтиради. Аммо бу таъсир одатда кучсиз намоён бўлади ва сийдикнинг рН га таъсир қилмайди.

Максимал даволаш дозаларида барча тиазид диуретикларнинг диуретик/натрийуретрик самаралари тахминан бир хил. Натрийурез ва диурез 2 соат давомида бошланади ва ўзининг максимумига тахминан 4 соат ўтиб эришади. Гидрохлоротиазиднинг диуретик таъсирини давомийлиги 6 соатдан 12 соатгача ташкил қилади.

Гидрохлоротиазид антигипертензив таъсирга эга. Меъёрдаги АБ га тиазид диуретиклар таъсир кўрсатмайди.

#### *Гидрохлоротиазид + эналаприл*

Клиник тадқиқотларда эналаприл ва гидрохлоротиазид мажмуасининг қўлланилиши препаратларнинг ҳар бири билан алоҳида монотерапияга нисбатан АБни янада яққолроқ пасайтиришга олиб келиши ва Энап®-НЛ 20 препаратининг антигипертензив таъсирини камида 24 соат давомида сақлаб қолиш имконини бериши кўрсатилган.

Эналаприл гидрохлоротиазидни қўллашдан келиб чиқадиган калий ионлари йўқотилишини камайтиради. Эналаприл ва гидрохлоротиазид ўхшаш дозалаш режимига эга - суткада бир марта қабул қилиш, шунинг учун Энап®-НЛ 20 препарати ўзи билан эналаприл ва гидрохлоротиазидни мажмуали қўллаш учун қулай дори шаклини ифода этади.

#### **Фармакокинетикаси**

##### *Эналаприл*

Ичга қабул қилингандан кейин эналаприл МИЙ да тез сўрилади. Эналаприлнинг  $C_{max}$  ига ичга қабул қилингандан кейин 1 соат давомида эришилади. Ичга қабул қилинганда эналаприлнинг сўрилиш даражаси тахминан 60% ни ташкил қилади.

Сўрилгандан кейин эналаприл ААФ нинг кучли ингибитори бўлган эналаприлатнинг фаол метаболитини ҳосил қилиб, тез гидролизланади. Эналаприлатнинг  $C_{max}$ и эналаприл дозаси ичга қабул қилингандан кейин 3-4 соатдан сўнг кузатилади. Эналаприлнинг чиқарилиши асосан буйраклар томонидан амалга оширилади. Сийдикда аниқланадиган асосий метаболитлар яқин 40% дозани ташкил этувчи эналаприлат ва ўзгармас эналаприл ҳисобланади. Эналаприлатгача гидролизланишдан ташқари эналаприл метаболизмининг бошқа аҳамиятли йўллари ҳақида маълумотлар йўқ. Қон плазмасида эналаприлат концентрациясининг эгри чизиғи узок якуний фазага эга, эҳтимол, унинг ААФ билан боғланишидан келиб чиққан. Буйраклар функцияси нормал бўлган соғлом кўнгиллиларда эналаприлатнинг мувозанатли концентрациясига эналаприлни қабул қилиш бошланган куннинг 4 кунига бориб эришилади. Препарат ичга бир курс қўлланилганда  $T_{1/2}$  11 соатни ташкил қилади. Овқат қабул қилиниши эналаприлнинг сўрилишига таъсир кўрсатмайди. Эналаприл сўрилишининг ва гидролизининг давомийлиги турли тавсия этилган дозалар учун ўхшаш.

##### *Гидрохлоротиазид*

##### Сўрилиши ва тақсимланиши

Гидрохлоротиазид МИЙ дан тўлиқ эмас, лекин етарлича тез сўрилади. 100 мг дозада гидрохлоротиазид ичга қабул қилингандан кейин қон плазмасида унинг максимал концентрациясига ( $C_{max}$ ) 1,5-2,5 соат ўтиб эришилади. Диуретик фаоллик максимумида (ичга қабул қилингандан кейин тахминан 4 соат ўтиб) қон плазмасида гидрохлоротиазиднинг концентрацияси 2 мкг/мл.ни ташкил қилади. Қон плазмаси оксиллари билан боғланиши 40% ни ташкил қилади.

Гидрохлоротиазид йўлдош тўсиғи орқали кириб боради ва кўкрак сутига чиқарилади, гематоэнцефалик тўсиқ орқали кириб бормайди.

##### Метаболизми ва элиминацияси

Гидрохлоротиазид одам организмда метаболизацияга учрамайди.

Бирламчи чиқарилиш йўли - буйраклар орқали ўзгармас кўринишда (филтрация ва секреция). Қабул қилинган дозанинг тахминан 61% и 24 соат давомида чиқарилади.

Буйраклар функцияси меъёردа бўлган пациентларда ярим чиқарилиш даври ( $T_{1/2}$ ) 5,6 соатдан 14,8 соатгача (ўртача 6,4 соатни) бўлади.

#### Пациентларнинг алоҳида гуруҳларида фармакокинетикаси

Ўртача даражадаги буйраклар етишмовчилиги бўлган пациентларда гидрохлоротиазиднинг  $T_{1/2}$  ўртача 11,5 соатни, креатинин клиренси (КК) 30 мл/мин.дан паст бўлган пациентларда эса - 20,7 соатни ташкил қилади.

#### Гидрохлоротиазид + эналаприл мажмуаси

Гидрохлоротиазид + эналаприл мажмуасини мунтазам равишда қабул қилиш препаратдаги ҳар бир компонентнинг биокираолишлигига таъсир кўрсатмайди ёки аҳамиятсиз таъсир кўрсатади.

#### **Қўлланилиши**

Препарат мажмуавий даволаш тавсия этилган катта пациентларда артериал гипертензияни даволаш учун мўлжалланган.

#### **Қўллаш усули ва дозалари**

Ичга қабул қилиш учун таблеткалар.

#### Дозалаш тартиби

Тавсия этилган дозаси суткада 1 марта 1 та таблеткани ташкил этади.

Зарурат бўлганида дозаси суткалик максимал дозагача оширилиши мумкин - суткада 1 марта 2 та таблетка.

Агар Энап®-НЛ 20 мажмуаланган препаратнинг таркибидаги таъсир этувчи моддалардан бирининг дозасини ўзгартириш талаб этилса (масалан, қайта диагностика қилинган касаллик, пациентнинг ҳолатини ўзгариши ёки дориларнинг ўзаро таъсири), алоҳида компонентлар дозаларини индивидуал танлаш зарур бўлади.

#### Диуретиклар билан аввалги даволаш

Энап®-НЛ 20 препарати биринчи бор қабул қилинганда симптоматик артериал гипотензия ривожланиши мумкин. Бундай самара диуретиклар билан аввалги даволаш натижасида вужудга келган сув-электролит мувозанатининг бузилиши бўлган пациентларда кўпроқ эҳтимолли. Диуретикларни қабул қилишни Энап®-НЛ 20 препарати билан даволашни бошлашдан 2-3 кун олдин тўхтатиш лозим.

#### Пациентларнинг махсус гуруҳлари

##### Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда тиазидлар етарлича самара бермайдиган диуретиклар бўлиши мумкин, креатинин клиренси (КК) 30 мл/мин ва ундан камига пасайишида эса (яъни, ўртача ёки оғир даражадаги буйрак етишмовчилигида) самарасиз ҳисобланади.

КК >30 мл/мин, лекин <80 мл/мин бўлган пациентларда Энап®-НЛ 20 препарати фақат препаратдаги ҳар бир компонентнинг дозаси олдиндан танлангандан кейин қўлланилиши керак.

Буйрак етишмовчилигида (КК >30 мл/мин, лекин <80 мл/мин) эналаприл монотерапияда қўлланилганида, унинг тавсия этилган бошланғич дозаси 5 мг дан 10 мг гачани ташкил этади.

##### Кекса ёшдаги пациентлар

Эналаприл ва гидрохлоротиазид бир вақтда қўлланилишининг самарадорлигини ва хавфсизлигини ўрганиш бўйича клиник тадқиқотлар чоғида олинган натижалар артериал гипертензияси бўлган кекса ёшдаги пациентларда (65 ёшдан катта) ва ёшроқ пациентларда ўхшаш бўлган. Кекса ёшдаги пациентлар учун Энап®-НЛ 20 препаратининг бошланғич дозасини танлаш талаб этилмайди.



## Ножўя таъсирлари

### Хавфсизлик профили тавсифи

Энап®-НЛ 20 препарати, одатда, яхши кўтара олинади. Клиник тадқиқотларда ножўя самаралари, одатда, енгил, ўтиб кетувчи бўлиб, даволашни тўхтатишни талаб қилмаган.

### Ножўя реакцияларнинг жадвалдаги таърифи

Учрашиш тез-тезлиги куйидаги тарзда белгиланган: жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ), тез-тез ( $\geq 1/100$  дан  $< 1/10$  гача), тез-тез эмас ( $\geq 1/1000$  дан  $< 1/100$  гача), кам ҳолларда ( $\geq 1/10000$  дан  $< 1/1000$  гача), жуда кам ҳолларда ( $< 1/10000$ ), тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлардан келиб чиқиб пайдо бўлиш тез-тезлигини аниқлаб бўлмайди). Ножўя реакциялар тизим-аъзо синфига (ТАС) асосан тартибга мувофиқ гуруҳлаштирилган.

| Тизимли-<br>орган<br>синфи                                                                                    | Ножўя реакция                                                                                                  | Гидрохлоро-<br>тиазид +<br>Эналаприл | Гидрохлоро-<br>тиазид   | Эналаприл               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Хатарли,<br>хатарсиз ва<br>аниқлаштир<br>илмаган<br>янги<br>ўсмалар<br>(жумладан,<br>кисталар ва<br>полиплар) | Номеланомали тери<br>саратони (базал<br>хужайрали карцинома<br>(БХК) ва ясси хужайрали<br>карцинома (ЯХК))**** | -                                    | Тез-тезлиги<br>номаълум | -                       |
| Қон ва<br>лимфатик<br>tizim<br>томонидан<br>бузилишлар                                                        | Агранулоцитоз                                                                                                  | Кам ҳолларда                         | Тез-тезлиги<br>номаълум | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Камқонлик (апластик,<br>гемолитик)                                                                             | Тез-тез эмас                         | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез эмас            |
|                                                                                                               | Аутоиммун касалликлар                                                                                          | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Лейкопения                                                                                                     | Кам ҳолларда                         | Кам ҳолларда            | -                       |
|                                                                                                               | Лимфаденопатия                                                                                                 | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Нейтропения                                                                                                    | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Панцитопения                                                                                                   | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Гематокритнинг<br>пасайиши                                                                                     | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Гемоглобиннинг<br>пасайиши                                                                                     | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Тромбоцитопения                                                                                                | Кам ҳолларда                         | Тез-тезлиги<br>номаълум | Кам<br>ҳолларда         |
|                                                                                                               | Иликда қон ҳосил<br>бўлишнинг бостирилиши                                                                      | Кам ҳолларда                         | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
| Иммун<br>tizimi<br>томонидан<br>бузилишлар                                                                    | Шокга қадар<br>анафилактик реакциялар                                                                          | Тез-тезлиги<br>номаълум              | Тез-тезлиги<br>номаълум | -                       |
| Эндокрин<br>бузилишлар                                                                                        | Антидиуретик<br>гормоннинг ноадекват<br>секрецияси синдроми                                                    | Тез-тезлиги<br>номаълум              | -                       | Тез-тезлиги<br>номаълум |
| Метаболизм                                                                                                    | Гипергликемия                                                                                                  | Кам ҳолларда                         | Кам ҳолларда            | -                       |



