

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лизиноприл – ВЕРТЕКС

Регистрационный номер: ЛП-000093

Торговое наименование: Лизиноприл – ВЕРТЕКС

Международное непатентованное наименование (МНН): лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

Дозировка 5 мг

действующее вещество: лизиноприла дигидрат – 5,44 мг (в пересчете на лизиноприл – 5,00 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 64,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 27,56 мг; кроскармеллоза натрия – 2,00 мг; магния стеарат – 1,00 мг.

Дозировка 10 мг

действующее вещество: лизиноприла дигидрат – 10,89 мг (в пересчете на лизиноприл – 10,00 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 72,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 34,11 мг; кроскармеллоза натрия – 2,00 мг; магния стеарат – 1,00 мг.

Дозировка 20 мг

действующее вещество: лизиноприла дигидрат – 21,78 мг (в пересчете на лизиноприл – 20,00 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 144,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 68,22 мг; кроскармеллоза натрия – 4,00 мг; магния стеарат – 2,00 мг.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской (дозировки 5 мг и 10 мг) или с фаской и односторонней риской (дозировка 20 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Ангиотензинпревращающего фермента ингибитор (АПФ ингибитор).

Код АТХ

C09AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лизиноприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение концентрации

ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, что может приводить к увеличению содержания калия в плазме крови. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку на сердце, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

После приема лизиноприла внутрь антигипертензивное действие начинает проявляться приблизительно через 1 ч. Максимальный антигипертензивный эффект наблюдается через 6-7 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта зависит от величины дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес. При резкой отмене препарата не отмечено выраженного повышения АД.

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает степень альбуминурии. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в среднем на 25 %, но абсорбция может варьировать от 6 % до 60 %. Биодоступность в среднем составляет 25 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Практически не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) у здоровых добровольцев (90 нг/мл) достигается через 6-7 ч. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл практически не подвергается метаболизму.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12,6 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены, биодоступность составляет 16 %.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 5-30 мл/мин) концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови и увеличение $T_{1/2}$.

У пациентов с выраженным нарушением функции печени (в том числе с циррозом печени) около 30 % лизиноприла всасывается из ЖКТ, а биодоступность повышена на 50 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

У пациентов пожилого возраста $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики);
- раннее лечение острого инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии (в первые 24 ч у пациентов со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности);
- диабетическая нефропатия (снижение альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с нормальным артериальным давлением и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ или другим компонентам препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ;
- наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- гемодиализ или гемофильтрация с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69®);
- аферез липопротеидов низкой плотности с использованием декстрана сульфата;
- десенсибилизирующая терапия к яду перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы);
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; реноваскулярная гипертензия; почечная недостаточность; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза); печеночная недостаточность; сахарный диабет; гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли; одновременное применение с препаратами лития; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; одновременное проведение

процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата; гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69[®]); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте); применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; применение у пациентов негроидной расы; применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение лизиноприла во время беременности противопоказано. Лизиноприл проникает через плаценту. При установлении беременности прием лизиноприла нужно прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативном влиянии препарата на плод в случае применения во время I триместра нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Женщины, планирующие беременность, не должны принимать ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены о потенциальной опасности применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл.

Были описаны случаи олигогидрамниона, предположительно вследствие нарушения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, черепно-лицевой деформации, гипопластическому развитию легких.

Период грудного вскармливания

Нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи, предпочтительно в утренние часы.

Для обеспечения режима дозирования лизиноприла в дозе 2,5 мг рекомендуется применять лизиноприл в таблетках по 2,5 мг или по 5 мг с риской других производителей. При *артериальной гипертензии* пациентам, не получающим другие гипотензивные средства, рекомендованная начальная доза лизиноприла составляет 5-10 мг 1 раз в сутки в зависимости от состояния пациента. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2 недели на 5 мг до средней терапевтической дозы 20-40 мг в сутки (увеличение дозы свыше 40 мг в сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Обычная суточная поддерживающая доза – 20 мг. Максимальная суточная доза – 40 мг.

Терапевтический эффект развивается обычно через 2-4 недели после начала лечения, что следует учесть при увеличении дозы. При недостаточном клиническом эффекте возможно комбинированное применение препарата с другими гипотензивными препаратами.

Если пациент получал предварительное лечение диуретиками, то прием таких препаратов необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения лизиноприла. Если это невозможно, то начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг в сутки. В этом случае, после приема первой дозы рекомендуется медицинский контроль в течение

нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 часов), так как может возникнуть выраженное снижение АД.

При *реноваскулярной гипертензии* или других состояниях с повышенной активностью РААС целесообразно назначать более низкую начальную дозу лизиноприла – 2,5-5 мг в сутки, тщательно контролируя состояние пациента (контроль АД, функции почек, содержания калия в плазме крови). Поддерживающую дозу, продолжая регулярный контроль, следует подбирать в зависимости от динамики АД.

