ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІЗИНОПРИЛ

(LISINOPRIL)

Склад:

діюча речовина: lisinopril;

1 таблетка містить лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 5 мг або 10 мг, або 20 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ С09А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізиноприл знижує рівень ангіотензину-ІІ та альдостерону у плазмі крові, одночасно підвищуючи концентрацію вазодилататора брадикініну. Лізиноприл спричиняє зниження периферичного судинного опору та артеріального тиску, хвилинний об’єм серця може збільшитися при незмінній частоті серцевих скорочень, також може посилитися нирковий кровообіг.

Артеріальний тиск починає знижуватися через 1 годину після прийому препарату внутрішньо, максимальний гіпотензивний ефект досягається через 6 годин. Тривалість дії лізиноприлу (близько 24 годин) залежить від дози. При тривалому лікуванні ефективність препарату не знижується. При різкому припиненні лікування великих перепадів артеріального тиску

(синдром відміни) не виникає.

Хоча первинна дія лізиноприлу пов’язана із системою ренін-ангіотензин-альдостерону, препарат ефективний і в разі артеріальної гіпертензії, яка протікає з низьким вмістом реніну.

Крім безпосереднього зниження артеріального тиску, лізиноприл зменшує альбумінурію за рахунок змін гістології та гемодинаміки гломерулярного апарату нирок. У ході контрольованих випробувань у хворих на цукровий діабет не спостерігалося ні коливань рівня цукру в крові, ні почастішання гіпоглікемії.

Відіграє позитивну роль у відновленні функції ушкодженого ендотелію у хворих із гіперглікемією.

Фармакокінетика.

Всмоктування

При пероральному прийомі лізиноприлу максимальна концентрація (C_{max}) у сироватці крові досягається приблизно через 7 годин. Зважаючи на кількість, що виділяється з сечею, середня швидкість всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25 % при прийомі дози 5-80 мг. Варіабельність показників між пацієнтами може становити від 6 до 60 %. Абсолютна біодоступність лізиноприлу зменшується приблизно до 16 % у пацієнтів з NYHA класу II-IV серцевої недостатності. Прийом їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.

Розподіл

Крім зв’язування з ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ), лізиноприл не зв’язується з іншими білками сироватки крові. Як показують дослідження на тваринах, лізиноприл у невеликій кількості проникає через гематоенцефалічний бар’єр.

Виведення

Лізиноприл не зазнає метаболізму і виводиться винятково нирками у незміненому вигляді. Після збільшення дози ефективний період напіврозпаду становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу становить приблизно 50 мл/хв у здорових добровольців. Після виведення значної кількості вільної активної речовини слідує більш повільне виведення фракції, зв'язаної з АПФ.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із цирозом печінки всмоктування лізиноприлу сповільнюється залежно від порушення функції печінки приблизно на 30 % (як визначено при виділенні з сечею). З іншого боку, його виведення зменшується і веде до збільшення ефективності лізиноприлу на 50 %.

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, який виводиться нирками. Дане зменшення має клінічне значення тільки тоді, коли рівень гломерулярної фільтрації менше 30 мл/хв. Якщо кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв, середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшується тільки на 13 %. Якщо кліренс креатиніну становить від 5 до 30 мл/хв, незважаючи на це, середня площа під кривою збільшується в 4,5 раза порівняно з нормою. Лізиноприл можна видалити за допомогою діалізу.

Серцева недостатність

При наявності серцевої недостатності вплив лізиноприлу збільшується (AUC збільшується приблизно на 25 %). З іншого боку, абсолютна біодоступність лізиноприлу знижується приблизно до 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Діти

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу був досліджений у пацієнтів віком від 6 до 16 років, які страждають на артеріальну гіпертензію, і у яких швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м^2. При прийомі дози від 0,1 до 0,2 мг/кг стале значення концентрації лізиноприлу у плазмі крові, досягнуте протягом 6 годин, а також ступінь всмоктування, що ґрунтується на виведенні з сечею, становили приблизно 28 %. Значення відрізнялися від значень, отриманих у дорослих пацієнтів. Значення AUC і C_{max} у дітей у даному дослідженні збігаються зі значеннями, отриманими у дорослих.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку рівень лізиноприлу, як правило, вищий через порушення функції нирок; AUC приблизно на 60 % вищий, ніж у більш молодих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Есенціальна гіпертензія.

– Серцева недостатність (симптоматичне лікування).

– Гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда).

– Лікування початкової нефропатії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет II типу, з артеріальною гіпертензією.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до діючої або до допоміжних речовин препарату.

– Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням іншими інгібіторами АПФ.

– Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

– Стеноз аорти або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія з порушенням гемодинаміки.

– Первинний гіперальдостеронізм.

– Стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний).

– Кардіогенний шок.

– Стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.

– Застосування пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69).

– Рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л.

– Період вагітності або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Калійзберігаючі діуретики і калієві добавки

Супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, тріамтерену і амілориду), калію і калійвмісних замінників солі вимагає обережності. Гіперкаліємія в деяких випадках може призвести до порушення функцій нирок. З цієї причини дане поєднання препаратів можна призначати лише при подальшому ретельному спостереженні лікаря і при регулярному контролі рівня калію в сироватці крові та функції нирок.

Сечогінні засоби

Одночасний прийом сечогінних засобів з лізиноприлом, як правило, чинить гіпотензивну дію. Слід виявляти особливу обережність при додаванні Лізиноприлу до терапії пацієнтів, які приймають сечогінні засоби, оскільки значне зниження артеріального тиску можливе внаслідок зменшення об'єму міжклітинної рідини та/або надлишкового виведення хлориду натрію з організму. З урахуванням вищесказаного, ризик розвитку симптоматичної гіпотензії можна зменшити, якщо припинити прийом сечогінних засобів і збільшити об'єм рідини або споживання солі до початку визначення дозування лізиноприлу, а також на початку лікування низькими дозами інгібіторів АПФ.