|                                           |                                                                                |                         |                         |                         |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| нинг ва<br>овқатланиш<br>нинг<br>бузилиши | Қандли диабет бўлган<br>пациентларда<br>гипергликемия ва<br>глюкозурия         | Кам ҳолларда            | Тез-тезлиги<br>номаълум | -                       |
|                                           | Гиперкалиемиа                                                                  | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез                 |
|                                           | Гиперкальциемиа                                                                | Жуда кам<br>ҳолларда    | Жуда кам<br>ҳолларда    | -                       |
|                                           | Гиперурикемиа                                                                  | Тез-тез                 | Тез-тез                 | -                       |
|                                           | Гипогликемиа                                                                   | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас            |
|                                           | Гипокалиемиа                                                                   | Тез-тез                 | Тез-тез                 | -                       |
|                                           | Гипомагниемиа                                                                  | Тез-тез эмас            | Тез-тез эмас            | -                       |
|                                           | Гипонатриемиа                                                                  | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез эмас            |
|                                           | Гипохлоремик алкалоз                                                           | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | -                       |
|                                           | Латент кечувчи қандли<br>диабетнинг<br>манифестацияси                          | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | -                       |
|                                           | Подаграни кучайиши*                                                            | Кам ҳолларда            | Тез-тез эмас            | -                       |
|                                           | Глюкозага<br>толерантликни пасайиши                                            | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | -                       |
|                                           | Қон плазмасида<br>холестерин ва<br>триглицеридлар<br>концентрациясини<br>ошиши | Тез-тез                 | Тез-тез                 | -                       |
|                                           |                                                                                |                         |                         |                         |
| Рухий<br>бузилишлар                       | Уйқусизлик                                                                     | Тез-тез эмас            | Тез-тез эмас            | Тез-тез эмас            |
|                                           | Депрессия                                                                      | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез                 |
|                                           | Уйқунинг бузилиши                                                              | Кам ҳолларда            | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                           | Ноодатий тушлар                                                                | Кам ҳолларда            | -                       | Кам<br>ҳолларда         |
|                                           | Юқори асабийлик                                                                | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас            |
|                                           | Либидони пасайиши*                                                             | Тез-тез эмас            | Тез-тез эмас            | -                       |
| Нерв тизими<br>томонидан<br>бузилишлар    | Вертиго                                                                        | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас            |
|                                           | Бош оғриғи                                                                     | Тез-тез                 | Тез-тез                 | Тез-тез                 |
|                                           | Бош айланиши                                                                   | Жуда тез-тез            | Тез-тез эмас            | Жуда тез-тез            |
|                                           | Таъм ўзгариши                                                                  | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез                 |
|                                           | Ҳушдан кетиш                                                                   | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум |
|                                           | Парезлар (гипокалиемиа<br>натijasида)                                          | Кам ҳолларда            | Кам ҳолларда            | -                       |
|                                           | Парестезия                                                                     | Тез-тез эмас            | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез эмас            |
|                                           | Уйқучанлик                                                                     | Тез-тез эмас            | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез эмас            |
|                                           | Онгнинг чалкашлиғи                                                             | Тез-тез эмас            | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез эмас            |
| Кўриш<br>аъзолари<br>томонидан            | Ксантопсия/ўтиб<br>кетадиган кўриш<br>қобилиятини бузилиши                     | Жуда тез-тез            | Тез-тез эмас            | -                       |

|                                                                                                    |                                                                                                                                             |                         |                         |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| бузилишлар                                                                                         | Кўришнинг ноаниқлиги;<br>Ўткир миопия                                                                                                       | Жуда тез-тез            | Тез-тез эмас            | Жуда тез-тез    |
|                                                                                                    |                                                                                                                                             | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | -               |
|                                                                                                    | Иккиламчи ёпиқ<br>бурчакли глаукоманинг<br>ўткир хуружи                                                                                     | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | -               |
|                                                                                                    | Хориоидал отиб<br>чиқариш                                                                                                                   | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тезлиги<br>номаълум | -               |
| Эшитиш ва<br>лабиринт<br>органлари<br>томонидан<br>бузилишлар                                      | Қулоқдаги шовқин                                                                                                                            | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
| Юрак<br>томонидан<br>бузилишлар                                                                    | Кўкракдаги оғриқ                                                                                                                            | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез         |
|                                                                                                    | Брадикардия                                                                                                                                 | Тез-тез                 | Тез-тезлиги<br>номаълум | -               |
|                                                                                                    | Миокард инфаркти**,<br>юқори хавф гурухига<br>кирувчи пациентларда<br>яққол артериал<br>гипотензияга нисбатан<br>иккиламчи бўлиши<br>мумкин | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Ритмнинг бузилиши                                                                                                                           | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез         |
|                                                                                                    | Юрак уришини ҳис этиш                                                                                                                       | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Стенокардия                                                                                                                                 | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез         |
|                                                                                                    | Тахикардия                                                                                                                                  | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез         |
|                                                                                                    |                                                                                                                                             |                         |                         |                 |
| Қон<br>томирлар<br>томонидан<br>бузилишлар                                                         | Инсулт**, юқори хавф<br>гурухига кирувчи<br>пациентларда яққол<br>артериал гипотензияга<br>нисбатан иккиламчи<br>бўлиши мумкин              | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Ортостатик гипотензия                                                                                                                       | Тез-тез                 | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Юз терисига қон<br>"қуйилиши" ҳисси                                                                                                         | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Рейно синдроми                                                                                                                              | Кам ҳолларда            | -                       | Кам<br>ҳолларда |
|                                                                                                    | АБнинг пасайиши                                                                                                                             | Тез-тез                 | -                       | Тез-тез         |
| Нафас олиш<br>тизими,<br>кўкрак<br>кафаси<br>аззолари ва<br>средостения<br>томонидан<br>бузилишлар | Аллергик<br>альвеолит/эозинофилли<br>пневмония                                                                                              | Кам ҳолларда            | -                       | Кам<br>ҳолларда |
|                                                                                                    | Томоқдаги оғриқ                                                                                                                             | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Бронхоспазм/бронхиал<br>астма                                                                                                               | Тез-тез эмас            | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                                                                                    | Интерстициал<br>пневмония                                                                                                                   | Кам ҳолларда            | Тез-тезлиги<br>номаълум | -               |
|                                                                                                    | Ўпкалардаги<br>инфилтратлар                                                                                                                 | Кам ҳолларда            | -                       | Кам<br>ҳолларда |
|                                                                                                    | Йўтал                                                                                                                                       | Жуда тез-тез            | -                       | Жуда тез-тез    |



|                                                      |                                                                                        |                      |                      |                   |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
|                                                      | Нафас сиқиши                                                                           | Тез-тез              | -                    | Тез-тез           |
|                                                      | Хирриллаш                                                                              | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Респираторли дистресс-синдром (жумладан, пневмонит ва ўпкаларнинг нокардиогенли шиши)  | Кам ҳолларда         | Тез-тез эмас         | -                 |
|                                                      | Ринит                                                                                  | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Ринорея                                                                                | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Acute respiratory distress syndrome (ARDS)                                             | -                    | Жуда тез-тез         | -                 |
|                                                      | Анорексия                                                                              | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас      |
| Меъда-ичак бузилишлари                               | Қорин соҳасидаги оғриқ                                                                 | Тез-тез              | Тез-тез              | Тез-тез           |
|                                                      | Глоссит                                                                                | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Диарея                                                                                 | Тез-тез              | Тез-тез эмас         | Тез-тез           |
|                                                      | Диспепсия                                                                              | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Қабзият                                                                                | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Ичакнинг интестинал шиши                                                               | Жуда кам ҳолларда    | -                    | Жуда кам ҳолларда |
|                                                      | Ичак тутилиши                                                                          | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Метеоризм*                                                                             | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | -                 |
|                                                      | Панкреатит                                                                             | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Пептик яра                                                                             | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Меъда қўзғалиши                                                                        | Кам ҳолларда         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Қусиш                                                                                  | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Сиаладенит                                                                             | Кам ҳолларда         | Тез-тез эмас         | -                 |
|                                                      | Оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасининг қуруқлиги                                              | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Стоматит/афтоз яралар                                                                  | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Кўнгил айланиши                                                                        | Жуда тез-тез         | Тез-тез эмас         | Жуда тез-тез      |
| Жигар ва сафро чикарувчи йўллар томонидан бузилишлар | Гепатит (гепатоцеллюляр ёки холестатик)                                                | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Жигар некрози (эҳтимол, ўлим якуни билан)                                              | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Жигар етишмовчилиги                                                                    | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Холестаз (жумладан, сариқ касаллиги)                                                   | Кам ҳолларда         | Тез-тез эмас         | Кам ҳолларда      |
|                                                      | Холецистит (айниқса анамнезда сафрода тоши билан боғлиқ касаллиги бўлган пациентларда) | Кам ҳолларда         | Кам ҳолларда         | -                 |
| Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар    | Алопеция                                                                               | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Тери қичишиши                                                                          | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тез эмас      |
|                                                      | Тери тошмаси (экзантема)                                                               | Тез-тез              | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тез           |

|                                                            |                                                                                                                                               |                      |                      |              |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
|                                                            | Эшакеми                                                                                                                                       | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас |
|                                                            | Мультишаклли эритема                                                                                                                          | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда |
|                                                            | Некротизловчи ангиит (васкулит ва тери васкулити)                                                                                             | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум | -            |
|                                                            | Пемфигус                                                                                                                                      | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда |
|                                                            | Тер ажралишини ошиши                                                                                                                          | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас |
|                                                            | Пурпура                                                                                                                                       | Кам ҳолларда         | Кам ҳолларда         | -            |
|                                                            | Ўта юқори сезувчанлик реакцияси/ангионевротик шиш, жумдалан, юз, оёқ-қўллар, лаб, тил, товуш бурмалари ва/ёки ҳикилдоқнинг ангионевротик шиши | Тез-тез              | -                    | Тез-тез      |
|                                                            | Стивенс-Джонсон синдроми                                                                                                                      | Кам ҳолларда         | Тез-тезлиги номаълум | Кам ҳолларда |
|                                                            | Тизимли қизил югурик, кечишининг зўрайиши                                                                                                     | Кам ҳолларда         | Кам ҳолларда         | -            |
|                                                            | Токсик эпидермал некролиз                                                                                                                     | Кам ҳолларда         | Тез-тез эмас         | Кам ҳолларда |
|                                                            | Фотосезувчанлик                                                                                                                               | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум | -            |
|                                                            | Эксфолиатив дерматит                                                                                                                          | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда |
|                                                            | Эритродермия                                                                                                                                  | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда |
| Суяк-мушак тизими ва уловчи тўқималар томонидан бузилишлар | Артралгия**                                                                                                                                   | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | -            |
|                                                            | Мушак ҳолсизлиги (одатда юқори дозалар қўлланилганда)                                                                                         | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум | -            |
|                                                            | Мушак тиришишлари***                                                                                                                          | Тез-тез              | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас |
| Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар   | Интерстициал нефрит                                                                                                                           | Кам ҳолларда         | Кам ҳолларда         | -            |
|                                                            | Буйрак функциясининг бузилиши                                                                                                                 | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас |
|                                                            | Олигурия                                                                                                                                      | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда |
|                                                            | Буйрак етишмовчилиги                                                                                                                          | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас |
|                                                            | Протеинурия                                                                                                                                   | Тез-тез эмас         | -                    | Тез-тез эмас |
| Репродуктив тизим ва сут безлари томонидан бузилишлар      | Гинекомастия                                                                                                                                  | Кам ҳолларда         | -                    | Кам ҳолларда |
|                                                            | Эректил дисфункция/импотенция                                                                                                                 | Тез-тез эмас         | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тез эмас |
| Юбориш жойида умумий бузилишлар                            | Астения                                                                                                                                       | Жуда тез-тез         | -                    | Жуда тез-тез |
|                                                            | Ташналик (одатда юқори дозалар қўлланилганда)                                                                                                 | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум | -            |
|                                                            | Безгак                                                                                                                                        | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас         | Тез-тез эмас |



| ва<br>реакциялар                          | Юқори толиқишлик                                                   | Тез-тез      | Тез-тезлиги<br>номаълум | Тез-тез         |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|-----------------|
|                                           | Ноқулайлик ҳисси                                                   | Тез-тез эмас | -                       | Тез-тез эмас    |
| Лаборат ва<br>инструментал<br>маълумотлар | Қон плазмасида "жигар"<br>трансминазаларининг<br>фаоллигини ошиши; | Кам ҳолларда | -                       | Кам<br>ҳолларда |
|                                           | Қон зардобидида<br>билирубин<br>концентрациясини<br>ошиши          | Кам ҳолларда | -                       | Кам<br>ҳолларда |
|                                           | Қон плазмасида<br>мочевина<br>концентрациясини<br>ошиши            | Тез-тез эмас | -                       | Тез-тез эмас    |
|                                           | Зардобли креатинин<br>концентрациясининг<br>ошиши                  | Тез-тез      | -                       | Тез-тез         |

\*Фақат 12,5 мг ва 25 мг дозаларда гидрохлоротиазид қўлланилганида кузатилган.

