

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИЗОПРЕС

Состав: действующие вещества: лизиноприл (в виде лизиноприла дигидрата) и гидрохлоротиазид; 1 таблетка содержит 10 мг или 20 мг лизиноприла (в виде лизиноприла дигидрата) и 12,5 мг гидрохлоротиазида; **вспомогательные вещества:** маннит (Е 421), кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретики.

Код АТХ C09B A03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Лизиноприл – ингибитор АПФ, снижает концентрацию в крови ангиотензина II и альдостерона, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Препятствует деградации брадикинина и увеличивает концентрацию эндогенных простагландинов с сосудорасширяющей активностью. Угнетает тканевую ренин-ангиотензиновую систему сердца, при длительном применении предупреждает развитие гипертрофии миокарда и дилатации левого желудочка. В результате постепенно снижаются артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов, постнагрузка на сердце, давление в малом круге кровообращения и сопротивление сосудов легких, увеличивается сердечный выброс, повышается толерантность к физической нагрузке. Гидрохлоротиазид – диуретик бензотиадиазинового ряда: снижает реабсорбцию ионов натрия и хлора (в меньшей степени – калия и бикарбонатов) в проксимальных канальцах почек, а также выведение магния, кальция, мочевой кислоты. Повышает концентрационную способность почек. Подавляет способность сосудистой стенки воспринимать действие сосудосуживающих медиаторов в связи со снижением концентрации ионов натрия в цитоплазме миоцитов сосудов. Антигипертензивное действие обусловлено расширением артериол. Увеличивает (вторично) концентрацию ренина плазмы крови. Антигипертензивный эффект лизиноприла развивается через 1 час, достигает максимума через 6-7 часов и продолжается до 24 часов. Диуретический эффект гидрохлоротиазида наступает через 1-2 часа, достигает максимума через 4 часа и продолжается 6-12 часов. Комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида приводит к усилению антигипертензивного эффекта, а также предупреждает возможные при использовании гидрохлоротиазида метаболические нарушения (гипокалиемия, нарушения углеводного и липидного обменов).

Фармакокинетика. Лизиноприл: после приема всасывается примерно 25 % (6-60 %) дозы независимо от еды. Слабо связывается с белками плазмы крови (6-10 %). Не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения лизиноприла составляет 12 часов. Незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер, не кумулирует в тканях, но проявляется в плаценте и в грудном молоке. Максимальная концентрация в плазме крови, период полувыведения и продолжительность действия лизиноприла значительно

увеличиваются при снижении клубочковой фильтрации почек менее 30 мл/мин, что требует коррекции режима дозирования препарата. У пациентов пожилого возраста концентрация препарата в плазме крови и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) повышаются в 2 раза, что также требует коррекции режима дозирования препарата. Гидрохлоротиазид: хорошо всасывается (60-80 %) из пищеварительного тракта. В крови на 60 % связывается с белками. При приеме натощак период полувыведения составляет 1-2,5 часа. Выводится почками в неизменном виде (> 95 %), главным образом с мочой (60-80 %). Проникает через гематоплацентарный барьер и в грудное молоко.

Клинические характеристики.

Показания. Лечение пациентов с артериальной гипертензией легкой или средней степени тяжести, имеющей стабильное течение на фоне терапии отдельными препаратами в том же дозировании.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующим веществам или к одному из вспомогательных веществ препарата. Гиперчувствительность к другим ингибиторам АПФ. Гиперчувствительность к какому-либо производному сульфонида. Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ. Наследственный или идиопатический ангионевротический отек. Беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Тяжелое нарушение функции печени. Анурия. Одновременное применение препарата с лекарственными средствами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Гипотензивные лекарственные средства. При одновременном применении с другими гипотензивными препаратами возможно усиление антигипертензивного действия. Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект. Следует избегать назначения лизиноприла в комбинации с препаратами, содержащими алискирен (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Известно, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой развития побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного лекарственного средства, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Препараты лития. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ зарегистрированы случаи обратного повышения уровня лития в сыворотке крови и появления признаков токсичности. Диуретические средства и ингибиторы АПФ уменьшают почечный клиренс лития, что повышает риск его токсичности. Таким образом, применение лизиноприла и гидрохлоротиазида в комбинации с препаратами лития не рекомендуется. В случае, если применение данной комбинации необходимо, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»). Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли. Благодаря калийсберегающему эффекту лизиноприла выведение калия при применении тиазидов уменьшается. Применение калийсберегающих препаратов, калийсодержащих добавок и заменителей соли может привести к существенному повышению

содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек и сахарным диабетом. Если одновременное применение комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида и любого из приведенных выше средств необходимо, лечение следует проводить с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»). Лекарственные средства, способные вызывать желудочковую тахикардию типа пируэт. Из-за риска развития гипокалиемии следует придерживаться осторожности при одновременном применении гидрохлортиазида и лекарственных средств, способных вызвать желудочковую тахикардию типа пируэт (некоторые антиаритмические, антипсихотические средства и другие препараты). Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестетики. Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов или антипсихотических препаратов и ингибиторов АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту. При длительном применении НПВП (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, ацетилсалициловая кислота в дозе > 3 г/сутки, неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного и диуретического действия ингибиторов АПФ и тиазидов. Одновременное применение НПВП и ингибиторов АПФ может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови и ухудшению функции почек. Как правило, приведенные явления имеют обратимый характер. В редких случаях может развиваться почечная недостаточность, особенно в случае нарушения функции почек, например у пациентов пожилого возраста или пациентов с дегидратацией. Препараты золота. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, чаще наблюдались нитритоидные (вазомоторные) реакции на фоне применения инъекционных форм препаратов золота (например, натрия ауротиомалата). Для нитритоидных реакций характерно появление симптомов вазодилатации (покраснение кожи), тошнота, головокружение и артериальная гипотензия. Симпатомиметики. Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Противодиабетические средства. Известно, что при одновременном применении ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулины и гипогликемические препараты для перорального применения) возможно более выраженное снижение уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Наиболее часто гипогликемия развивается в первые недели комбинированной терапии у пациентов с нарушениями функции почек. Амфотерицин В (для парентерального введения), карбеноксолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или стимулирующие слабительные средства. Гидрохлортиазид может ухудшить нарушение электролитного баланса, в частности гипокалиемию. Соли кальция. При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение содержания кальция в сыворотке крови, что связано со снижением экскреции кальция в моче. Сердечные гликозиды. При гипокалиемии, возникающей на фоне применения тиазидов, возможно увеличение токсичности препаратов дигиталиса. Холестирамин и колестипол. При одновременном применении с холестирамином и колестиполом уменьшается всасывание гидрохлортиазида. Таким образом, сульфонамидные диуретики следует принимать минимум за 1 час до или через 4–6 часов после приема указанных препаратов. Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид). Возможно усиление действия миорелаксантов на фоне применения гидрохлортиазида. Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пациентов, которые постоянно применяют ингибиторы АПФ и одновременно применяют Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), существует повышенный риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особенности применения»). Соталол. При гипокалиемии, возникающей при применении тиазидов, возрастает риск развития аритмии при применении соталола. Аллопуринол. При одновременном применении ингибиторов АПФ и аллопуринола повышается риск развития поражения почек и развития лейкопении. Циклоспорин. При одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина повышается риск развития поражения почек и развития

гиперкалиемии. Ловастатин. При одновременном применении ингибиторов АПФ и ловастатина повышается риск гиперкалиемии. Цитостатики, иммунодепрессанты, прокаинамид. При одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития лейкопении (см. раздел «Особенности применения»). Тканевые активаторы плазминогена. При одновременном применении тканевого активатора плазминогена может увеличиваться риск развития ангионевротического отека. Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). У пациентов, постоянно применяющих ингибиторы АПФ, при одновременном применении ингибиторов mTOR существует повышенный риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения. Симптоматическая артериальная гипотензия. В редких случаях у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Риск снижения артериального давления наиболее вероятен у пациентов со снижением объема циркулирующей крови, например на фоне терапии диуретиками, при соблюдении диеты с ограничением соли, вследствие гемодиализа, диареи или рвоты, или если у пациента имеется тяжелая ренинзависимая гипертензия (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Таким пациентам следует регулярно контролировать содержание электролитов в сыворотке крови. Подбор доз и лечение пациентов с повышенным риском развития клинически выраженной гипотензии начинают под пристальным медицинским наблюдением. Пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями препарат следует применять с особой осторожностью, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или к острому нарушению мозгового кровообращения. При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и в случае необходимости провести внутривенную инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы. После восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления терапию можно восстановить в меньших дозах или начать применение какого-либо из компонентов препарата в качестве монотерапии. У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным артериальным давлением на фоне применения лизиноприла возможно снижение системного артериального давления. Этот эффект ожидаемый и обычно не является основанием для отмены препарата. При развитии клинически выраженной гипотензии может быть необходимо снижение дозы или отмена терапии лизиноприлом и/или гидрохлортиазидом. Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл следует с осторожностью применять пациентам со стенозом митрального клапана и с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, вследствие аортального стеноза или гипертрофической кардиомиопатии). Двойная блокада РААС. Известно, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена возрастает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если двойная блокада абсолютно необходима, то ее следует проводить под наблюдением специалиста и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией. Нарушения функции почек. Тиазиды не рекомендуется применять пациентам с нарушениями функции почек; тиазиды неэффективны при значениях клиренса креатинина 30 мл/мин или ниже (что соответствует умеренной или тяжелой почечной недостаточности). Комбинацию