Інші антигіпертензивні засоби

Прийом інших супутніх антигіпертензивних препаратів може посилювати антигіпертензивний ефект Лізиноприлу.

Одночасний прийом нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може додатково знижувати артеріальний тиск.

Нестероїдні протизапальні препарати (включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозуванні 3 г/добу)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім того, повідомляється про підвищення рівня калію в сироватці крові, спричинене НПЗП та інгібіторами АПФ, що може призвести до порушення функції нирок. Дана дія, як правило, оборотна, а її прояв можливий, перш за все, у пацієнтів з попереднім порушенням функції нирок.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати, β-блокатори, нітрати

Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних

дозах), тромболітичними препаратами, β-блокаторами та/або нітратами під наглядом лікаря.

Препарати літію

Інгібітори АПФ можуть знижувати екскрецію літію, що може супроводжуватися підвищенням токсичності. Беручи до уваги даний факт, не рекомендований одночасний прийом Лізиноприлу з препаратами літію, однак якщо одночасний прийом даних препаратів необхідний, слід регулярно контролювати рівень літію в сироватці крові.

Протидіабетичні засоби

Одночасний прийом протидіабетичних засобів з інгібіторами АПФ може посилювати гіпоглікемічний ефект інсуліну та сульфонілсечовини, що підвищує ризик розвитку симптоматичної гіпоглікемії. Однак підвищення толерантності до глюкози може знижувати необхідну дозу інсуліну або сульфонілсечовини. Дана взаємодія, як правило, проявляється у перший тиждень комбінованого лікування у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть знижувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. З цієї причини необхідно більш ретельно контролювати артеріальний тиск пацієнта, для того щоб встановити, чи був досягнутий бажаний терапевтичний ефект.

Трициклічні антидепресанти, нейролептичні засоби, анестезуючі засоби

Одночасний прийом трициклічних антидепресантів, нейролептичних засобів або анестезуючих засобів може посилювати гіпотензивний ефект Лізиноприлу.

Золото

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення і артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) внаслідок ін’єкцій золота (наприклад натрію ауротіомалату) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають лізиноприл.

Стрептокіназа

Лізиноприл слід з обережністю призначати хворим із гострим інфарктом міокарда протягом 6-12 годин після застосування стрептокінази (ризик розвитку артеріальної гіпотензії).

Одночасне застосування лізиноприлу з наркотичними засобами, анестетиками, алкогольними напоями та снодійними препаратами спричиняє посилення гіпотензивного ефекту.

Особливості застосування.

Значне зниження артеріального тиску, що супроводжується симптоматичною гіпотензією, може виникати у пацієнтів з гіповолемією та/або зменшенням об’єму міжклітинної рідини, що виникають у результаті лікування сечогінними засобами або у разі обмеження споживання харчової солі та при інших формах втрати рідини (підвищене потовиділення, тривале блювання, діарея, діаліз), а також у разі серцевої недостатності. При виникненні артеріальної гіпотензії слід надати пацієнтові горизонтального положення, як обов’язковий захід рекомендовано

внутрішньовенне вливання рідини (вливання фізіологічного розчину). Минуща артеріальна гіпотензія, як правило, не є протипоказанням для подальшого лікування, однак може виникнути необхідність тимчасового припинення або зниження дози.

У разі можливості слід усунути гіповолемію та/або зменшення обсягу міжклітинної рідини до початку лікування лізиноприлом і ретельно проконтролювати вплив початкової дози на артеріальний тиск. У разі порушення мозкового кровообігу або ішемічної хвороби серця різке початкове зниження артеріального тиску може бути причиною інсульту або інфаркту міокарда.

У разі розвитку *гострого інфаркту міокарда* заборонено застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта (наприклад, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче) або у разі кардіогенного шоку. Якщо систолічний артеріальний тиск 120 мм рт. ст. або нижче, низькі дози (2,5 мг/добу) слід застосовувати протягом перших 3 діб після інфаркту. При артеріальній гіпотензії підтримуючі дози слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. При стійкій артеріальній гіпотензії (систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години) слід припинити лікування даним препаратом.

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як усі судинорозширювальні засоби, інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю з огляду на передуючу обструкцію шляхів відтоку.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл не рекомендується призначати пацієнтам з мітральним стенозом або утрудненням відтоку крові з лівого шлуночка (при аортальному стенозі або гіпертрофічній кадіоміопатії).

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу потрібно підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та клінічної реакції на лікування. Для таких пацієнтів рекомендований постійний моніторинг концентрації калію та креатиніну в крові.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. Повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка в таких випадках, як правило, оборотна.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які приймають інгібітори АПФ, спостерігалося збільшення рівня сечовини крові та креатиніну в сироватці крові, що зазвичай мало оборотний характер після припинення терапії. Це особливо властиво пацієнтам з нирковою недостатністю. Якщо також розвивається реноваскулярна гіпертензія, ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності збільшується. Лікування таких пацієнтів слід розпочинати під пильним медичним наглядом із призначенням низьких доз препарату та ретельним титруванням дози. Зважаючи на те, що лікування діуретиками може бути фактором, що сприяє виникненню вищезазначених явищ, перед застосуванням лізиноприлу їх прийом необхідно відмінити і контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування лізиноприлом.

Застосування пацієнтам з трансплантованою ниркою

Досвід застосування лізиноприлу пацієнтам, яким нещодавно була проведена трансплантація нирки, відсутній. Тому лікування лізиноприлом не рекомендується.