\*\*Учрашиш ҳолатларининг тез-тезлиги плацебо ёки бошқа қиёслаш препарати қабул қилинганда клиник тадқиқотларда учраган тез-тезлиги билан таққосланувчи бўлган.

\*\*\*Тез-тез мушак тиришишлари 12,5 мг ва 25 мг дозаларда гидрохлоротиазид қўлланилганда кузатилган, тез-тез бўлмаган тиришишлар 6 мг дозада гидрохлоротиазид қўлланилганида кузатилган.

\*\*\*\*Эпидемиологик тадқиқотларнинг мавжуд бўлган маълумотлари асосида гидрохлоротиазид ва номеланомали тери саратони (БХС ва ЯХК) ўртасида кумулятив дозага боғлиқ алоқа кузатилган. Энг катта тадқиқот аҳолининг назорат гуруҳларида тегишли равишда 1430833 ва 172462 кишига мувофиқ бўлган 71533 та БХС ҳолатларини ва 8629 та ЯХК ҳолатларини ўз ичига олган. Гидрохлоротиазиднинг юқори кумулятив қўлланилиши ( $\geq 50000$  мг) БХС учун 1,29 га (95% ДИ: 1,23-1,35) ва ЯХК учун 3,98 га (95% ИО: 3,68-4,31) тенг бўлган тўғрилланган шанслар нисбатига (ШН) боғлиқ бўлган. "Доза-жавоб" кумулятив ўзаро алоқа БХС учун ҳам, ЯХК учун ҳам кузатилган. Бошқа тадқиқотда лаб саратонининг ривожланиши (ЯХК) ва гидрохлоротиазиднинг таъсири ўртасидаги алоқа баҳоланган: лаб саратони ривожланишининг 633 та ҳолатлари аҳолининг назорат гуруҳидаги 63067 та киши билан қиёсланган. "Доза-жавоб" кумулятив ўзаро боғлиқлиги одатий қўллаш учун тўғрилланган 2,1 ШН ни (95% ИО: 1,7-2,6), жадал қўллаш учун 3,9 ШН гача (95% ИО: 3,0-4,9) ошганлигини ва энг юқори кумулятив доза учун 7,7 ШН (95% ИО: 5,7-10,5) эканлигини ҳисобга олган ҳолда намойиш этилган.

Симптом мажмуаси ҳақида хабар берилган: у қуйидаги симптомларнинг барчасини ёки айримларини ўз ичига олиши мумкин: безгак, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, антинуклеар антитаначаларга ижобий жавоб, эритроцитлар чўкиш тезлигини ошиши (ЭЧТ), эозинофилия ва лейкоцитоз; Шунингдек, тери тошмаси, фотосенсибилизация ва бошқа тери реакциялари пайдо бўлиши мумкин.

#### Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Эналаприл ва/ёки гидрохлоротиазидга ҳамда ёрдамчи моддаларнинг ҳар қандайига нисбатан ўта юқори сезувчанлик.
- Сульфонамиднинг бошқа ҳосилаларига ўта юқори сезувчанлик.
- Кам учрайдиган ирсий галактозани кўтара олмаслик, лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоза мальабсорбцияси.

- Анамнезда ангиотензинга айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторларини қабул қилиш билан боғлиқ ангионевротик шиш ҳамда ирсий ёки идиопатик ангионевротик шиш.
- Оғир даражадаги жигар функциясининг бузилиши (Чайлд-Пью шкаласи бўйича >9 балл).
- Оғир даражадаги буйрак функциясини бузилиши (КК <30 мл/мин).
- Анурия.
- Рефрактерли гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Қандли диабет ва/ёки буйраклар функциясининг мўътадил ёки оғир бузилишлари бўлган пациентларда (КФТ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> тана юзаси майдони) алискирен ва таркибида алискирен бўлган препаратлар билан бир вақтда қўлланилиши.
- Диабетик нефропатияси бўлган пациентларда ангиотензин II (АРА II) рецепторлари антагонистлари билан бир вақтда қўлланилиши.
- Ангионевротик шокнинг ривожланиш хавфи юқори бўлганлиги туфайли нейтрал эндопептидаза ингибиторлари (масалан, таркибида сакубитрил бўлган препаратлар) билан бир вақтда қўлланилиши.
- Ҳомиладорлик ва эмизиш даври.
- 18 ёшгача (самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланмаган) қўллаш мумкин эмас.

## Дориларнинг ўзаро таъсири

### Эналаприл

*Калий сақловчи диуретиклар, калий препаратлари, калий таркибли қўшимчалар, калий таркибли ош тузи ўриндошлари*

Қон зардобидида калий даражаси одатда меъёрда бўлиб қолса ҳам, эналаприл қабул қилаётган айрим пациентларда гиперкалиемия пайдо бўлиши мумкин.

Эналаприл ва калий сақловчи диуретикларни (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид каби), калий препаратларини ёки калий таркибли ош тузи ўриндошларини бир вақтда қўллаш ҳамда қон плазмасида калий таркибини ошишига олиб келадиган бошқа препаратларни (масалан, гепаринни) қўллаш гиперкалиемияга олиб келиши мумкин.

Эналаприл калий ионлари йўқотилишига олиб келувчи диуретиклар (тиазид ёки "сиртмоқли" диуретиклар) билан бир вақтда қўлланилганда гипокалиемия симптомлари мувозанатлашиши мумкин. Қон зардобидида калий таркиби одатда меъёр черасида қолади.

Диуретикларнинг юқори дозалари билан аввалги даволаш эналаприлат билан даволашни бошлаш вақтида АҚХ нинг пасайишига ва артериал гипотензия ривожланиши хавфининг ошишига олиб келиши мумкин. Яққол антигипертензив таъсирини диуретикни бекор қилиш, сув ёки ош тузи истеъмолини ошириш йўли билан ҳамда паст дозадаги эналаприлат билан даволашни бошлаш шартида камайтириш мумкин.

Эналаприлатни қон зардобидида калий таркибини оширувчи триметоприм ва ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) каби бошқа препаратлар билан бир вақтда буюришда ҳам эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим, чунки триметоприм калий сақловчи диуретик сифатида (амилорид каби) таъсир кўрсатиши маълум. Шунинг учун юқорида кўрсатилган препаратлар билан эналаприлни мажмуалаш тавсия этилмайди.

Юқорида санаб ўтилган калий таркибли ёки калий таркибини оширувчи препаратлар билан бир вақтда қўллаш зарурати бўлганида эҳтиёткорликка риоя қилиш ва мунтазам равишда қон зардобидида калий таркибини назорат қилиш лозим.

### Литий препаратлари

Диуретиклар ва ААФ ингибиторлари буйраклар орқали литий чиқарилишини пасайтиради ва литий интоксикациясининг ривожланиш хавфини оширади. Тиазид диуретикларни қўллаш литийнинг зардобдаги концентрациясини қўшимча ошишига ва ААФ ингибиторларини бир вақтда қўллашда литий билан заҳарланиш хавфига олиб келиши мумкин. Энап®-НЛ 20 препаратини ва литий препаратларини бир вақтда қўллаш тавсия



этилмайди. Литий препаратларини қўллашдан олдин мазкур препаратларни қўллаш йўриқномаси билан танишиб чиқиш зарур. Бундай мажмуани қўллаш зарурлигида литийнинг зардобдаги концентрацияларини синчковлик билан назорат қилиш лозим.

#### *НЯҚП*

НЯҚП, жумладан, ЦОГ-2 селектив ингибиторлари диуретикларнинг ва бошқа гипотензив воситаларнинг самарасини пасайтириши мумкин. Шу туфайли НЯҚП, жумладан, ЦОГ-2 селектив ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилишида АРА II ёки ААФ ингибиторларининг антигипертензив самараси кучсизланиши мумкин.

НЯҚП, жумладан, ЦОГ-2 селектив ингибиторлари билан даволанаётган, буйрак фаолияти бузилиши бўлган айрим пациентларда (масалан, кекса ёшли пациентларда ёки сувсизланган, жумладан, диуретикларни қабул қилаётган пациентларда) АРА II ёки ААФ ингибиторларини бир вақтда қўллаш буйрак функциясининг янада ёмонлашишига, жумладан, ЎБЕ га олиб келиши мумкин. Мазкур самаралар одатда қайтади, лекин шунга қарамасдан, ушбу дори воситаларининг бир вақтда қўлланилиши буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан ўтказилиши керак. Даволашни бошлашдан олдин АҚХ ни тўлдириш зарур. Даволаш пайтида буйрак функциясини назорат қилиш тавсия этилади.

#### *Бошқа гипотензив воситалар*

Эналаприл ва бошқа гипотензив терапияни бир вақтда қўлашда аддитив самара кузатилиши мумкин.

Эналаприлни бета-адреноблокаторлар, метилдопа ёки "секин" кальций каналлари блокаторлари (СККБ) билан бир вақтда қўлаш антигипертензив самаранинг яққоллигини оширган.

Эналаприлни альфа-, бета-адреноблокаторлар ва ганглиоблокаторлар билан бир вақтда қўлаш синчков шифокор назорати остида ўтказилиши керак.

Энап®-НЛ 20 препаратини нитроглицерин, бошқа нитропрепаратлар ёки бошқа вазодилататорлар билан бир вақтда қўлаш антигипертензив самарани кучайтиради.

#### *РААТнинг икки томонлама блокадаси*

АРА II, ААФ ингибиторлари ёки алискиренни (ренин ингибитори) қўлаб РААТнинг икки томонлама блокадаси кўрсатилган препаратлар гуруҳининг монотерапиясига қараганда артериал гипотензия, ҳушдан кетиш, гиперкалиемия ва буйрак функцияси бузилишининг юқори ривожланиш хавфидан келиб чиқади. Бир вақтнинг ўзида Энап®-НЛ 20 препаратини ва РААТга таъсир қилувчи бошқа дори воситаларни қабул қилаётган пациентларда АБ ни, буйрак функциясини ва қон плазмасида элеткролитлар таркибини мунтазам назорат қилиб туриш зарур. Қандли диабет ва/ёки буйрак функциясининг мўътадил ёки оғир бузилиши бўлган (КФТ <60 мл/мин/1,73 м² тана юзаси майдони) пациентларда ААФ ингибиторларини алискирен ёки таркибида алискирен бўлган препаратлар билан бир вақтда қўлаш мумкин эмас ва бошқа пациентларда ҳам тавсия этилмайди. Диабетик нефропатияси бўлган пациентларда ААФ ингибиторларини АРА II билан бир вақтда қўлаш мумкин эмас ва бошқа пациентларда ҳам тавсия этилмайди.

#### *Олтин препаратлари*

Парентерал юбориш учун мўлжалланган олтин препарати (натрий ауротиомалати) ва ААФ ингибиторлари, жумладан, эналаприл бир вақтда қўлланганда, кам ҳолларда ўз ичига юз терисига "қон қуйилиши" ҳиссини, кўнгил айнишини, қусиш ва артериал гипотензияни киритувчи симптомли мажмуа кузатилган.

#### *Трициклик антидепрессантлар, нейролептиклар, умумий анестезия учун воситалар, гиёҳванд моддалар*

ААФ ингибиторлари билан бир вақтда умумий анестезия учун айрим воситаларни, трициклик антидепрессантларни ва нейролептикларни қўлаш антигипертензив самаранинг кучайишига олиб келиши мумкин.

#### *Этанол*

Этанол ААФ ингибиторларининг антигипертензив самарасини кучайтиради.



*Ацетилсалицил кислотаси, тромболитиклар ва бета-адреноблокаторлар*

Эналаприлни ацетилсалицил кислотаси (антиагрегантли восита сифатида), тромболитиклар ва бета-адреноблокаторлар билан бир вақтда қўллаш мумкин.