При *нарушениях функции почек* ввиду того, что лизиноприл выводится почками, начальная доза должна быть определена в зависимости от КК (см. Таблицу 1). Далее подбор доз следует производить в зависимости от индивидуальных реакций при регулярном контроле функции почек, содержания калия, натрия в плазме крови.

Таблица 1

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза лизиноприла, мг в сутки
30-80	5-10
10-30	2,5-5
менее 10*	2,5

*включая пациентов, находящихся на гемодиализе

При *стойкой артериальной гипертензии* показана длительная поддерживающая терапия в дозе 10-15 мг в сутки.

При *ХСН* начальная доза лизиноприла – 2,5 мг в сутки, с последующим увеличением дозы на 2,5 мг через 1-2 недели до обычной, поддерживающей суточной дозы 5-20 мг. Максимальная суточная доза – 20 мг.

У *пациентов пожилого возраста* (старше 65 лет) часто наблюдается более выраженное длительное антигипертензивное действие, что связано с уменьшением скорости выведения лизиноприла. Рекомендуется начинать лечение с 2,5 мг в сутки.

Раннее лечение острого инфаркта миокарда (в первые 24 ч у пациентов со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности) в составе комбинированной терапии

Лечение препаратом может быть начато в первые 24 ч от начала симптомов инфаркта миокарда. Начальная доза лизиноприла в первые сутки – 5 мг, затем – 5 мг через 24 ч после первой дозы, 10 мг – через 48 часов и затем по 10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения должен составлять не менее 6 недель.

В начале лечения или в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда у пациентов с исходно низким систолическим АД (120 мм рт. ст. или ниже) необходимо назначать меньшую дозу – 2,5 мг. В случае снижения систолического АД менее 100 мм рт. ст., суточную дозу в 5 мг можно при необходимости снизить до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения систолического АД менее 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч препарат следует отменить.

При *диабетической нефропатии* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа применяется доза лизиноприла 10 мг 1 раз в сутки. Дозу возможно при необходимости увеличивать до 20 мг 1 раз в сутки с целью достижения значений диастолического АД менее 75 мм рт. ст. в положении «сидя». У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа применяется такая же доза, с целью достижения значений диастолического АД менее 90 мм рт. ст. в положении «сидя».

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$;
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;
очень редко	$< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – снижение гемоглобина, снижение гематокрита;
 очень редко – угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, головная боль;
 нечасто – лабильность настроения, парестезия, вертиго, нарушение сна, извращение вкуса;
 редко – угнетение сознания;
 частота неизвестна – депрессия, синкопе, растерянность, сонливость, судорожные подергивания мышц конечностей и губ.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – инфаркт миокарда, тахикардия;
 частота неизвестна – боль в груди, брадикардия, усугубление симптомов сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – ортостатическая гипотензия;
 нечасто – нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у пациентов повышенного риска), синдром Рейно;
 частота неизвестна – выраженное снижение АД.

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

часто – «сухой» кашель;
 нечасто – ринит;
 очень редко – синусит, диспноэ, бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – диарея, рвота;
 нечасто – тошнота, диспепсия, боль в области живота;
 редко – сухость слизистой оболочки полости рта;
 очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – гепатит, печеночно-клеточная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь, зуд;
 редко – крапивница, алопеция, псориаз, фотосенсибилизация, гиперемия кожи лица;
 очень редко – повышенное потоотделение, пузырчатка (пемфингус), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема, псевдолимфома кожи.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – нарушение функции почек;
 нечасто – снижение потенции;
 редко – уремия, острая почечная недостаточность, гинекомастия;

очень редко – олигурия, анурия;
частота неизвестна – протеинурия.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – повышение концентрации мочевины, повышение концентрации креатинина, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкалиемия;
редко – увеличение концентрации билирубина в крови, гипонатриемия;
очень редко – снижение концентрации глюкозы в крови, повышение титра антинуклеарных антител, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Прочие:

нечасто – астения, повышенная утомляемость;
редко – миалгия, артралгия/артрит, васкулит, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани;
очень редко – кишечинальный ангионевротический отек;
частота неизвестна – анорексия, лихорадка (имеются сообщения о развитии волчаночноподобного синдрома, который может включать в себя лихорадку, миалгию, артралгию/артрит, повышение титра антинуклеарных антител, увеличение СОЭ, эозинофилию, лейкоцитоз, возможно развитие кожной сыпи, реакции фоточувствительности или других кожных проявлений), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препарата золота для внутривенного введения (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемия лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность, почечная недостаточность, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, «сухой» кашель, нарушение водно-электролитного баланса, коллапс, гипервентиляция легких.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Если препарат был принят недавно, то необходимо принять меры по его удалению из ЖКТ (провокация рвоты, промывание желудка, применение энтеросорбентов и слабительных средств). При выраженном снижении АД необходимо перевести пациента в положение «лежа на спине с приподнятыми вверх ногами» (положение Тренделенбурга). Далее показано восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК) путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида или других плазмозамещающих растворов. При необходимости решить вопрос о применении вазопрессорных средств. В случае развития устойчивой к лечению брадикардии необходимо применение искусственного водителя ритма. Необходимо контролировать функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, АД, концентрацию мочевины, КК, водно-электролитный баланс. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена

отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и регулярным контролем АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]), повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме и функции почек.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с сульфаметоксазолом/триметопримом сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, поэтому лизиноприл следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

Другие гипотензивные лекарственные средства

При одновременном применении с вазодилататорами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, диуретиками и другими гипотензивными лекарственными средствами усиливается выраженность антигипертензивного действия лизиноприла.

Препараты лития

При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выведение лития из организма может снижаться. Поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

Нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки, снижают антигипертензивный эффект лизиноприла.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное

количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Не противопоказано применение лизиноприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Одновременный прием лизиноприла и инсулина, а также пероральных гипогликемических средств может приводить к развитию гипогликемии. Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии/наркотические средства

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, средствами для общей анестезии, барбитуратами, миорелаксантами наблюдается усиление антигипертензивного действия лизиноприла.

Альфа- и бета-адреномиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), также как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект лизиноприла.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Этанол

При одновременном применении этанол усиливает антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Совместное применение ингибиторов АПФ с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками увеличивает риск развития нейтропении/агранулоцитоза.

Препараты золота

При одновременном применении лизиноприла и препаратов золота внутривенно (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем, одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Совместное применение лизиноприла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

Фармакокинетические взаимодействия

Антациды и колестирамин снижают всасывание лизиноприла в желудочно-кишечном тракте.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванного терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД.

Под строгим контролем врача следует применять лизиноприл у пациентов с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или к инсульту. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата. При применении лизиноприла у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что, обычно, не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения лизиноприлом, по возможности, следует нормализовать содержание натрия и/или восполнить объем циркулирующей крови, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на пациента. В случае стеноза почечных артерий (в особенности, при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение лизиноприла может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой даже после отмены препарата.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

При остром инфаркте миокарда применение лизиноприла противопоказано при кардиогенном шоке и выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), т. к. у таких пациентов применение вазодилатора может существенно ухудшить показатели гемодинамики. У пациентов с низким систолическим АД (>100 мм рт. ст. и ≤120 мм рт. ст.) в течение первых 3-х суток после острого инфаркта

миокарда следует применять низкие дозы лизиноприла (2,5 мг 1 раз в сутки). В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД $\leq$ 100 мм рт. ст.) поддерживающую дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг в сутки, при необходимости – до 2,5 мг в сутки. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла следует прекратить.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть изменена в соответствии с КК. Регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови является обязательной тактикой лечения таких пациентов. У пациентов с ХСН артериальная гипотензия может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

Реноваскулярная гипертензия

При двустороннем стенозе, или при наличии стеноза артерии единственной почки, а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение препарата может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

Трансплантация почки

Опыт применения лизиноприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и лизиноприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным, нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием лизиноприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в плазме крови.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять лизиноприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При применении лизиноприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Реакция гиперчувствительности/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка может возникнуть в любой период лечения, требует отмены препарата, применения антигистаминных препаратов и наблюдения за пациентом со стороны врача до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей и, как следствие, летального исхода. Необходимо проводить неотложную терапию (0,3-0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина)) и обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С₁-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Анафилактикоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ при проведении десенсибилизации ядом гименоптеры (перепончатокрылых), крайне редко, возможно появление угрожающей жизни анафилактикоидной реакции. Необходимо временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед началом курса десенсибилизации.

Анафилактикоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможно развитие анафилактикоидных реакций при проведении ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата. Развитие

данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран

Возможно возникновение анафилактических реакций при одновременном проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (в т. ч. AN69®). Необходимо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

Сахарный диабет

При применении лизиноприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ отмечался сухой кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическую хирургию) следует информировать врача/анестезиолога о применении ингибитора АПФ. При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз приводит к более высокой концентрации лизиноприла в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено. Не рекомендуется применение лизиноприла у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, если систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении нескольких лекарственных препаратов, которые влияют на РААС.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Комбинированная терапия

При остром инфаркте миокарда показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторы). Лизиноприл можно применять совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т. к. этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз лизиноприла приводит к более высокой концентрации лизиноприла в плазме крови. Поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, примененного в терапевтических дозах, однако необходимо учитывать, что в начале лечения возможно выраженное снижение АД, которое может влиять на способность к управлению транспортными средствами и работу с потенциально опасными механизмами, а также возможно возникновение головокружения и сонливости, поэтому следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг.

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства:

г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38