Не слід починати лікування у разі розвитку *гострого інфаркту міокарда, якщо функція нирок пацієнта знаходиться в зоні ризику* (рівень креатиніну в сироватці вище 177 мкмоль/л та/або альбумінурія вище 500 мг/24 год). У разі розвиненого під час лікування порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці вище 265 мкмоль/л або вдвічі вище порівняно з початковим рівнем) лікар повинен розглянути можливість припинення лікування.

Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк

Рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та/або гортані у пацієнтів, які проходять лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Набряк може розвиватися в ході лікування у 0,1-1,0 % пацієнтів. У такому разі слід негайно припинити лікування, пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом до повного зникнення симптомів.

Навіть при повному швидкому зникненні набряку з обличчя і губ для полегшення симптомів можна застосовувати антигістамінні засоби. Ангіоневротичний набряк, що вражає гортань, може призвести до летального наслідку. Ураження язика, голосової щілини або дихального горла може спричинити обструкцію дихальних шляхів, тому слід негайно розпочати відповідне лікування: 0,3-0,5 мл розчину епініфрину 0,1 % (0,3-0,5 мг епініфрину) підшкірно або 0,1 мл внутрішньовенно повільно, застосування глюкокортикоїдів, антигістамінних засобів.

Оперативне втручання/анестезія

Під час порожнинної операції або загальної анестезії із застосуванням препаратів, що провокують розвиток артеріальної гіпотензії, лізиноприл блокує утворення ангіотензину II на тлі компенсаторного виділення реніну. Артеріальну гіпотензію, що розвивається в результаті дії даного механізму, можна усунути за допомогою поповнення об’єму рідини.

Гемодіаліз

Повідомляється про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходять діаліз з використанням поліакрилонітрилових мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад AN 69) і одночасно приймають інгібітор АПФ. Слід уникати цього поєднання, а також звернути увагу на використання іншого виду діалізної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Аферез ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ)

Анафілактоїдні реакції, які становлять загрозу для життя (такі як глибока артеріальна гіпотензія, розлад дихання, блювання, алергічні шкірні реакції), можуть розвиватися у пацієнтів, які проходять лікування інгібіторами АПФ, під час ЛНЩ - аферезу із застосуванням сульфату декстрану. З цієї причини під час аферезу ЛНЩ інгібітори АПФ, що застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії або серцевої недостатності, слід тимчасово замінити іншими препаратами.

Десенсибілізація, спричинена отрутою комах, належить до анафілактоїдних реакцій у деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Даних реакцій, що створюють загрозу для життя, можна уникнути за допомогою завчасної відмови від застосування інгібіторів АПФ.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія можуть розвинутися в ході лікування

інгібіторами АПФ пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Дані патології рідко спостерігалися у пацієнтів з нормальною функцією нирок і у разі відсутності інших ускладнень. Нейтропенія та агранулоцитоз зникали після припинення лікування інгібіторами АПФ. Лізиноприл слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок, зокрема при захворюваннях, що вражають судинну систему обох нирок і сполучні тканини (наприклад у разі системного червоного вовчака або склеродермії), а також під час супутньої імуносупресивної терапії (наприклад, кортикостероїдами, цитотоксичними засобами, антиметаболітами). Застосування інгібіторів АПФ таким пацієнтам може супроводжуватися розвитком особливо гострих інфекцій, які в деяких випадках не реагують на інтенсивне лікування антибіотиками.

У таких пацієнтів слід періодично перевіряти рівень лейкоцитів у крові під час лікування препаратом Лізиноприл, а також слід попередити пацієнта про необхідність повідомляти про виникнення будь-яких інфекцій.

Протеїнурія

Є поодинокі випадки розвитку протеїнурії у пацієнтів, особливо зі зниженою функцією нирок або після прийому високих доз лізиноприлу. У разі клінічно значущої протеїнурії (понад 1 г на добу) препарат слід застосовувати тільки після оцінки терапевтичної користі та потенційного ризику і при постійному контролі клінічних та біохімічних показників.

Етнічні особливості (раса)

Інгібітори АПФ є причиною розвитку ангіоневротичного набряку частіше у темношкірих пацієнтів, ніж у світлошкірих.

Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, ефективність лізиноприлу підвищується у темношкірих пацієнтів, внаслідок наявності серед них великої кількості хворих на низькоренінову артеріальну гіпертензію порівняно зі світлошкірими.

Печінкова недостатність

Дуже рідко інгібітори АПФ можуть пришвидшувати розвиток холестатичної жовтяниці або гепатиту, що може призвести до швидкого розвитку некрозу, а іноді і летального наслідку. Першопричина цього процесу невідома. Якщо у пацієнтів, які приймають Лізиноприл, розвивається жовтяниця або виражене підвищення активності печінкових ферментів, слід припинити застосування препарату і продовжити лікування альтернативними лікарським засобами.

Гіперкаліємія

Лікування лізиноприлом може супроводжуватися розвитком гіперкаліємії, зокрема при нирковій недостатності та/або серцевій недостатності. Поповнення калію або лікування із застосуванням калійзберігаючих сечогінних засобів загалом не рекомендується, оскільки воно може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Якщо одночасний прийом вищезазначених препаратів обов’язковий, рекомендується частий контроль рівня калію в сироватці крові.

У пацієнтів літнього віку однакові дози препарату можуть супроводжуватися підвищенням його концентрації в крові, з цієї причини слід визначати дозу з особливою обережністю і з урахуванням стану функції нирок пацієнта. Незважаючи на це, між молодими пацієнтами і пацієнтами літнього віку не було виявлено суттєвих відмінностей у гіпотензивній ефективності лізиноприлу.

Кашель

Повідомляється про виникнення кашлю в період лікування інгібіторами АПФ. Кашель, як правило, сухий, без мокротиння, припинявся після припинення лікування.