*Симпатомиметиклар*

Симпатомиметиклар ААФ ингибиторларининг антигипертензив самарасини пасайтириши мумкин.

*Гипогликемик воситалар*

Эпидемиологик тадқиқотларнинг кўрсатишича, ААФ ингибиторларини ва гипогликемик воситаларни (инсулин, ичга қабул қилиш учун гипогликемик воситалар, жумладан, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин) бир вақтда қўллаш гипогликемия хавфини ривожлантириш билан охиргиларнинг гипогликемик самарасини ошириши мумкин экан. Мазкур феномен, одатдагидек, кўпроқ мажмуаланган даволашнинг дастлабки ҳафталари мобайнида ҳамда буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда кузатилган. Ичга қабул қилиш учун гипогликемик воситалар ёки инсулин қабул қилаётган, қандли диабет бўлган пациентларда қонда глюкоза концентрациясини назорат қилиш лозим, айниқса ААФ ингибиторлари билан бир вақтда қўллашнинг биринчи ойи давомида.

*Таркибида ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) бўлган препаратлар*

Бир вақтда қўлланилишида гиперкалиемия ривожланиши хавфи ошади.

*Иммунодепрессив препаратлар, аллопуринол, прокаинамид*

Бирикма тўқималарининг тизимли касалликлари бўлган, иммуносупрессив даволанаётган, аллопуринол ёки прокаинамид билан даволанаётган, ёки ушбу мураккаб омиллар мажмуаси бўлган, айниқса анамнезда буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда эналаприлни ўта эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим.

ААФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилиши лейкопениянинг ривожланиш хавфини ошириши мумкин. Аллопуринол билан бир вақтда қўлланилишида аллергия реакциянинг ривожланиш хавфи ошади, айниқса буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда.

*Циклоспорин*

ААФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилиши гиперкалиемиянинг ривожланиш хавфини ошириши мумкин. Қон зардобда калий таркиби мониторингини ўтказиш тавсия этилади.

*Гепарин*

Гиперкалиемия ААФ ингибиторларини гепарин билан бир вақтда қўлланилишида пайдо бўлиши мумкин. Қон зардобда калий таркиби мониторингини ўтказиш тавсия этилади.

*Эстрамустин*

Бир вақтда қўлланилишида ангионевротик шиш (Квинке шиши) каби ножўя самараларнинг ривожланиш хавфи ошади.

*Рацекадотрил (ўткир диареяни даволашда қўлланиладиган энкефалиназа ингибитори)*

Маълумки, ААФ ингибиторларини қўллашда ангионевротик шишнинг ривожланиш хавфи ошади. Рацекадотрил билан бир вақтда қўлланилишида ушбу хавф ошиши мумкин.

*Нейтрал эндопептидаза ингибиторлари*

ААФ ингибиторларини таркибида сакубитрил (неприлизин ингибитори) бўлган дори воситалари билан бир вақтда қўллашда ангионевротик шишнинг ривожланиш хавфи ошади, шу туфайли ушбу препаратларни бир вақтда қўллаш мумкин эмас. ААФ ингибиторлари таркибида сакубитрил бўлган препаратлар бекор қилингандан кейин камида 36 соатдан сўнг буюрилиши лозим. ААФ ингибиторларини олаётган пациентларга ҳамда ААФ ингибиторлари бекор қилингандан кейин 36 соат давомида таркибида сакубитрил бўлган препаратларни буюриш мумкин эмас.

*Плазминогеннинг тўқимали фаоллаштиргичлари*

Обсервацион тадқиқотларда ишемик инсультни тромболитик даволаш учун алтеплаза қўлланилгандан кейин ААФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда ангионевротик шиш ривожланишининг юқори тез-тезлиги аниқланган.



*mTOR ингибиторлари (масалан, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)*

Бир вақтда ААФ ингибиторларини ва mTOR ингибиторларини қабул қилган пациентларда ангионевротик шишнинг ривожланиш хавфи ошган. Даволашнинг бошида эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

*4-чи турдаги дипептидилпептидаза ингибиторлари (ДПП-4) (глиптинлар) (масалан, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин) – ангионевротик шиш ривожланиши хавфининг ошиши.*

### ***Гидрохлоротиазид***

Дори препаратларининг тавсия этилмаган мажмуалари

*Литий препаратлари*

Гидрохлоротиазиднинг ва литий препаратларининг бир вақтда қўлланилишида литийнинг буйрак клиренси пасаяди, бу қон плазмасида литий концентрациясининг ортишига ва унинг токсиклигининг кўтарилишига олиб келиши мумкин. Бир вақтда гидрохлоротиазидни қўллаш заруратида литий препаратларининг дозасини синчков танлаш, қон плазмасида литий концентрациясини мунтазам назорат қилиш ва мувофик тарзда препаратнинг дозасини танлаш лозим.

Алоҳида эътиборни талаб этувчи дори препаратларнинг мажмуаланиши

*"Пируэт" туридаги полиморф қоринчали тахикардияни чақиритишга қодир препаратлар*

Гидрохлоротиазидни бир вақтда қуйидаги каби препаратлар билан алоҳида эҳтиёткорликда қўллаш керак:

- IА синфидаги (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) ва IC синфидаги (флекаинид) антиаритмик дори препаратлари;
- III-синф антиаритмик дори препаратлари (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амиодарон;
- қуйидагилар каби бошқа дори воситалари (антиаритмик воситаларга кирмайдиган):
  - нейролептиклар: фенотиазинлар (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамидлар (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофенонлар (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
  - антидепрессантлар: трициклик антидепрессантлар, серотонинни қайта ишғол этувчи селектив ингибиторлар (циталопрам, эсциталопрам);
  - антибактериал воситалар: фторхинолонлар (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролидлар (вена ичига юборишда эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
  - замбуруғларга қарши воситалар: азоллар (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
  - малярияга қарши воситалар (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
  - протозойларга қарши воситалар (парентерал юборишда пентамидин);
  - антиангинал воситалар (ранолазин, бепридил);
  - ўсмаларга қарши воситалар (вандетаниб, маргимуш триоксиди, оксалиплатин, такролимус);
  - қусишга қарши воситалар (домперидон, ондансетрон);
  - МИЙ моторикасига таъсир қилувчи воситалар (цизаприд);
  - антигистамин воситалар (астемизол, терфенадин, мизоластин);
  - бошқа дори воситалари (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

Қоринчали аритмиялар, айниқса, "пируэт" туридаги полиморф қоринчали тахикардиянинг хавфининг ортиши муносабати билан (хавф омили - гипокалиемия) қон плазмасида калий миқдорини аниқлаш ва зарурат туғилганида юқорида кўрсатилган препаратларнинг



гидрохлоротиазид билан мажмуаланган даволанишини бошлагунга қадар унга тузатиш киритиш керак. Пациентнинг клиник ҳолатини, қон плазмасида электролитлар миқдорини ва ЭКГ кўрсаткичларини назорат қилиш зарур. Гипокалиемиyasi бўлган пациентларда "пируэт" туридаги полиморф қоринчали тахикардияни чақирмайдиган препаратларни қўллаш зарур.

*QT оралигининг давомийлигини оширишга қодир бўлган дори воситалари*

Гидрохлоротиазиднинг QT оралигини давомийлигини оширишга қодир бўлган дори препаратлари билан бир вақтда қўлланилиши кутилаётган фойданинг ва потенциал хавфнинг нисбатини ҳар бир пациент учун синчков баҳолашга асосланган бўлиши керак ("пируэт" туридаги полиморф қоринчали тахикардиянинг ривожланиш хавфини ошиш эҳтимоли бор). Бундай мажмуаларни қўллашда ЭКГ ни мунтазам қайд этиш (QT оралигининг узайишини аниқлаш учун), ҳамда қон плазмасида калий таркибини назорат қилиш зарур.

*Гипокалиемиyasi чақиритишга қодир препаратлар:* амфотерицин В (вена ичига юборилишида), глюко- ва минералокортикостероидлар (тизимли қўллашда), тетракозактид (адренкортикотроп гормон [АКТГ]), глицирризин кислотаси (карбенексон, қизилмия илдизини сақловчи препаратлар), ичакнинг моторикасини рағбатлантирувчи сурги воситалари

Гидрохлоротиазид билан бир вақтда қўллашда гипокалиемиянинг ривожланиш хавфини ортиши (аддитив самара). Қон плазмасида калий миқдорини мунтазам назорати, зарурат туғилганида - унга тузатиш киритиш зарур. Гидрохлоротиазид билан даволаш фониди ичакнинг моторикасини рағбатлантирмайдиган ични бўшаштирувчи воситаларнинг қўлланилиши тавсия этилади.

*Юрак гликозидлари*

Тиазид диуретикларнинг таъсири билан ифодаланган гипокалиемиya ва гипомагниемиya юрак гликозидларининг токсиклигини кучайтиради. Гидрохлоротиазининг ва юрак гликозидларининг бир вақтда қўлланилишида қон плазмасида калий миқдорини, ЭКГ кўрсаткичларини мунтазам назорат қилиш, ва, зарурат туғилганида, даволашга тузатиш киритиш керак.

Эътиборни талаб этувчи дори воситаларини мажмуалаш

*Бошқа гипотензив препаратлар*

Гидрохлоротиазиднинг антигипертензив таъсирини потенциаллаш (аддитив самара). Бир вақтда тайинланган гипотензив препаратларнинг дозасига тузатиш киритиш зарурати пайдо бўлиши мумкин.

*Этанол, барбитуратлар, антипсихотик воситалар (нейролептиклар), антидепрессантлар, анксиолитиклар, гиёҳванд анальгетиклар ва умумий анестезия учун воситалар*

Гидрохлоротиазиднинг антигипертензив таъсири ва ортостатик гипотензиянинг потенциалланишининг кучайиш эҳтимоли бор (аддитив самара).

*Қутбсизлантirmайдиган*

*миорелаксантлар (масалан, тубокурарин)*

Қутбсизлантirmайдиган миорелаксантларнинг самарасини кучайиш эҳтимоли бор.

*Адреномиметиклар (прессор аминлар)*

Гидрохлоротиазид эпинефрин (адреналин) ва норэпинефрин (норадреналин) каби адреномиметикларнинг самарасини пасайтириши мумкин.

*Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), жумладан, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) селектив ингибиторлари ва ацетилсалицил кислотасининг юқори дозалари ( $\geq 3$  г/суткада)*

НЯҚП лар гидрохлоротиазиднинг диуретик ва антигипертензив таъсирини пасайтириши мумкин. Бир вақтда қўлланилишида КФТ пасайиши оқибатида ўткир буйрак етишмовчилигининг ривожланиш хавфи мавжуд. Гидрохлоротиазид марказий нерв тизимига салицилатларнинг юқори дозаларини токсик таъсирини кучайтириши мумкин.



*Ичга қабул қилиш учун гипогликемик воситалар ва инсулин*

Тиазид диуретиклар глюкозага толерантликка таъсир қилади (гипергликемиянинг ривожланиш эҳтимоли) ва гипогликемик воситаларнинг самарадорлигини пасайтиради (гипогликемик воситаларнинг дозасиги тузатиш киритиш талаб этилиши мумкин).

Гидрохлоротиазид томондан чақирилган буйраклар функциясининг бузилиши фонида лактоацидознинг ривожланиш хавфи муносабати билан гидрохлоротиазид и метформинни бир вақтда эҳтиётқолик билан қўллаш керак.

*Бета-адреноблокаторлар, диазоксид*

Тиазид диуретикларнинг (жумладан, гидрохлоротиазиднинг) бета-адреноблокаторлар ёки диазоксид билан бир вақтда қўлланилиши гипергликемиянинг ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

*Подаграни даволаш учун қўлланадиган дори препаратлари (пробенецид, сульфинпиразон ва аллопуринол)*

Урикозурик дори воситаларининг дозасига тузатиш киритиш талаб этилиши мумкин, чунки гидрохлоротиазид қон зардобида сийдик кислотанинг концентрациясини оширади. Тиазид диуретиклар аллопуринолга ўта юқори сезувчанлик реакцияларини ривожланиш тез-тезлигини ошириши мумкин.