лизиноприла и гидрохлоротиазида не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 80 мл/мин), пока не будут подобраны дозы отдельных компонентов, соответствующие дозам в комбинированном препарате. Артериальная гипотензия, возникающая после начала лечения ингибиторами АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В некоторых случаях сообщали о развитии острой почечной недостаточности (как правило, обратимой). У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единой почки на фоне применения ингибиторов АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после отмены терапии. Вероятность развития данного состояния выше у пациентов с почечной недостаточностью. При наличии вазоренальной гипертензии существует повышенный риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов начинают под пристальным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата с дальнейшим осторожным подбором доз. На протяжении первых недель лечения комбинацией лизиноприла и гидрохлоротиазида следует тщательно контролировать функцию почек, поскольку диуретики способствуют развитию вышеуказанных изменений. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией (без выраженных фоновых заболеваний почек) при одновременном применении лизиноприла и диуретика возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Как правило, такие изменения выражены незначительно и имеют обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может быть необходимо уменьшение дозы и/или отмена терапии лизиноприлом и/или диуретиком. Предыдущее лечение диуретиками. Прием диуретиков следует прекратить за 2–3 дня до начала применения комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида. Если это невозможно, лечение следует начинать с монотерапии лизиноприлом в дозе 5 мг. Состояние после трансплантации почки. Поскольку данных относительно применения лизиноприла пациентам после пересадки почки нет, применение препарата Лизопрес данной группе пациентов не рекомендуется. Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе. Применение комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида не показано для лечения пациентов с почечной недостаточностью, что требует проведения гемодиализа. Сообщали о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении определенных видов гемодиализа (например, с использованием высокопроницаемых мембран AN69 и при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата). В таких случаях следует использовать диализные мембраны другого типа или применять антигипертензивные средства других классов. Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата наблюдались угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения развития анафилактических реакций следует временно прекращать терапию ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза. Заболевания печени. Пациентам с нарушениями функции печени или с прогрессирующим заболеванием печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы (см. раздел «Противопоказания»). В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясный. Если на фоне применения комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида наблюдается возникновение желтухи или значительное повышение уровня печеночных ферментов, прием препарата следует прекратить; пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением. Хирургические вмешательства, анестезия. При проведении хирургических вмешательств или во время анестезии с применением средств, вызывающих артериальную гипотензию, лизиноприл может блокировать образование

ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. При развитии артериальной гипотензии, которую можно объяснить указанным механизмом, показано пополнение объема циркулирующей крови. Влияние на метаболизм и эндокринную систему. На фоне применения ингибиторов АПФ и тиазидов возможно нарушение толерантности к глюкозе. Может возникнуть потребность в регулировании дозы антидиабетических препаратов, в том числе инсулина. У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, на протяжении первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии. На фоне применения тиазидных диуретиков возможен переход латентной формы сахарного диабета в манифестную. На фоне терапии тиазидами может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов. У некоторых пациентов терапия тиазидами может провоцировать развитие гиперурикемии и/или подагры. Однако лизиноприл ускоряет выведение мочевой кислоты почками, тем самым ослабляет гиперурикемическое действие гидрохлортиазида. Нарушение электролитного баланса. При лечении диуретиками показано регулярное определение содержания электролитов в сыворотке крови пациента. При применении тиазидов, в том числе гидрохлортиазида, возможно нарушение водного или электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз). К признакам нарушения водного или электролитного баланса относятся: сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, мышечная боль или спазмы, мышечная утомляемость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). У пациентов с отеками в жаркую погоду может развиваться гиперводемическая гипонатриемия. Дефицит хлоридов обычно бывает незначительным и не требует лечения. Известно, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Тиазиды могут снижать экскрецию кальция с мочой и вызывать незначительное периодическое повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидные диуретики следует отменить. Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, получающих ингибиторы АПФ, в том числе лизиноприл, наблюдалось увеличение содержания калия в сыворотке крови. Факторами риска развития гиперкалиемии есть: почечная недостаточность, сахарный диабет, сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков, применение калийсодержащих добавок или заменителей соли, а также лекарственных средств, способных повысить уровень калия в сыворотке крови (таких как гепарин, Ко-тримоксазол, известный как триметоприм/сульфаметоксазол). При необходимости одновременного применения вышеприведенных препаратов рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, на протяжении первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Гиперчувствительность, ангионевротический отек. Ингибиторы АПФ. На фоне применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл, в редких случаях возможно развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани в любой период лечения. При развитии подобной реакции лизиноприл следует немедленно отменить; пациент должен получать соответствующую терапию и находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Даже тогда, когда наблюдается только отек языка (без нарушения дыхательной функции), пациенту показано длительное наблюдение, потому что применение антигистаминных средств и кортикостероидов может быть неэффективным. В очень редких случаях ангионевротический отек гортани или языка может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, которые перенесли хирургические вмешательства на органах дыхания.

В подобных случаях показана экстренная терапия. Может быть необходимым введение раствора адреналина и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов. У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у представителей других рас. Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени склонны к развитию ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR - Mammalian Target of Rapamycin) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). У пациентов, которые постоянно применяют ингибиторы АПФ, при одновременном применении ингибиторов mTOR существует повышенный риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Тиазиды. У пациентов, получающих тиазиды, реакции гиперчувствительности могут развиваться независимо от наличия аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе. Описаны случаи возникновения или обострения системной красной волчанки на фоне применения тиазидных диуретиков. Десенсибилизация. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут возникать анафилактические реакции во время проведения десенсибилизации (например, ядом перепончатокрылых). Приведенных реакций можно избежать, если временно прекратить прием ингибитора АПФ, однако нежелательные реакции могут возникать снова при случайном повторном применении препарата. Нейтропения, агранулоцитоз. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи развития нейтропении (агранулоцитоза), тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других обременительных факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз имеют обратимый характер и исчезают после отмены ингибитора АПФ.

Лизиноприл применяют с исключительной осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне терапии иммунодепрессантами, при терапии аллопуринолом или прокаинамидом, особенно пациентам с нарушениями функции почек. Иногда в данной категории пациентов наблюдалось развитие серьезных инфекций, в том числе таких, которые не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. При назначении лизиноприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции. Этническая принадлежность. У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективно снижает артериальное давление у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Вероятно, это связано с преимущественно низким содержанием ренина у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией. Кашель. На фоне лечения ингибиторами АПФ возможно развитие кашля. Кашель по своему характеру является непродуктивным, стойким и прекращается после отмены терапии. При дифференцированной диагностике следует учитывать кашель, возникающий на фоне применения ингибиторов АПФ.

Препараты лития. Обычно не рекомендуется одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов лития (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Антидопинговый тест. Лекарственное средство содержит гидрохлортиазид, применение которого может привести к положительным результатам антидопинговой пробы. Немеланомный рак кожи. Результаты двух последних фармакоэпидемиологических исследований (согласно датским общенациональным источникам информации, включая датский реестр случаев рака и государственный реестр назначенных лекарств) показали совокупную дозозависимую связь между применением гидрохлортиазида и возникновением базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может быть причиной развития данных

патологий. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на предмет новых очагов поражения, а также изменений в уже существующих и сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Подозрительные поражения кожи подлежат гистологическому исследованию при помощи биопсии. Пациентам следует рекомендовать ограничить нахождение под солнечными лучами и УФ-лучами и использовать надлежащую защиту при нахождении под солнечными лучами и УФ-лучами с целью минимизации риска рака кожи. Целесообразность применения гидрохлоротиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью. Беременность.