Цукровий діабет

Необхідний більш ретельний контроль рівня глюкози в перший місяць лікування інгібіторами АПФ додатково до попереднього лікування інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами.

Препарати літію

Не рекомендовано поєднувати препарати літію та лізиноприл.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування вагітним або жінкам, які планують вагітність. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Відомо, що тривалий вплив інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності стимулює появу фетотоксичності (зниження ниркової функції, маловоддя, затримку окостеніння черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). У разі впливу інгібіторів АПФ під час II триместру вагітності рекомендується контролювати функцію нирок і кістки черепа за допомогою УЗД.

Немовлят, матері яких приймали лізиноприл, слід ретельно перевіряти на наявність артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

Період годування груддю.

Оскільки інформація щодо можливості застосування лізиноприлу під час годування груддю відсутня, прийом лізиноприлу не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи можливість виникнення запаморочення та розвитку втомлюваності, лізиноприл може вплинути на здатність керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами, особливо на початку лікування. Тому слід утриматися від керування автотранспортом та роботи

з іншими механізмами до встановлення індивідуальної реакції на препарат.

Спосіб застосування та дози.

Приймати 1 раз на добу, в один і той же час, незалежно від прийому їжі.

Есенціальна гіпертензія.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза зазвичай становить 10 мг. У пацієнтів з дуже активною ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (особливо при реноваскулярній артеріальній гіпертензії, надлишковому виведенні натрію хлориду та/або дегідратації, серцевій декомпенсації або тяжкій артеріальній гіпертензії) може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Тому на початку лікування такі пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря, початкова рекомендована доза становить 2,5*-5 мг.

Пацієнтам з нирковою недостатністю також потрібно зменшити початкову дозу (див. таблицю).

Підтримувальна доза. Звичайна ефективна підтримувальна доза становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо при застосуванні призначеної дози протягом 2-4 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту, у подальшому дозу можна збільшити. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 80 мг.

У разі якщо *хворі приймають діуретичні засоби*, за 2-3 дні до початку терапії лізиноприлом прийом цих засобів слід припинити. Якщо це неможливо, початкова доза лізиноприлу не повинна перевищувати 5 мг на добу, при цьому рекомендується забезпечити нагляд лікаря за хворим після прийому першої дози, оскільки можливий розвиток симптоматичної гіпотензії (максимальна дія проявляється через 6 годин після прийому препарату).

На початку лікування лізиноприлом може розвинутися артеріальна гіпотензія. Це найбільш вірогідно у пацієнтів, які вже застосовують діуретики. Оскільки у цих пацієнтів може спостерігатися дегідратація та/або надлишкове виведення натрію хлориду, препарат необхідно застосовувати з обережністю.

Серцева недостатність.

Лізиноприл можна застосовувати одночасно з діуретиками та/або препаратами дигіталісу. При цьому попередньо, якщо це можливо, дозу діуретика слід зменшити. Початкову добову дозу лізиноприлу, що дорівнює 2,5* мг, можна поступово збільшити до підтримуючої дози 5-20 мг на добу.

Рекомендований коефіцієнт збільшення дози через 2 тижні становить не більше 10 мг.

Максимальна добова доза лізиноприлу - 35 мг/добу.

Перед початком лікування лізиноприлом та під час лікування препаратом слід регулярно контролювати артеріальний тиск, показники функції нирок, концентрацію калію і натрію у крові, щоб уникнути розвитку артеріальної гіпотензії та пов’язаного з нею порушення функції нирок.

Діабетична нефропатія.

Добова доза для інсуліннезалежних хворих із цукровим діабетом, які страждають на артеріальну гіпертензію, становить 10 мг за один прийом на добу. Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 20 мг на добу з метою досягнення оптимального діастолічного тиску (повинен бути нижче 90 мм рт. ст.).

Гострий інфаркт міокарда.

У разі застосування лізиноприлу у перші 24 години після інфаркту міокарда початкова доза препарату повинна становити 5 мг на добу, через 24 години повторно призначають 5 мг, через 48 годин – 10 мг, надалі підтримувальна доза становить 10 мг на добу. Тривалість курсу лікування – 6 тижнів. При потребі лікування проводять за звичайною у таких випадках схемою, наприклад призначають тромболітичні препарати, ацетилсаліцилову кислоту і β-блокатори.

При низькому систолітичному тиску (≤ 120 мм рт. ст.) або протягом перших 3 днів після інфаркту міокарда показане застосування низької дози (2,5* мг на добу), після чого, якщо дозволяє стан хворого, можна продовжувати лікування більшою дозою. У разі розвитку артеріальної гіпотензії (систолічний тиск ≤ 100 мм рт. ст.) рекомендовано зменшити підтримувальну дозу до 5 мг на добу, при необхідності - з проміжним скороченням до 2,5* мг на добу.

Показанням для припинення лікування лізиноприлом є артеріальна гіпотензія, що продовжується, коли через 1 годину після застосування препарату систолітичний тиск залишається нижче 90 мм рт. ст.

При розвитку серцевої недостатності необхідно дотримуватися інструкції з дозування, викладеної у відповідному розділі.

* При необхідності застосування дози 2,5 мг слід застосовувати лізиноприл у відповідному дозуванні або лікарській формі.

Пацієнти з порушеною функцією нирок.

Оскільки елімінація лізиноприлу здійснюється нирками, початкова доза залежить від показників кліренсу креатиніну, підтримуюча доза залежить від клінічної реакції і підбирається при регулярному вимірюванні показників функції нирок, концентрації калію і натрію в крові.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Початкова доза (мг/доба)
31-70 10-30 < 10 (включаючи хворих, які перебувають на гемодіалізі)*	5-10 2,5-5 2,5*

* Прийом лізиноприлу можна припинити на час проведення діалізу.

Дозу і частоту прийому лікарського препарату визначають за параметрами зниження артеріального тиску.