*Амантадин*

Тиазид диуретиклар (жумладан, гидрохлоротиазид) амантадин клиренсини пасайтириши, қон плазмасида амантадин концентрациясининг ортишига ва унинг ножўя самараларини хавфини оширилишига олиб келиши мумкин.

*Антихолинергик препаратлар (холиноблокаторлар)*

Антихолинергик препаратлар (масалан, атропин, бипериден) МИЙ моторикасини ва меъданинг бўшалиш тезлигини пасайтириш ҳисобига тиазид диуретикларнинг биоэришимлини оширади.

*Цитотоксик (ўсмаларга қарши) препаратлар*

Тиазид диуретиклар цитотоксик дори препаратларнинг (масалан, циклофосфамид ва метотрексатнинг) буйрак экскрециясини камайтиради ва уларнинг миелосупрессив таъсирини потенциаллайди.

*Метилдопа*

Гидрохлоротиазид ва метилдопанинг бир вақтда қўлланилишида гемолитик анемия ҳолатлари тавсифланган.

*Тутқаноққа қарши препаратлар (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)*

Симптоматик гипонатремиянинг ривожланиш хавфи мавжуд. Гидрохлоротиазид ва карбамазепиннинг бир вақтда қўлланилишида пациент ҳолати устидан кузатув ва қон зардобида натрий миқдорини назорат қилиш зарур. Гидрохлоротиазид ва топираматнинг бир вақтда қўлланилишида, шунингдек, қон зардобида топираматнинг концентрациясини назорат қилиш, зарурат бўлганида калий препаратларини тайинлаш ёки топираматнинг дозасига тузатиш киритиш лозим.

*Серотонинни қайта шигол этиш селектив ингибиторлари*

Тиазид диуретиклар билан бир вақтда қўллашда гипонатриемияни потенциаллаш эҳтимоли бор. Қон плазмасида натрий миқдорини назорат қилиш зарур.

*Циклоспорин*

Тиазид диуретикларнинг ва циклоспориннинг бир вақтда қўлланилишида гиперурикемиянинг ривожланиш ва подагранинг зўриқиш хавфи ортади.

*Перорал антикоагулянтлар*

Тиазид диуретиклар перорал антикоагулянтларнинг самарасини пасайтириши мумкин.

*Йод сақловчи контраст моддалар*

Тиазид диуретикларни қабул қилиш фонида организмнинг сувсизланиши ўткир буйрак етишмовчилигининг ривожланиш хавфи ортади, айниқса йод сақловчи контраст моддаларнинг юқори дозалари қўлланилганда. Йод сақловчи контраст моддаларни қўллашдан аввал суяқлик йўқотилишини тиклаш зарур.



### *Кальций препаратлари*

Бир вақтда қўллашда қон плазмасида кальций миқдорининг ортиши ва буйраклар орқали кальций ионларининг чиқарилишини пасайиши оқибатида гиперкальциемия ривожланиш эҳтимоли бор. Агар кальций сақловчи дори воситаларини бир вақтда тайинлаш зарурати бўлса, у ҳолда қон плазмасида кальций миқдори нозорат қилиш ва кальций препаратларининг дозасига тузатиш киритиш зарур.

### *Анион айирбошлаш қатронлар (колестирамин ва колестипол)*

Анион айирбошлаш қатронлари гидрохлоротиазид сўрилишини пасайтиради. Колестирамин ва колестиполнинг бир марталик дозалари МИЙ да гидрохлоротиазид сўрилишини мувофиқ тарзда 85% га ва 43% га камайтиради.

### Эҳтиёткорлик билан

Буйрак артерияларининг икки томонлама стенози ёки ягона буйрак артериясининг стенози, буйраклар трансплантациясидан кейинги ҳолат; аортал ёки митрал стеноз, гипертрофик обструктив кардиомиопатия (ГОКМП), юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ёки цереброваскуляр касалликлар; жигарнинг кучайиб боровчи касалликлари, жигар етишмовчилиги; анамнезда номеланомали тери саратони; иликда қон ҳосил бўлишини бостирилиши; бирикма тўқимасининг тизимли касалликлари (тизимли қизил югурик (ТҚЮ), склеродермия ва бошқалар), иммунодепрессантлар, аллопуринол, прокаинамид билан бир вақтда қўллаш ёки кўрсатилган мураккаблаштирувчи омилларнинг мажмуаси; гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия; АРА II, алискирен, "пируэт" каби полишаклли қоринчали тахикардияни чакириши ёки электрокардиограммада (ЭК) QT оралиғи давомийлигини ошириши мумкин бўлган препаратлар ҳамда гипокалиемияга олиб келиши мумкин бўлган препаратлар, юрак гликозидлари, калий сақловчи диуретиклар, калий препаратлари, ош тузининг калий таркибли ўриндошлари ва литий препаратлари билан бир вақтда қўллаш; декстран сульфатни қўллаб паст зичликдаги липопротеинларнинг аферез (ПЗЛП-аферез) муолажасини ўтказиш; юқори оқимли мембраналар (AN69® каби) қўлланадиган диализдаги пациентларда; оғирлаштирилган алергологик анамнез ёки анамнездаги ангионевротик шиш, анамнезда пенициллинга алергик реакциялар, пардақанотлилар захридан олинган алерген билан десенсибилизацияни ўтказиш пайтида; айланувчи қон ҳажмининг (АҚХ) пасайиши билан кузатиладиган ҳолатлар (жумладан, диуретиклар билан даволашда, ош тузи чекланган парҳезга риоя қилишда, диарея ёки қусишда); обдон жарроҳлик аралашуви ўтказилган пациентларда ёки умумий анестезия берилишида; кекса ёшдаги пациентларда (65 ёшдан катта), негроид irqига мансуб пациентларда.

Айрим пациентларда тiazид диуретиклар билан даволаш гиперурикемияга ва/ёки подагра кечишининг зўрайишига олиб келиши мумкин. Бироқ, эналаприл буйраклар орқали сийдик кислотаси чиқарилиши ошириши, шу билан гидрохлоротиазиднинг гиперурекемик самарасини заифлаштириши мумкин.

### **Махсус кўрсатмалар**

Энап®-НЛ 20 препаратини гипертоник кризни қисқартириш учун қўлламаслик лозим, шунингдек, клиник қўллаш тажрибаси етарлича эмаслиги туфайли уни ўткир миокард инфаркти бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

Айрим пациентларда тiazид диуретиклар билан даволаш гиперурикемияга ва/ёки подагра кечишининг зўрайишига олиб келиши мумкин. Бироқ, эналаприл буйраклар орқали сийдик кислотаси чиқарилиши ошириши, шу билан гидрохлоротиазиднинг гиперурекемик самарасини заифлаштириши мумкин.

### Эналаприл

#### *Артериал гипотензия ва сув-электролит мувозанатнинг бузилиши*

Гипотензив воситаларни қўллашда айрим пациентларда симптоматик артериал гипотензия ривожланиши мумкин. Пациентлар сув-электролит мувозанати бузилишини, масалан, ёндош диарея ёки қусиш фонида ривожланишини мумкин бўлган сувсизланиш,



гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, гипомагниемия ёки гипокалиемиянинг клиник белгиларини ўз вақтида аниқлаш мақсадида тиббий назорат остида бўлишлари керак. Бундай пациентларда қон зардобиди электролитлар таркибини назорат қилиш зарур.

АБ нинг яққол пасайиши миокард инфаркти ёки инсультнинг ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган, ЮИК ёки цереброваскуляр касалликлари бўлган пациентларга препаратни ўта эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

Артериал гипотензия ривожланганда пациентни горизонтал ҳолатга келтириб, зарурат туғилганда вена ичига 0,9% ли натрий хлориди эритмасини юбориш лозим. Энап®-НЛ 20 препаратини қабул қилишда транзитор артериал гипотензия уни кейинчалик қўллаш учун қарши кўрсатма бўлмайди. АБ нормаллаштирилиб, АҚХ тўлдирилгандан кейин даволаш камроқ дозаларда тикланиши мумкин ёки препарат компонентларининг ҳар бири монотерапияда қўлланилиши мумкин.

#### *Аортал ёки митрал стеноз, ГОКМП*

Вазодилатацияловчи таъсир кўрсатувчи барча дори воситалари каби ААФ ингибиторлари чап қоринча чиқиш йўллариининг обструкцияси бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан буюрилиши керак. Кардиоген шок ва чап қоринчанинг гемодинамик аҳамиятли обструкцияси бўлган пациентларга буюрмаслик лозим.

#### *Гемодиализда бўлган пациентлар*

Буйрак етишмовчилиги бўлиб, гемодиализ олаётган пациентларга Энап®-НЛ 20 препаратини қўллаш тавсия этилмайди. Юқори оқимли мембраналардан (AN69® каби) фойдаланиб гемодиализ олаётган ва бир вақтнинг ўзида ААФ ингибиторлари билан даволанаётган пациентларда анафилактоид реакциялар кузатилган. Бундай пациентларга бошқа турдаги диализ мембраналарини ёки гипотензив воситаларнинг бошқа синфини қўллаш зарур.

#### *Буйрак трансплантацияси*

Буйрак трансплантациясидан кейин пациентларда эналаприлатни қўллаш тажрибаси йўқ. Буйрак трансплантациясидан кейин пациентларни эналаприлат билан даволаш тавсия этилмайди.

#### *Жигар функциясининг бузилишлари*

ААФ ингибиторларини қўллаш жуда кам ҳолларда холестатик сарик касаллик ёки гепатитдан бошланиб, жигарнинг баъзида ўлим билан кечадиган фульминант некрозигача зўраядиган синдромнинг ривожланишига кам боғлиқ бўлган. Ушбу синдромнинг механизми ўрганилмаган. ААФ ингибиторларини қўллаш фонида сарик касаллиги пайдо бўлганда ёки қон плазмасида "жигар" трансаминазаларининг фаоллиги аҳамиятли тарзда ошганда ААФ ингибиторларини қўллашни бекор қилиб, тегишли ёрдамчи даволашни тайинлаш лозим. Пациент тегишли назорат остида бўлиши керак.

#### *Жарроҳлик аралашувлари, умумий анестезия*

Обдон жарроҳлик аралашувлари пайтида ёки антигипертензив самарага олиб келувчи воситалардан фойдаланиб умумий анестезияни ўтказишда эналаприлат рениннинг компенсаторли ажралиб чиқии туфайли вудужга келадиган ангиотензин II ҳосил бўлишини блоклайди. Агар шу ўринда шу каби механизм билан тушунтириладиган АБ нинг яққол пасайиши ривожланса, уни АҚХ ни ошириш йўли билан тўғрилаш мумкин.

#### *Ўта юқори сезувчанлик реакцияси, ангионевротик шиши*

ААФ ингибиторларини, жумладан, эналаприлни қўллашда даволашнинг турли даврларида жуда кам ҳолларда юз, оёқ-қўллар, лаб, тил, товуш пардалари ва/ёки ҳиқилдоқнинг ангионевротик шиши кузатилган. Жуда кам ҳолларда интестинал шиш ривожланганлиги ҳақида хабар берилган. Бундай ҳолларда эналаприлни қабул қилишни дарҳол тўхтатиб, клиник симптомларни назорат қилиш ва тузатиш мақсадида пациентнинг аҳволини синчковлик билан кузатиш лозим. Респиратор-дистресс синдром ривожланмасдан фақат тилнинг шишиши кузатилган ҳолларда ҳам пациентларни узок вақт кузатиш талаб этилиши мумкин, чунки антигистаминли воситалар ва кортикостероидлар билан даволашнинг ўзи етарли бўлмаслиги мумкин.



Жуда кам ҳолларда ҳиқилдоқнинг шиши ёки тилнинг шишиши билан боғлиқ бўлган ангионевротик шиш натижасида ўлим ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Тил, товуш пардалари ёки ҳиқилдоқ шиши, айниқса нафас олиш аъзоларида жарроҳлик аралашувларини ўтказган пациентларда, нафас йўллариининг обструкциясига олиб келиши мумкин. Шиш тил, товуш пардалари ёки ҳиқилдоқ соҳасида локализацияланиб, нафас йўллариининг обструкциясига олиб келадиган ҳолатларда дарҳол тери остига 0,1% эпинефрин (адреналин) эритмасини (0,3-0,5 мл) юборишдан иборат бўлган тегишли даволашни тайинлаш ва/ёки нафас йўллариининг ўтказувчанлиги таъминлаш лозим.