Ингибиторы АПФ. Применять ингибиторы АПФ в период беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Эпидемиологические данные о риске тератогенных эффектов ингибиторов АПФ на протяжении I триместра беременности не дают возможности сделать окончательные заключения. Однако нельзя исключить вероятность риска их развития. Пациенткам, планирующим забеременеть, следует назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности в период беременности. Если беременность наступила в период лечения, ингибитор АПФ следует немедленно отменить и, если можно, начать альтернативную терапию. Известно, что на фоне применения ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности могут наблюдаться явления фетотоксичности (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применялся с II триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в связи с возможным развитием артериальной гипотензии (см. раздел «Противопоказания»).
Гидрохлоротиазид. Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности (особенно в I триместре) ограничен. Проведенных исследований на животных недостаточно. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Несмотря на механизм фармакологического действия гидрохлоротиазида, при его применении во II и III триместрах беременности возможно нарушение кровообращения в фетоплацентарном комплексе, а также развитие желтухи, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопении у новорожденного. Гидрохлоротиазид не следует применять при гестационных отеках, артериальной гипертензии беременных или преэклампсии, поскольку существует риск снижения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты, при этом любой положительный эффект относительно течения заболевания отсутствует. Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных, за исключением редких случаев, когда альтернативное лечение невозможно.
Период кормления грудью. Ингибиторы АПФ. В связи с отсутствием информации о применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания, применение приведенной комбинации противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). В период грудного вскармливания необходимо применять препараты с хорошо изученным профилем безопасности, особенно в период ухода за новорожденным или недоношенным ребенком. Гидрохлоротиазид. В небольших количествах гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Высокие дозы тиазидов вызывают интенсивный диурез и могут угнетать выработку грудного молока. Применение комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. На фоне лечения гипотензивными препаратами (в том числе при

применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида) может наблюдаться незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Трудности при управлении автотранспортом или при работе с механизмами индивидуальны и чаще возникают в начале лечения или при изменении дозы препарата, а также на фоне употребления алкоголя. При управлении автомобилем и работе с другими механизмами следует учитывать, что на фоне применения лекарственного средства возможно появление головокружения и утомляемости.

Способ применения и дозы. Эссенциальная артериальная гипертензия. Применение комбинированного препарата с фиксированной дозой не подходит для начала терапии. Комбинированный препарат с фиксированной дозой может заменить комбинацию 10 мг или 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида для пациентов, чье состояние было стабилизировано на фоне терапии отдельными активными веществами в тех же дозировках, назначаемых в виде отдельных препаратов. Стандартная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Как и любые другие препараты, которые принимают 1 раз в сутки, Лизопрес следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день. Если не удастся достичь желательного терапевтического эффекта на протяжении 2–4 недель лечения, дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки. Предыдущая терапия диуретиками. После приема первой дозы препарата Лизопрес может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Развитие такого состояния более вероятно у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса вследствие предыдущей терапии диуретиками. Применение диуретиков следует прекратить за 2–3 дня до начала терапии препаратом Лизопрес. Если это невозможно, лечение следует начинать с монотерапии лизиноприлом в дозе 5 мг. Нарушение функции почек. Тиазидные диуретики не рекомендуется применять пациентам с нарушениями функции почек; тиазиды неэффективны при значениях клиренса креатинина 30 мл/мин или ниже (то есть при умеренной или тяжелой почечной недостаточности). Лизопрес нельзя применять в качестве начальной терапии пациентам с почечной недостаточностью. Пациентам с клиренсом креатинина >30 и <80 мл/мин препарат можно применять только после индивидуального подбора дозы каждого из компонентов препарата. Рекомендованная доза лизиноприла при его применении в качестве монотерапии при почечной недостаточности легкой степени составляет 5–10 мг. Пациенты пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не нужна. Известно, что показатели эффективности и переносимости лизиноприла и гидрохлоротиазида при их одновременном применении были подобными у пожилых и младших пациентов с артериальной гипертензией. Эффективность лизиноприла при его применении в дозах от 20 до 80 мг была сопоставимой у пожилых пациентов (больше 65 лет) и у пациентов младшего возраста; монотерапия лизиноприлом также эффективно снижала диастолическое артериальное давление, как и монотерапия гидрохлоротиазидом или атенололом. Согласно известных результатов клинических исследований, возраст не влияет на переносимость лизиноприла.

Дети. Безопасность и эффективность применения этого лекарственного средства для лечения детей не установлены.