Максимальна доза лізиноприлу становить 40 мг/добу.

Застосування пацієнтам літнього віку

У ході досліджень не виявлено різниці в ефективності або безпеці лікування лізиноприлом залежно від віку. Оскільки у літньому віці часто спостерігається зниження функції нирок, слід визначати дозу, прийняту при нирковій недостатності.

Застосування пацієнтам з трансплантатом нирки

Досвіду застосування лізиноприлу пацієнтам безпосередньо після пересадки нирки немає, отже, лікування Лізиноприлом таким пацієнтам не рекомендується.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

Дані щодо передозування людей обмежені. Симптоми, пов’язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, неспокій і кашель.

Лікування. Терапія симптоматична. Крім загальних заходів, спрямованих на виведення лізиноприлу з організму (промивання шлунка, прийом адсорбентів і сульфату калію протягом 30 хвилин після прийому лізиноприлу), необхідний контроль за життєвими показниками та їх коригування у відділенні інтенсивної терапії. Необхідний безперервний контроль рівня електролітів і концентрації креатиніну у сироватці крові.

Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення стандартного сольового розчину і поповнення об’єму рідини. Якщо в результаті даних заходів не було досягнуто бажаного результату, необхідне внутрішньовенне введення катехоламіну. Слід також брати до уваги лікування ангіотензином II.

Брадикардію можна зменшити шляхом прийому атропіну. Слід розглянути можливість встановлення кардіостимулятора при розвитку стійкої до лікування брадикардії.

Лізиноприл можна видалити із загального кровотоку за допомогою гемодіалізу. Під час діалізу слід уникати застосування поліакрилнітрилових мембран з високою щільністю потоку.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, як правило, слабко виражені і короткочасні, припинення лікування необхідне в крайніх випадках.

З боку системи крові: пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія.

З боку імунної системи: аутоімунне захворювання, ангіоедема.

З боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парестезія, вертиго, розлад смаку, непритомність.

З боку психіки: зміна настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, депресія.

З боку серцево-судинної системи: прискорене серцебиття; тахікардія; інфаркт міокарда можливий як ускладнення надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком; ортостатичні явища (включаючи артеріальну гіпотензію); порушення мозкового кровообігу можливе як ускладнення надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком; феномен Рейно.

При застосуванні лізиноприлу пацієнтам з гострим інфарктом міокарда можливі, особливо у перші 24 години, атріовентрикулярна блокада II-III ступенів, тяжка артеріальна гіпотензія та/або порушення функції нирок, у поодиноких випадках – кардіогенний шок.

З боку дихальної системи: кашель, запалення слизової оболонки носа, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт, еозинофільна пневмонія.

З боку травного тракту: блювання, діарея, нудота, біль у ділянці живота, диспепсія, сухість у роті, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк.

З боку гепатобіліарної системи: гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність.

З боку шкіри: висип, свербіж, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані), кропив'янка, алопеція, псоріаз, підвищене потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри (комплекс симптомів, який може включати в себе як одне, так і декілька проявів: відчуття жару, біль у м'язах, суглобах, артрит, васкуліт, еозинофілія, лейкоцитоз та/або позитивна реакція на антинуклеарні антитіла, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), фотосенсибілізація. При розвитку тяжкої шкірної реакції слід припинити лікування лізиноприлом і негайно звернутися до лікаря).

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

З боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення: біль у грудях, стомлюваність, астенія.

Лабораторні показники: збільшення рівня сечовини, креатиніну в сироватці крові, збільшення активності ферментів печінки, гіперкаліємія, підвищення гематокриту, зниження рівня гемоглобіну, збільшення рівня сироваткового білірубіну, гіпонатріємія.

Стосовно безпеки препаратів, що містять лізиноприл, також повідомлялося про такі побічні реакції: порушення рівноваги, дезорієнтація, порушення нюху, глосит, непритомність, м'язові спазми, задишка, інфекції верхніх дихальних шляхів, зменшення апетиту, запор, гіперемія

шкіри, протеїнурія.

Дані щодо безпеки, отримані в ході клінічних досліджень, показують, що лізиноприл у цілому добре переноситься педіатричними пацієнтами, які страждають на артеріальну гіпертензію, а профіль безпеки в даній віковій групі порівнянний з профілем групи дорослих пацієнтів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЛИЗИНОПРИЛ

(LISINOPRIL)

Состав:

действующее вещество: lisinopril;

1 таблетка содержит лизиноприла дигидрата в пересчете на лизиноприл 5 мг или 10 мг, или 20 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, манит (Е 421), крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской.

Фармакотерапевтическая группа.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ С09А А03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Лизиноприл снижает уровень ангиотензина-II и альдостерона в плазме крови, одновременно повышая концентрацию вазодилататора брадикинина. Лизиноприл вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, минутный объем сердца может увеличиться при неизмененной частоте сердечных сокращений, также может усилиться почечное кровообращение.

Артериальное давление начинает снижаться через 1 час после приема препарата внутрь, максимальный гипотензивный эффект достигается через 6 часов. Продолжительность действия лизиноприла (около 24 часов) зависит от дозы. При длительном лечении эффективность препарата не снижается. При резком прекращении лечения больших перепадов артериального давления (синдром отмены) не возникает.

Хотя первичное действие лизиноприла связано с системой ренин-ангиотензин-альдостерона, препарат эффективен и в случае артериальной гипертензии, протекающей с низким содержанием ренина.

Кроме непосредственного снижения артериального давления, лизиноприл уменьшает альбуминурию за счет изменений гистологии и гемодинамики гломерулярного аппарата почек. В ходе контролированных исследований у больных сахарным диабетом не наблюдалось ни колебаний уровня сахара в крови, ни учащения гипогликемии.