ААФ ингибиторларини қабул қилувчи негроид ирқига мансуб пациентларда ангионевротик ишиш бошқа ирқдаги беморларга қараганда кўпроқ ривожланган.

Анамнезда ААФ ингибиторларини қўллаш билан боғлиқ бўлмаган ангионевротик шиши бўлган пациентлар ААФ ингибиторлари билан даволаш фонида кўпроқ даражада ангионевротик шиш ривожланиш хавфига дучор бўлади.

Бир вақтда ААФ ингибиторларини ва сут эмизувчиларда рапамицин учун механистик нишон ингибиторларини (mTOR) қабул қилаётган пациентларда ангионевротик шиш ривожланиш хавфининг ошиши кузатилган.

Тиазид диуретикларни қабул қилаётган пациентларда ҳаттоки, анамнезда аллергия реакциялар ёки бронхиал астма бўлмаса ҳам юқори сезувчанлик реакциялари пайдо бўлиши мумкин. Тиазид диуретикларни қабул қилган пациентларда ТҚЮ қайталаниши ёки ёмонлашиши ҳақида хабар берилган.

ААФ ингибиторларини таркибида сакубитрил (неприлизин ингибитори) бўлган дори воситалари билан бир вақтда қўллашда ангионевротик шишнинг ривожланиш хавфи ошади, шу туфайли ушбу препаратларни бир вақтда қўллаш мумкин эмас. ААФ ингибиторлари таркибида сакубитрил бўлган препаратлар бекор қилингандан кейин камида 36 соатдан сўнг буюрилиши лозим. ААФ ингибиторларини олаётган пациентларга ҳамда ААФ ингибиторлари бекор қилингандан кейин 36 соат давомида таркибида сакубитрил бўлган препаратларни буюриш мумкин эмас.

#### *Плазминогеннинг тўқимали фаоллаштиргичлари*

Обсервацион тадқиқотларда ишемик инсультни тромболитик даволаш учун алтеплаза қўлланилгандан кейин ААФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда ангионевротик шиш ривожланишининг юқори тез-тезлиги аниқланган.

Бир вақтнинг ўзида ААФ ингибиторларини ва mTOR ингибиторларини (масалан, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), рацекадотрил, ДПП-4 ингибиторларини (глиптинлар) қабул қилаётган пациентлар ангионевротик шиш ривожланишининг юқори хавфига дучор бўлишлари мумкин (масалан, нафас олиш бузилиши ёки бузилмаслиги билан юқори нафас йўллари ёки тилнинг шишиши). ААФ ингибиторларини қабул қилиб бўлган пациентларга рацекадотрилни, mTOR ингибиторларини (масалан, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) ва ДПП-4 ингибиторларини (глиптинлар) (масалан, вилдаглиптин) тайинлашда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

#### *Пардақанотлилар заҳридан олинган аллерген билан десенсибилизацияни ўтказиш пайтида анафилактоид реакциялар*

ААФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда пардақанотлилар заҳридан олинган аллерген билан десенсибилизацияни ўтказиш пайтида ҳаётга хавф солувчи анафилактоид реакциялар жуда кам ҳолларда ривожланган. Десенсибилизация ўтказишни бошлашдан олдин ААФ ингибиторларини қабул қилиш вақтинчалик тўхтатилса, ножўя реакцияларни олдини олиш мумкин.

#### *ПЗЛП-аферезни ўтказиш вақтида анафилактоид реакциялар*

Декстран сульфатни қўллаб ПЗЛП-аферезни ўтказиш пайтида ААФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда кам ҳолларда ҳаёт учун хавфли бўлган анафилактоид реакциялар кузатилган. Ҳар бир ПЗЛП-аферез муолажасини бошлашдан олдин ААФ ингибитори вақтинчалик бекор қилинса, мазкур реакциялар ривожланишини олдини олиш мумкин.



### *Нейтропения/агранулоцитоз*

ААФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения ва камқонлик кузатилган. Буйрак функцияси меъёردа бўлган пациентларда ва хавфнинг бошқа омиллари йўқлигида нейтропения кам ҳолларда ривожланади. Бирикма тўқималарининг тизимли касалликлари бўлган, иммуносупрессив даво олаётган, аллопуринол ёки прокаинамид билан даволанаётган, ёки ушбу мураккаб омиллар мажмуаси бўлган, айниқса анамнезда буйрак фаолиятининг бузилиши бўлган пациентларда эналаприлни ўта эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим. Ушбу пациентларнинг айримларида жиддий инфекцион касалликларнинг ривожланиши қайд этилган, улар айрим ҳолларда жадал антибиотикотерапияга жавоб қайтармаган. Агар бундай пациентларда эналаприл қўлланилса, қонда лейкоцитлар сонини вақти-вақти билан назорат қилиб туриш тавсия этилади. Пациентлар инфекция ривожланишининг ҳар қандай симптомлари борасида хабар бериш зарурлиги тўғрисида огоҳлантирилишлари керак.

### *Гипогликемия*

Ичга гипогликемик дори воситаларини қабул қилувчи ёки инсулин олувчи қандли диабет бўлган пациентларда ААФ ингибитори билан даволашнинг биринчи ойи давомида қонда глюкоза концентрациясини синчковлик билан назорат қилиб туриш керак.

### *Йўтал*

ААФ ингибиторлари билан даволаш фонида йўтал пайдо бўлиши ҳолатлари кузатилган. Одатда, йўтал махсулсиз, доимий характерга эга бўлиб, даволаш бекор қилингандан кейин тўхтайдди. ААФ ингибиторларини қўллаш билан боғлиқ бўлган йўтал унинг дифференциал диагностикасида ҳисобга олиниши керак.

### *Гиперкалиемия*

ААФ ингибиторлари гиперкалиемияга олиб келиши мумкин, чунки улар альдостерон озод этилишини ингибиция қилади. Буйрак функцияси меъёрдa бўлган пациентларда ушбу самара одатда аҳамиятсиз.

Гиперкалиемия ривожланишининг хавф омиллари бўлиб қуйидагилар хизмат қилади: буйрак етишмовчилиги, қандли диабет, гипоальдостеронизм, кекса ёш (70 ёшдан ортиқ), айрим ёндош ҳолатлар (АҚХ ҳажмини пасайиши, декомпенсация босқичидаги ўткир юрак етишмовчилиги, метаболик асцидоз), бир вақтда калий сақловчи диуретикларни (масалан, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), калий препаратлари ёки калий таркибли туз ўриндошларини ва қон плазмасида калий таркибини ошишига олиб келувчи бошқа препаратларни (масалан, гепарин, триметоприм ёки ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) ва айниқса альдостерон ёки ангиотензин рецепторлари блокаторлари) қабул қилиш. Калий препаратларини, калий сақловчи диуретикларни ва калий таркибли ош тузи ўриндошларини қўллаш, айниқса буйрак функцияси бузилган пациентларда, калийдаги зардоб таркибининг аҳамиятли ошишига олиб келиши мумкин. Гиперкалиемия юрак ритмининг жиддий бузилишларига, баъзида ўлимли яқунга олиб келиши мумкин.

ААФ ингибиторларини ва юқорида санаб ўтилган препаратларни қон зардобидa калий таркибини назорат қилиб ва буйрак функциясини назорат қилиб, бир вақтда эҳтиёткорлик билан қўллаш зарур.

### *Реноваскуляр гипертензия*

ААФ ингибиторларини қўллашда буйрак артериясининг икки томонлама стенози бўлган ёки ягона буйрак артериясининг стенози бўлган пациентларда артериал гипотензия ва буйрак етишмовчилиги ривожланишининг юқори хавфи мавжуд. Қон плазмасида креатинин концентрацияси юқори бўлган пациентларда буйрак фаолиятининг ҳолати ёмонлашиши мумкин. Бундай пациентларга ААФ ингибиторлари билан даволашни шифокорнинг кузатувида паст дозадан бошлаш лозим, препаратнинг дозаси синчковлик билан танланиб, буйрак функцияси назорат қилиниши керак.



### *Ренин-ангиотензин-альдостеронли тизимнинг (РААТ) икки томонлама блокадаси*

Қандли диабет ва/ёки буйрак функциясининг мўтадил ёки оғир бузилиши бўлган (КФТ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> тана юзаси майдони) пациентларда ААФ ингибиторларини алискирен ёки таркибида алискирен бўлган препаратлар билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас ва бошқа пациентларда ҳам тавсия этилмайди. Диабетик нефропатияси бўлган пациентларда ААФ ингибиторларини АРА II билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас ва бошқа пациентларда ҳам тавсия этилмайди. РААТ ни икки томонлама блокадасида антиартериал гипотензия, гиперкалиемия ва буйрак функцияси бузилишининг хавфи (жумладан, ўткир буйрак етишмовчилиги хавфи ((ЎБЮ)) юқори бўлади, яъни монотерапия сифатида санаб ўтилган гуруҳдаги препаратларнинг бирини қўллашга қараганда АРА II ва ААФ ингибиторларини бир вақтда қўллаш ҳолатларида. Бундай мажмуа тавсия этилмайди.

Препаратларни бир вақтда қўллаш зарурлигида буйрак фаолиятини назорат қилиш тавсия этилган (жумладан, қон зардобидида калий таркибини ва креатинин концентрациясини вақти-вақти билан назорат қилиб туриш).

#### *Буйрак функциясининг бузилиши*

Буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда тиазид диуретиклар етарлича самара бермаслиги ва КК ≤30 мл/мин бўлганида (яъни, оғирлик даражаси ўртача ва оғир бўлган буйрак етишмовчилигида) самарасиз бўлиши мумкин.

Буйрак етишмовчилиги (КК <80 мл/мин) бўлган пациентларга алоҳида қўлланиладиган эналаприл ва гидрохлоротиазиднинг танланган дозалари мажмуаланган препаратнинг битта таблеткасидаги ушбу компонентларнинг дозасига мувофиқ бўлмагунча Энап®-НЛ 20 препаратини буюрмаслик лозим.

Анамнезда ҳеч қандай буйрак касалликларининг белгиларисиз антиартериал гипертензияси бўлган айрим пациентларда бир вақтда эналаприл ва диуретик билан даволашда одатда қон зардобидида мочевино ва креатинин концентрациясининг аҳамиятсиз ва транзитор ошиши пайдо бўлган. Бундай ҳолатларда Энап®-НЛ 20 препарати билан даволаш тўхтатилиши керак. Кейинчалик даволаш камроқ дозаларда тикланиши ёки препаратнинг ҳар бир компоненти монотерапияда қўлланилиши мумкин.

Буйрак артерияларининг икки томонлама стенози ёки ягона буйрак артериясининг стенози бўлган айрим пациентларда ААФ ингибиторлари билан даволашда қон зардобидида мочевино ва креатинин концентрациясининг ошиши кузатилган. Ўзгаришлар одатда қайтувчи бўлган, даволаш тўхтатилгандан кейин кўрсаткичлар дастлабки қийматларига қайтган. Шу каби табиатдаги ўзгаришлар буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда кўпроқ эҳтимолли.

#### Гидрохлоротиазид

##### *Буйраклар функциясининг бузилиши*

Буйраклар функцияси бузилиши бўлган пациентларда гидрохлоротиазид азотемияни чақириши мумкин. Буйрак етишмовчилигида гидрохлоротиазиднинг тўпланиш эҳтимоли бор.

Буйрак функцияси пасайган пациентларда КК нинг даврий назорати ўтказилиши зарур. Буйрак функциясининг бузилиши ривожланишида ва/ёки олигурия (анурия)нинг бошланишида гидрохлоротиазидни бекор қилиш лозим.