Передозировка. Данные о передозировке у человека ограничены. При передозировке ингибиторов АПФ могут наблюдаться такие симптомы: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревожность, кашель. При передозировке показано проведение инфузии физиологического раствора. При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину. При необходимости показано проведение инфузии ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Если препарат принят недавно, показано проведение мероприятий,

направленных на выведение лизиноприла (например, стимулирование рвоты, промывание желудка, введение абсорбентов и сульфата натрия). Лизиноприл может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»). При развитии брадикардии, стойкой к терапии, показано установление искусственного водителя ритма. Следует тщательно контролировать показатели жизненно важных функций, содержание электролитов и креатинина в сыворотке крови. Симптомами передозировки гидрохлортиазидом являются повышение диуреза, угнетение сознания (вплоть до комы), судороги, парез, нарушение сердечного ритма, почечная недостаточность. Для коррекции брадикардии или выраженных вагусных реакций показано введение атропина. Гипокалиемия может привести к усилению аритмии у пациентов, получающих дигоксин.

Побочные реакции. Среди побочных реакций наиболее часто наблюдались кашель, головокружение, артериальная гипотензия и головная боль. Известно, что побочные реакции были умеренными, имели транзиторный характер и в большинстве случаев не требовали отмены терапии. Лизиноприл Со стороны крови и лимфатической системы: снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел «Особенности применения»), гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания. Со стороны сердца: инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения»), пальпитация, тахикардия. Со стороны сосудистой системы: ортостатические эффекты (в т.ч. ортостатическая гипотензия), синдром Рейно, приливы. Со стороны психики: лабильность настроения, симптомы депрессии, спутанность сознания, галлюцинации. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, синкопе, парестезия, вертиго, нарушение вкусовых ощущений, растройство нюха, нарушения сна. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель (см. раздел «Особенности применения»), ринит, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит и/или эозинофильная пневмония. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, панкреатит, ангионевротический отек кишечника. Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, печеночная недостаточность* (см. раздел «Особенности применения»). Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, гиперчувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»), крапивница, алопеция, псориаз, повышенная потливость, пузырчатка (пемфигус), токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема, псевдолимфома кожи **. Со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия. Со стороны эндокринной системы: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия, анурия. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: импотенция, гинекомастия. Общие нарушения: утомляемость, астенический синдром. Исследования: повышение активности печеночных ферментов и билирубина, повышение уровня мочевины, повышение креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, гипонатриемия. *В очень редких случаях сообщали о развитии гепатита с дальнейшим прогрессированием до печеночной недостаточности. В случае, если на фоне применения комбинации лизиноприла и гидрохлортиазиды определено появление желтухи или значительное повышение активности печеночных ферментов, применение препарата следует прекратить; пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением. **Сообщали о развитии симптомокомплекса, включающего один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия (артрит), повышение уровня антинуклеарных антител (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия, лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация

или другие кожные реакции. Гидрохлоротиазид Инфекционные и паразитарные заболевания: сиалоденит. Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения (агранулоцитоз), тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение функций костного мозга. Со стороны обмена веществ и питания: анорексия; гипергликемия; глюкозурия; гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (в т.ч. гипонатриемия и гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия), увеличение концентрации холестерина и триглицеридов, подагра. Со стороны психики: неусидчивость, депрессия, расстройства сна. Со стороны нервной системы: снижение аппетита, парестезия, предобморочное состояние. Со стороны органов зрения: ксантопсия, временное снижение остроты зрения, острая миопия, острая закрытоуголовая глаукома. Со стороны органов слуха и равновесия: головокружение. Со стороны сердца: ортостатическая гипотензия. Со стороны сосудистой системы: некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит). Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: респираторный дистресс-синдром (в т.ч. пневмония и отек легких). Со стороны желудочно-кишечного тракта: раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор, панкреатит. Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха (желтуха, обусловленная внутрипеченочным холестазом). Со стороны кожи и подкожных тканей: реакции фотосенсибилизации, сыпь, системная красная волчанка, кожные волчаночноподобные реакции, обострение системной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз. Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечный спазм, мышечная слабость. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит. Общие нарушения: лихорадка, слабость. Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы). Частота «неизвестна»: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома). Описание выделенных побочных реакций Немеланомный рак кожи: согласно данным эпидемиологических исследований, наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от совокупной дозы гидрохлоротиазида (совокупный дозаэффект) (см.раздел «Особенности применения»).

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке. По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua. Дата последнего пересмотра. 06.03.2020