Играет позитивную роль в восстановлении функции поврежденного эндотелия у больных с гипергликемией.

Фармакокинетика.

Всасывание

При пероральном приеме лизиноприла максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови достигается приблизительно через 7 часов. Судя по количеству, выделяющемуся с мочой, средняя скорость всасывания лизиноприла составляет приблизительно 25 % при приеме дозы 5-80 мг.

Вариабельность показателей между пациентами может составлять от 6 до 60 %. Абсолютная биодоступность лизиноприла уменьшается приблизительно до 16 % у пациентов с NYHA класса II-IV сердечной недостаточности. Прием пищи не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

Кроме связывания с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови. Как показывают исследования на животных, лизиноприл в небольшом количестве проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится исключительно почками в неизмененном виде. После увеличения дозы эффективный период полураспада составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла составляет приблизительно 50 мл/мин у здоровых добровольцев. После выведения значительного количества свободного активного вещества следует более медленное выведение фракции, связанной с АПФ.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла замедляется в зависимости от нарушения функции печени приблизительно на 30 % (как определено при выделении с мочой). С другой стороны, его выведение уменьшается и ведет к увеличению эффективности лизиноприла на 50 %.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек уменьшает выведение лизиноприла, который выводится почками. Данное уменьшение имеет клиническое значение только в том случае, если уровень гломерулярной фильтрации меньше 30 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет 30-80 мл/мин, средняя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается только на 13 %. Если клиренс креатинина составляет от 5 до 30 мл/мин, несмотря на это, средняя площадь под кривой увеличивается в 4,5 раза по сравнению с нормой. Лизиноприл может быть удален с помощью диализа.

Сердечная недостаточность

При наличии сердечной недостаточности воздействие лизиноприла увеличивается (AUC увеличивается приблизительно на 25 %). С другой стороны, абсолютная биодоступность лизиноприла снижается приблизительно до 16 % у пациентов с сердечной недостаточностью.

Дети

Фармакокинетический профиль лизиноприла был исследован у пациентов от 6 до 16 лет страдающих артериальной гипертензией, имеющих скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2. При приеме дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг постоянное значение концентрации лизиноприла в плазме крови, достигнутое в течение 6 часов, а также степень всасывания, основанная на выведении с мочой, составляли приблизительно 28 %. Значения отличались от значений, полученных у взрослых пациентов. Значения AUC и $C_{макс}$ у детей в данном исследовании совпадают со значениями, полученными у взрослых.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов уровень лизиноприла, как правило, выше по причине нарушения функции почек; AUC приблизительно на 60 % выше, чем у более молодых пациентов.

Клинические характеристики.

Показания.

– Эссенциальная гипертензия.

– Сердечная недостаточность (симптоматическое лечение).

– Острый инфаркт миокарда (кратковременное лечение (6 недель) гемодинамически стабильных пациентов не позднее чем через 24 часа после острого инфаркта миокарда).

– Лечение начальной нефропатии у пациентов, больных сахарным диабетом II типа, с артериальной гипертензией.

Противопоказания.

– Гиперчувствительность к действующему или к вспомогательным веществам препарата.

– Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением другими ингибиторами АПФ.

– Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

– Стеноз аорты или митрального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия с нарушением гемодинамики.

– Первичный гиперальдостеронизм.

– Стеноз почечной артерии (билатеральный или односторонний).

– Кардиогенный шок.

– Состояние с нестабильной гемодинамикой после острого инфаркта миокарда.

– Применение пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например AN 69).

– Уровень креатинина в сыворотке крови > 220 мкмоль/л.

– Период беременности или женщины, планирующие забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Калийсберегающие диуретики и калиевые добавки

Сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, триамтерена и амилорида), калия и калийсодержащих заменителей соли требует осторожности. Гиперкалиемия в некоторых случаях может привести к нарушению функций почек. По этой же причине данное сочетание препаратов может быть назначено только при последующем тщательном наблюдении врача и при регулярном контроле уровня калия в сыворотке и функции почек.

Мочегонные средства

Одновременный прием мочегонных средств с лизиноприлом, как правило, оказывает гипотензивное воздействие. Следует проявлять особую осторожность при добавлении Лизиноприла к терапии пациентов, принимающих мочегонные средства, так как значительное снижение артериального давления возможно вследствие уменьшения объема межклеточной жидкости и/или избыточного выведения хлорида натрия из организма. С учетом вышесказанного, риск развития симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема мочегонных средств и увеличении объема жидкости или потребления соли до начала определения дозировки лизиноприла, а также в начале лечения низкими дозами ингибиторов АПФ.

Другие антигипертензивные средства

Прием других сопутствующих антигипертензивных препаратов может усиливать антигипертензивный эффект Лизиноприла.

Одновременный прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств может дополнительно снижать артериальное давление.

Нестероидные противовоспалительные препараты (*включая ацетилсалициловую кислоту в дозировке 3 г/сутки)*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Кроме того, сообщается о повышении уровня калия в сыворотке крови, вызванном НПВП и ингибиторами АПФ, что может привести к нарушению функции почек. Данное воздействие, как правило, обратимо, а его проявление возможно, прежде всего, у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты, β-блокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими препаратами, β-блокаторами и/или нитратами под наблюдением врача.

Препараты лития

Ингибиторы АПФ могут снижать экскрецию лития, что может сопровождаться повышением токсичности. Принимая во внимание данный факт, не рекомендован одновременный прием Лизиноприла с препаратами лития, однако если одновременный прием данных препаратов необходим, следует регулярно контролировать уровень лития в сыворотке крови.