##### *Жигар функциясининг бузилиши*

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентларда тиазид диуретикларни қўллашда жигар энцефалопатиясининг ривожланиш эҳтимоли бор. Оғир даражали жигар етишмовчилиги ёки жигар энцефалопатияси бўлган пациентларда тиазидларни қўллаш мумкин эмас. Енгил ва ўртача даража оғирликдаги жигар етишмовчилиги ва/ёки жигарнинг ривожланувчи касалликлари бўлган пациентларда гидрохлоротиазид эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак, чунки, ҳаттоки сув-электролит мувозанатнинг биров ўзгариши ва қон зардобидида аммонийнинг тўпланиши ҳам жигар комасини чақириши мумкин. Энцефалопатия симптомлари пайдо бўлган ҳолатда диуретикларни қабул қилишни дарҳол тўхтатиш лозим.



### *Сув-электролит мувозанати ва метаболик бузилишлар*

Тиазид диуретиклар (жумладан, гидрохлортиазид) АҚХ пасайтирилишини (гиповолемияни) ва сув-электролит мувозанатининг бузилишини (жумладан, гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремия алкалози) чақириши мумкин. Сув-электролит мувозанати бузилишининг клиник симптомлари бўлиб оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватинининг қуруқлиғи, ташналик, ҳолсизлик, ланжлик, чарчоқлик, уйқучанлик, ҳавотирлик, мушаклар оғриғи ёки тиришишлар, мушаклар кучсизлиғи, артериал босининг (АБ) яққол пасайиши, олигурия, тахикардия, аритмия ва меъда-ичак йўллари (МИЙ) томонидан бузилишлар (кўнгил айниши ва қусиш каби) ҳисобланади. Гидрохлортиазид билан даволашни қабул қилаётган пациентларда (айниқса, давомли курсли даволашда) сув-электролит мувозанати бузилишининг клиник симптомларини аниқлаш, қон плазмасида электролитлар миқдорини мунтазам назорат қилиш лозим.

### *Натрий*

Барча диуретик препаратлар, баъзида оғир асоратларга олиб келувчи гипонатриемияни чақириши мумкин. Гипонатриемию ва гиповолемия сувсизланишга ва ортостатик гипотензияга олиб келиши мумкин. Хлор ионларининг ёндош пасайиши иккиламчи компенсаторли метаболик алкалозга олиб келиши мумкин, бироқ ушбу самаранинг тез-тезлиғи ва яққоллик даражаси аҳамиятли эмас. Қон плазмасида натрий миқдорини даволаш бошлангунига қадар аниқлаш ва ушбу кўрсаткични гидрохлортиазид қабул қилиш фонида мунтазам назорат қилиш тавсия этилади.

### *Калий*

Тиазид ва тиазидсимон диуретикларни қўллашда қон плазмасида калий миқдорининг кескин пасайиши ва гипокалиемию ривожланиши хавфи (қон плазмасида калий миқдори 3,4 ммоль/л дан паст) мавжуд. Гипокалиемию юрак ритми бузилишининг (жумладан, оғир аритмияларнинг) ривожланиш хавфини оширади ва юрак гликозидларининг токсик таъсирини кучайтиради. Бундан ташқари, гипокалиемию (брадикардия каби) "пируэт" туридаги полиморф қоринчали тахикардиянинг ривожланишига ёрдам берувчи ҳолат ҳисобланади, у ўлим оқибатига олиб келиши мумкин.

Гипокалиемию пациентларнинг қуйидаги гуруҳлари учун энг катта хавфни ифода этади: кекса ёшдаги шахслар, "пируэт" туридаги полиморф қоринчали тахикардияни чақириши ёки ЭКГ да QT оралиғи давомийлиғи оширилишини чақириши мумкин бўлган антиаритмик ва ноантиаритмик препаратлар билан бир вақтда даволанаётган пациентлар, жигар фаолияти бузилиши, ЮИК, сурункали юрак етишмовчилиғи бўлган пациентлар. Бундан ташқари, юқори хавф гуруҳига QT оралиғи ошган пациентлар ҳам киради. Бунда, ушбу кўтарилиш туғма сабаблар ёки дори воситаларининг таъсири билан боғлиқлиғи ҳеч қандай аҳамиятга эга эмас.

Барча юқорида таърифлаб ўтилган ҳолатларда гипокалиемиюнинг ривожланиш хавфидан сақланиш ва қон плазмасида калий миқдорини мунтазам назорат қилиб бориш зарур. Қон плазмасида калий миқдорини даволаш бошлангандан кейин биринчи ҳафта давомида илк бор ўлчаш зарур. Гипокалиемию пайдо бўлишида тегишли даволаш тайинланиши керак. Гипокалиемиюга калий сақловчи препаратларни қўллаш ёки калийга бой озиқ-овқат маҳсулотларини (қуруқ мевалар, мевалар, сабзавотлар) қабул қилиш билан тузатиш киритиш мумкин.

### *Кальций*

Тиазид диуретиклар қон плазмасида калий миқдорининг аҳамиятсиз ва вақтинчалик ошишига олиб келиб, буйрақлар орқали кальций ионларининг чиқарилишини пасайтириши мумкин. Баъзи пациентларда тиазид диуретикларни узоқ вақт қўллашда гиперкальциемию ва гиперфосфатемия билан паракалконсимон безларнинг патологик ўзгаришлари кузатилган, аммо гиперпаратиреознинг (нефролитиаз, суяк тўқимаси минерал зичлигининг пасайиши, яра касаллиғи) одатий асоратларисиз. Яққол ифодаланган гиперкальциемию аввал ташхис қилинмаган гиперпаратиреознинг намоийши бўлиши мумкин.



Кальцийнинг метаболизмига ўз таъсири сабабли тиазидлар парақалқонсимон безлар фаолиятининг лаборатор кўрсаткичларига таъсир қилиши мумкин. Парақалқонсимон безларнинг функциясини тадқиқот қилишдан аввал тиазид диуретикларнинг (жумладан, гидрохлоротиазид) қабул қилинишини тўхтатиш керак.

#### *Магний*

Тиазидлар буйраклар орқали магний ионларининг чиқарилишини ошириши мумкинлиги аниқланган, бу гипомагниемияга олиб келиши мумкин. Гипомагниемиянинг клиник аҳамияти ноаниқлигича қолмоқда.

#### *Глюкоза*

Тиазид диуретиклар билан даволаш глюкозага толерантликни бузиши мумкин. Қўзғалувчан ёки латентли кечувчи қандли диабети бўлган пациентларда гидрохлоротиазидни қўллашда қонда глюкоза концентрациясини мунтазам назорат қилиш зарур. Гипогликемик дори препаратларининг дозасига тузатиш киритиш талаб этилиши мумкин.

#### *Сийдик кислотаси*

Подаграси бўлган пациентларда подагра хуружларининг тез-тезлиги ошиши ёки подагранинг кечиши зўрайиши мумкин. Подаграси ва сийдик кислотаси метаболизмининг бузилиши (гиперурикемия) бўлган пациентлар устидан синчков назорат ўрнатиш зарур.

#### *Литидлар*

Гидрохлоротиазидни қўллашда қон плазмасида холестерин ва триглицеридларнинг концентрацияси ошиши мумкин.

#### *Хориоидал сув тўпланиши/ўткир миопия/ўткир иккиламчи ёпиқ бурчакли глаукома*

Гидрохлоротиазид кўриш майдонининг бузилиши билан хориоидал сув тўпланишига, ўткир миопияга ва иккиламчи ёпиқ бурчакли глаукома ўткир хуружининг ривожланишига олиб келувчи идиосинкразик реакцияни чақириши мумкин. Симптомлар кўриш ўткирлигининг тўсатдан пасайишини ёки кўзлардаги оғрикни ўз ичига киритади; улар, одатда, гидрохлоротиазид билан даволаш бошлангандан бир неча соат ёки ҳафта давомида намоён бўлади. Даволаш ўтказилмаганида ўткир ёпиқ бурчакли глаукома кўриш қобилятининг қайтариб бўлмайдиган йўқолишига олиб келиши мумкин. Симптомлар пайдо бўлишида гидрохлоротиазид қабул қилинишини иложи борица тезроқ тўхтатиш зарур. Агар кўз ичи босими назорат қилинмайдиган бўлиб қолаверса, шошилинч медикаментозли даволаш ёки жарроҳлик аралашуви талаб этилиши мумкин. Ўткир ёпиқ бурчакли глаукома ривожланишининг хавф омили бўлиб анамнезда сульфонамидлар ҳосилаларига ёки пенициллинг нисбатан аллергия реакция ҳисобланади.

#### *Иммун тизими томонидан бузилишлар*

Тиазид диуретиклар (жумладан, гидрохлоротиазид) тизимли қизил югурикнинг зўрайишига ёки кучайишига, ҳамда югуриксимон реакцияга олиб келиши ҳақида хабарлар мавжуд.

Тиазид диуретикларни қабул қилаётган пациентларда юқори сезувчанлик реакциялари, хаттоки, анамнезда аллергия реакциялар ёки бронхал астманинг мавжудлигига кўрсатмалар бўлмаганида ҳам кузатилиши мумкин.

#### *Фотосезувчанлик*

Тиазид диуретикларни қабул қилишда фотосезувчанлик реакциялари ривожланган ҳолатлари ҳақида маълумотлар бор. Гидрохлоротиазидни қабул қилиш фонида фотосезувчанлик пайдо бўлиши ҳолатида даволашни тўхтатиш лозим. Агар диуретик қабул қилинишини давом эттириш зарур бўлса, у ҳолда тери қатламларини куёш нурларнинг ёки сунъий ультрабинафша (УБ)-нурларнинг таъсиридан ҳимоялаш лозим.

#### *НМТС*

Дания Миллий Саратон Регистрининг маълумотларини қўллаш орқали бажарилган иккита фармакоэпидемиологик тадқиқотларда гидрохлоротиазидни қабул қилиш ва НМТС (базал хужайрали карцинома ва ясси хужайрали карцинома) ривожланиши хавфининг ошиши ўртасидаги алоқаси намоён қилинган. НМТС ривожланиши хавфи



гидрохлоротиазиднинг йиғинди (тўпланган) дозасини оширишда кўтарилган. НМТС ривожланишининг эҳтимолли механизми гидрохлоротиазиднинг фотосенсибилизацияловчи таъсири ҳисобланади. Монотерапия сифатида ёки бошқа дори воситалари билан мажмуада гидрохлоротиазидни қабул қилаётган пациентлар НМТС ривожланиши хавфи борасида хабардор қилиниши керак. Бундай пациентларга ҳар қандай янги шубҳали шикастланишларни, ҳамда теридаги мавжуд шикастланишлардаги ўзгаришларни аниқлаш мақсадида тери қатламини мунтазам кўздан кечириш тавсия этилади.

Терининг барча шубҳали ўзгаришлари ҳақида дарҳол шифокорга хабар бериш лозим. Терининг шубҳали майдонлари мутахассис томонидан текширилиши керак. Ташхисни аниқлаштириш учун тери биоптатларининг гистологик тадқиқоти талаб этилиши мумкин. НМТС ривожланиш хавфини минималлаштириш мақсадида пациентларга куёш ёруғлигининг ва АБ-нурларининг таъсирини чеклаш ҳамда мувофиқ ҳимоя воситаларини қўллаш каби олдини олиш чораларига риоя қилиш тавсия этилади.

Анамнезда НМТС и бўлган пациентларда гидрохлоротиазид қўлланилишининг мақсадга мувофиқлигини қайта кўриб чиқиш тавсия этилади.

#### *Алкоголь*

Гидрохлоротиазид билан даволаш даврида алкогольли ичимликларни истеъмол қилиш тавсия этилмайди, чунки этанол тиазид диуретикларнинг антигипертензив самарасини оширади.

#### *Бошқалар*

Церебрал ва коронар артерияларнинг яққол кўринишга эга бўлган атеросклерози бор пациентларда гидрохлоротиазидни ўта эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим.

Тиазид диуретиклар қалқонсимон без фаолиятидаги бузилиш белгиларини намоён қилмасдан, қон плазмаси оксиллари билан боғлиқ бўлган йод микдорини пасайтириши мумкин.