Противодиабетические средства

Одновременный прием противодиабетических средств с ингибиторами АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и сульфонилмочевины, что повышает риск развития симптоматической гипогликемии. Тем не менее, повышение толерантности к глюкозе может снижать необходимую дозу инсулина или сульфонилмочевины. Данное взаимодействие, как правило, проявляется в первую неделю комбинированного лечения у пациентов с почечной недостаточностью.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. По этой причине необходимо более тщательно контролировать артериальное давление пациента, для того чтобы установить, был ли достигнут желаемый терапевтический эффект.

Трициклические антидепрессанты, нейролептические средства, анестезирующие средства

Одновременный прием трициклических антидепрессантов, нейролептических средств или анестезирующих средств может усиливать гипотензивный эффект Лизиноприла.

Золото

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которые могут проявляться в тяжелой форме) вследствие инъекций золота (например натрий ауротиомалат) наблюдаются чаще у пациентов, которые одновременно принимают лизиноприл.

Стрептокиназа

Лизиноприл следует с осторожностью назначать больным с острым инфарктом миокарда на протяжении 6-12 часов после применения стрептокиназы (риск развития артериальной гипотензии).

Одновременное применение лизиноприла с наркотическими средствами, анестетиками, алкогольными напитками и снотворными препаратами вызывает усиление гипотензивного эффекта.

Особенности применения.

Значительное снижение артериального давления, сопровождаемое симптоматической гипотензией, может возникать у пациентов с гиповолемией и/или уменьшением объема межклеточной жидкости, возникающих в результате лечения мочегонными средствами или вследствие ограничения потребления пищевой соли и при других формах потери жидкости (повышенное потоотделение, затяжная рвота, диарея, диализ), а также в случае сердечной недостаточности. При возникновении артериальной гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, в качестве обязательных мер рекомендуется внутривенное вливание жидкости (вливание физиологического раствора). Преходящая артериальная гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения; тем не менее, может возникнуть необходимость временного прекращения или снижения дозы.

По возможности следует устранить гиповолемию и/или уменьшение объема межклеточной жидкости до начала лечения лизиноприлом и тщательно проконтролировать воздействие начальной дозы на артериальное давление. В случае нарушения мозгового кровообращения или ишемической болезни сердца резкое начальное снижение артериального давления может быть причиной инсульта или инфаркта миокарда.

В случае развития *острого инфаркта миокарда* запрещено применять лизиноприл, если лечение сосудорасширяющими препаратами может ухудшить гемодинамический статус пациента (например, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже) или в случае кардиогенного шока. Если систолическое артериальное давление 120 мм рт. ст. или ниже, низкие дозы (2,5 мг/сутки) следует применять в течение первых 3 суток после инфаркта. При артериальной гипотензии поддерживающие дозы следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа) следует приостановить лечение данным препаратом.

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как все сосудорасширяющие средства, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью в виду предшествовавшей обструкции путей оттока.

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл не рекомендуется назначать пациентам с митральным стенозом или затрудненным оттоком крови из левого желудочка (при аортальном стенозе или гипертрофической кадиомиопатии).

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в зависимости от показателей клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и от клинической реакции на лечение. Для таких пациентов рекомендуется постоянный мониторинг, концентрации калия и креатинина в крови.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, возникающая после начала терапии ингибиторами АПФ, может привести к нарушению функции почек. Сообщалось об острой почечной недостаточности, которая в таких случаях, как правило, обратима.

У некоторых пациентов с двухсторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, которые принимают ингибиторы АПФ, наблюдалось увеличение уровня

мочевины крови и креатинина в сыворотке крови, что обычно имело обратимый характер после прекращения терапии. Это особенно свойственно пациентам с почечной недостаточностью. Если также развивается реноваскулярная гипертензия, риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности увеличивается. Лечение таких пациентов следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с назначения низких доз препарата и тщательным титрованием дозы. Учитывая, что лечение диуретиками может быть фактором, способствующим возникновению вышеизложенных явлений, перед применением лизиноприла их прием необходимо отменить и контролировать функцию почек в течение первых недель лечения лизиноприлом.

Применение пациентам с трансплантированной почкой

Опыт применения лизиноприла пациентам, которым недавно была проведена трансплантация почки, отсутствует. Поэтому лечение лизиноприлом не рекомендуется.

Не следует начинать лечение в случае развития *острого инфаркта миокарда, если функция почек пациента находится в зоне риска* (уровень креатинина в сыворотке выше 177 мкмоль/л и/или альбуминурия выше 500 мг/24 ч). В случае развившегося во время лечения нарушения функции почек (уровень креатинина в сыворотке выше 265 мкмоль/л или вдвое выше по сравнению с первоначальным уровнем), лечащий врач должен рассмотреть возможность прерывания лечения.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

Редко сообщалось об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Отек может развиваться в ходе лечения у 0,1-1,0 % пациентов. В этом случае следует незамедлительно прервать лечение, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов.

Даже при полном быстром исчезновении отека с лица и губ для облегчения симптомов можно применять антигистаминные средства. Ангионевротический отек, поражающий гортань, может привести к летальному исходу. Поражение языка, голосовой щели или дыхательного горла может вызвать обструкцию дыхательных путей, поэтому следует незамедлительно начать соответствующее лечение: 0,3-0,5 мл раствора эпинифрина 0,1 % (0,3-0,5 мг эпинифрина) подкожно или 0,1 мл внутривенно медленно, применение глюкокортикоидов, антигистаминных средств.

Оперативное вмешательство/анестезия

Во время полостной операции или общей анестезии с применением препаратов, провоцирующих развитие артериальной гипотензии, лизиноприл блокирует образование ангиотензина II на фоне компенсаторного выделения ренина. Артериальная гипотензия, развивающаяся в результате действия данного механизма, может быть устранена посредством восполнения объема жидкости.