#### *Ўткир респиратор токсиклик*

Гидрохлоротиазидни қабул қилишдан кейин жуда кам ҳолларда ўткир респиратор токсикликнинг оғир ҳолатлари, жумладан, ЎРДС ҳақида хабар берилган. Ўпкалар шишиши одатда гидрохлоротиазидни қабул қилишдан кейин бир неча минут ёки соат давомида ривожланади. Дастлаб симптомлар ўз ичига нафас сиқиши, безгак, ўпкалар ҳолатининг ёмонлашиши ва артериал гипотензияни киритади. ЎРДС ташхисига шубҳа бўлганида Энап-НЛ 20 препаратини бекор қилиш ва мувофиқ даволашни тайинлаш лозим. Аввал гидрохлоротиазидни қабул қилгандан кейин ЎРДС кузатилган пациентларга гидрохлоротиазидни тайинлаш мумкин эмас.

#### *Литий препаратлари*

Литий препаратлари, эналаприл ва диуретикларни бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

#### *Этник хусусиятлар*

Бошқа ААФ ингибиторлари каби Энап-НЛ 20 препарати бошқа ирқ вакиллариغا нисбатан негроид ирқидаги пациентларга камроқ яққол антигипертензив таъсир кўрсатади.

#### Болалар ва ўсмирлар

Болаларда ва ўсмирларда қўлланиш самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланмаган.

#### Ёрдамчи моддалар

#### *Лактоза моногидрати*

Кам учрайдиган ирсий галактоза кўтара олмаслиги, лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоза мальабсорбцияси бўлган пациентлар ушбу препаратни қабул қилмасликлари лозим.

#### *Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши*

#### Ҳомиладорлик

Ҳомиладорлик пайтида Энап®-НЛ 20 препаратини қўллаш мумкин эмас. Препаратни қўллаш она учун ҳаётий муҳим бўлмаса, ҳомиладорлик ташхиси қўйилганда Энап®-НЛ 20 препаратини қабул қилиш дарҳол тўхтатилиши керак.



### *Гидрохлоротиазид*

Ҳомиладорлик вақтида (айниқса, I-триместрда) гидрохлоротиазид қўлланилишининг чегараланган тажрибаси мавжуд. Гидрохлоротиазид йўлдош тўсиғи орқали кириб боради. Гидрохлоротиазиднинг фармакологик таъсир кўрсатиш механизми асосида шундай хулоса қилиш мумкин, яъни, иккинчи ва учинчи триместрлар пайтида қўлланилиши фетоплацентар перфузиянинг бузилишига олиб келиши ва янги туғилган чақалоқда сариқ касаллиги, сув-электролит мувозанатининг бузилиши ва тромбоцитопенияни келтириб чиқариши мумкин.

Гидрохлоротиазид гестауон шишни, гестацион артериал гипертензияни ёки преэклампсияни даволаш учун қўлланилмаслиги керак, чунки бу АҚХ ни пасайишига ва ижобий терапевтик самарасиз плацентар перфузияга олиб келиши мумкин.

Бошқа даволашни қўллаш мумкин бўлмаган кам ҳолатлардан ташқари гидрохлоротиазид ҳомиладорларда артериал гипертензияни даволашда қўлланилмаслиги керак.

Янги туғилган чақалоқнинг қонидан гидрохлоротиазидни чиқариш имкони тўғрисида маълумотлар йўқ.

### *Эналаприл*

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида оналари ААФ ингибиторларини қабул қилган янги туғилган чақалоқлар устидан ўтказилган ретроспектив эпидемиологик тадқиқотнинг нашр қилинган маълумотларида ҳомиладорликнинг биринчи триместрида оналари ААФ ингибиторларини қабул қилмаган янги туғилган чақалоқларга қараганда жиддий туғма ривожланиш нуқсонларининг юқори хавфи қайд этилган. Туғма нуқсонлар ҳолатлари сони паст бўлган ва ушбу тадқиқот натижалари такроран тасдиқланмаган.

ААФ ингибиторлари ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи триместрида ҳомиладорлар томонидан қўлланилганида, улар ҳомила ёки янги туғилган чақалоқнинг касалланишига ёки ўлимига олиб келиши мумкин. Мазкур даврларда ААФ ингибиторларини қўллаш ҳомила ва янги туғилган чақалоққа нисбатан салбий таъсири билан кузатилган, у артериал гипотензия, буйрак етишмовчилиги, гиперкалиемия ва/ёки янги туғилган чақалоқ бошчаноғи суякларининг гипоплазияси кўринишида намоён бўлган. Шунингдек, ҳомила муддатидан илгари туғилиши, ҳомила бачадон ичида кеч ривожланиши ва артериал (Ботталов) каналнинг битмаслиги ҳақида хабар берилган, бироқ, ушбу ҳолатлар ААФ ингибиторларининг таъсири билан боғлиқ эканлиги номаълум.

Эҳтимол, олигогидрамнионнинг ривожланиши ҳомила буйраги функциясининг пасайиши натижасида содир бўлади. Бу асорат ҳомила оёқ-қўлларининг контрактурасига, бошчаноғи суякларининг, жумладан, юз қисмининг деформациясига, ўпкаларининг гипоплазиясига олиб келиши мумкин. Мазкур ножўя самаралар, эҳтимол, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ААФ ингибиторлари бачадон ичи таъсирининг натижаси ҳисобланмайди.

Соғлом аёлларда ҳомиладорлик пайтида диуретикларни одатий тарздагидек қўллаш тавсия этилмайди, чунки улар она ва ҳомилани кераксиз хавфга дучор қилади, айнан - эмбрионал сариқ касаллик ва янги туғилган чақалоқларда сариқ касалликнинг, тромбоцитопениянинг ва катта пациентларда кузатилган бошқа эҳтимолли ножўя реакцияларнинг ривожланишига олиб келади.

Ҳомиладорлик пайтида Энап®-НЛ 20 препаратини буюришда пациент аёлни ҳомила учун потенциал хавфи борлиги тўғрисида хабардор қилиш зарур. Ҳомиладорлик пайтида препаратни қўллаш зарур бўлган жуда кам ҳолатларда амниотик суяқлик индексини баҳолаш учун вақти-вақти билан ультратовушли текширув ўтказилиши лозим. Ультратовушли текширув чоғида олигогидрамнион аниқланган ҳолатда, агар препаратни қабул қилиш она учун ҳаётий муҳим бўлмаса, Энап®-НЛ 20 препаратини қабул қилишни тўхтатиш зарур. Шунга қарамасдан, пациент аёл ҳам, шифокор ҳам олигогидрамнион ҳомила қайтмайдиган ҳолда шикастланиш билан ривожланишини билиши керак.

Агар ААФ ингибиторларини қабул қилиш фонида ҳомиладорлик пайтида олигогидрамнион ривожланиши кузатилса, унда ҳомиладорликнинг муддатига қараб,



ҳомиланинг функционал ҳолатини баҳолаш учун стресс тест, ностресс тест ўтказиш ёки ҳомила физиологик профилини аниқлаш зарур бўлиши мумкин.

Ҳомиладорлик пайтида оналари Энап®-НЛ 20 препаратини қабул қилган янги туғилган чақалоқлар артериал гипотензия, олигурия ва гиперкалиемиyani аниқлаш юзасидан синчков текширилиши керак. Эналаприл йўлдош тўсиғи орқали кириб боради. У янги туғилган чақалоқнинг қон айланмасидан перитонеал диализ ёрдамида қисман чиқарилиши мумкин. Назарий жиҳатдан у, шунингдек, алмашиб қон қуйиш орқали чиқарилиши мумкин.

#### Лактация

Эналаприл ва тиазид диуретиклар онанинг сути билан изли миқдорларда чиқарилади. Эмизиш пайтида Энап®-НЛ 20 препаратини қўллаш зарур бўлганида пациент аёл эмизишни тўхтатиши керак.

#### ***Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири***

Транспорт воситаларини ва механизмларни бошқаришда бош айланиши ва ҳолсизлик ривожланиши мумкинлигини ҳисобга олиш лозим.

#### **Доза ошириб юборилиши**

##### Эналаприл

*Симптомлари:* доза ошириб юборилганлигининг кўпроқ ўзига хос симптомлари РААТ блокадаси билан бир вақтда препарат қабул қилингандан сўнг тахминан 6 соатдан кейин бошланадиган АБнинг яққол пасайиши ва ступор ҳисобланади. Терапевтик дозалар қўлланилишида кузатилган қон зардобиди эналаприлатнинг 100 ва 200 баробар ортиқ концентрациялари тегишли равишда 300 мг ва 440 мг эналаприл қабул қилингандан кейин пайдо бўлган.

*Даволаш:* эналаприлат тизимли қон айланмасидан гемодиализ ёрдамида чиқарилиши мумкин.

##### Гидрохлоротиазид

*Симптомлари:* гидрохлоротиазид дозаси ошириб юборилганлигининг кўп учрайдиган намоиши ўткир суюқлик йўқотилиши (дегидратация) ва электролит бузилишлар (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) билан кузатиладиган диурезнинг ошиши ҳисобланади. Гидрохлоротиазид билан дозани ошириб юбориш қуйидаги симптомлар билан намоён бўлиши мумкин:

- юрак-қон томир тизими томонидан - тахикардия, АБнинг пасайиши, шок;
- нерв тизими томонидан - ҳолсизлик, онгнинг чалкашлиги, бош айланиши ва сон-болдир мушакларининг спазмлари, парестезия, онгнинг бузилиши, чарчоқлик;
- меъда-ичак йўли томонидан - кўнгил айланиши, қусиш, ташналик;
- буйраклар ва сийдик чиқарувчи йўллар томонидан: полиурия, олигурия ёки анурия (гемоконцентрация сабабли);
- лаборатор кўрсаткичлар: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, қон плазмасида мочевино азотининг юқори таркиби (айниқса буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда).

*Даволаш:* дозани ошириб юборишда симптоматик ва қўллаб турувчи даволаш ўтказилади. Агар препарат яқинда қабул қилинган бўлса, гидрохлоротиазидни чиқариш учун қусиш индукцияси ёки меъдани ювиш кўрсатилган. Гидрохлоротиазид сўрилишини фаоллаштирилган кўмирнинг ичга қабул қилиниши билан пасайтириш мумкин. АБнинг пасайиши ёки шок ҳолатида плазманинг ўрнини босувчи суюқликларни юбориш билан АҚХ ва электролитлар (калий, натрий) танқислигини тўлдириш керак. Нафас олиш бузилишларида кислород ингаляцияси ёки ўпкаларнинг сунъий вентилляцияси тавсия этилган. Сув-электролит мувозанатини (айниқса, қон зардобиди калий таркибини) ва буйраклар фаолиятини улар меъёрий ҳолатга келгунича назорат қилиш лозим.



Махсус антидот йўқ. Гидрохлоротиазид гемодиализда чиқарилади, бироқ, унинг чиқарилиш даражаси аниқланмаган.

#### Гидрохлоротиазид + эналаприл

Доза ошириб юборилганлигини ўзига хос даволаш бўйича маълумотлар йўқ. Даволаш симптоматик ва қўллаб турувчи. Пациент синчков шифокор назорати остида бўлиши керак, препарат билан даволаш тўхтатилиши керак. Агар препарат яқин орада қабул қилинган бўлса меъдани ювиш ҳамда регидратацияни, сув-электролит мувозанатининг бузилишини ва артериал гипотензияни стандарт чора-тадбирлар ёрдамида даволаш тавсия этилади. Доза ошириб юборилишининг тавсия этилган давоси: 0,9% натрий хлориди эритмасининг вена ичи инфузияси.

#### **Чиқарилиш шакли**

Таблеткалар, 20 мг/12,5 мг.

10 таблеткадан ОПА/Ал/ПВХ фольгадан ва алюмин фольгадан блистерда. 2, 3, 6, 9 ёки 10 тадан блистерда тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан картон ўрамга жойланади.

#### **Сақлаш шароитлари**

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ҳимояланган жойда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

#### **Яроқлилиқ муддати**

5 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

#### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

#### **Ишлаб чиқарувчи**

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

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили**

Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» ваколатхонаси

100015, Ўзбекистон, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929, телефакс: +99878 150 1044