Гемодиализ

Сообщается об анафилактоидных реакциях у пациентов, проходящих диализ с использованием полиакрилонитриловых мембран с высокой интенсивностью потока (например AN 69) и

одновременно принимающих ингибитор АПФ. Следует избегать данного сочетания, а также обратить внимание на использование другого вида диализной мембраны или другого класса антигипертензивных средств.

Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛНП)

Анафилактоидные реакции, представляющие угрозу для жизни (такие как глубокая артериальная гипотензия, расстройство дыхания, рвота, аллергические кожные реакции), могут развиваться у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, во время ЛНП - афереза с применением сульфата декстрана. По этой причине во время афереза ЛНП ингибиторы АПФ, принимаемые для лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности, следует временно заменить другими препаратами.

Десенсибилизация, вызванная ядом насекомых, относится к анафилактоидным реакциям у некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Данных реакций, создающих угрозу для жизни, можно избежать посредством заблаговременного отказа от применения ингибиторов АПФ.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия могут развиться в ходе лечения ингибиторами АПФ пациентов с артериальной гипертензией. Данные патологии редко наблюдались у пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложнений. Нейтропения и агранулоцитоз исчезали после прекращения лечения ингибиторами АПФ.

Лизиноприл следует применять с особой осторожностью пациентам с нарушением функции почек, в частности при заболеваниях, поражающих сосудистую систему обеих почок и соединительные ткани (например в случае системной красной волчанки или склеродермии), а также во время сопутствующей иммуносупрессивной терапии (например, кортикостероидами, цитотоксическими средствами, антиметаболитами). Применение ингибиторов АПФ таким пациентам может сопровождаться развитием особенно острых инфекций, которые в некоторых случаях не реагируют на интенсивное лечение антибиотиками.

У таких пациентов следует периодически проверять уровень лейкоцитов в крови во время лечения Лизиноприлом, а также следует предупредить пациента о необходимости сообщать о возникновении любых инфекций.

Протеинурия

Есть единичные случаи развития протеинурии у пациентов, особенно со сниженной функцией почек или после приема высоких доз лизиноприла. В случае клинически значимой протеинурии (свыше 1 г в сутки) препарат следует применять только после оценки терапевтической пользы и потенциального риска и при постоянном контроле клинических и биохимических показателей.

Этнические особенности (раса)

Ингибиторы АПФ являются причиной развития ангионевротического отека чаще у темнокожих пациентов чем у светлокожих.

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, эффективность лизиноприла повышается у темнокожих пациентов вследствие наличия среди них большего количества больных, с

низкорениновой артериальной гипертензией по сравнению со светлокожими.

Печеночная недостаточность

Очень редко ингибиторы АПФ могут ускорять развитие холестатической желтухи или гепатита, что может привести к быстрому развитию некроза, а иногда и к летальному исходу. Первопричина данного процесса неизвестна. Если у пациентов, принимающих Лизиноприл, развивается желтуха или выраженное повышение активности печеночных ферментов, следует прекратить применение препарата и продолжить лечение альтернативными лекарственным средствами.

Гиперкалиемия

Лечение лизиноприлом может сопровождаться развитием гиперкалиемии, в частности при почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности. Восполнение калия или лечение с применением калийсберегающих мочегонных средств в общем не рекомендуется, так как оно может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если одновременный прием вышеуказанных препаратов является обязательным, рекомендуется частый контроль уровня калия в сыворотке крови.

У пациентов пожилого возраста одинаковые дозы препарата могут сопровождаться повышением его концентрации в крови, по этой причине следует определять дозу с особой осторожностью и с учетом состояния функции почек пациента. Несмотря на это, между молодыми и пожилыми пациентами не было выявлено существенных различий в гипотензивной эффективности лизиноприла.

Кашель

Сообщается о возникновении кашля в период лечения ингибиторами АПФ. Кашель, как правило, сухой, без мокроты, прекращался после прекращения лечения.

Сахарный диабет

Необходим более тщательный контроль уровня глюкозы в первый месяц лечения ингибиторами АПФ дополнительно к предшествующему лечению инсулином или пероральными гипогликемическими препаратами.

Препараты лития

Не рекомендуется сочетать препараты лития и лизиноприл.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Период беременности.

Лекарственное средство противопоказано для применения беременным или женщинам, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим лекарственным средством подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Известно, что длительное влияние ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности стимулирует появление фетотоксичности (снижение почечной функции, маловодье, задержку окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае влияния ингибиторов АПФ во время II триместра беременности рекомендуется контролировать функцию почек и кости черепа при помощи УЗИ.

Младенцев, матери которых принимали лизиноприл, следует тщательно проверять на наличие артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период кормления грудью.

Поскольку информация о возможности применения лизиноприла во время кормления грудью отсутствует, прием лизиноприла противопоказан.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая возможность возникновения головокружения и развития утомляемости, лизиноприл может повлиять на способность управлять автотранспортом и на работу с механизмами, особенно в начале лечения. Поэтому следует воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами до установления индивидуальной реакции на препарат.

Способ применения и дозы.

Принимать 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от приема еды.

Эссенциальная гипертензия.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза обычно составляет 10 мг. У пациентов с очень активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (особенно при реноваскулярной артериальной гипертензии, избыточном выведении натрия хлорида и/или дегидратации, сердечной декомпенсации или тяжелой артериальной гипертензии) может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после приема первой дозы. Поэтому в начале лечения такие пациенты должны находиться под наблюдением врача, начальная рекомендуемая доза составляет 2,5*-5 мг. Пациентам с почечной недостаточностью также необходимо уменьшить начальною дозу (см. таблицу).

Поддерживающая доза. Обычная эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Если при применении назначенной дозы в течение 2-4 недель не было достигнуто желаемого терапевтического эффекта, в дальнейшем дозу можно увеличить. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

В случае если *больные принимают диуретические средства,* за 2-3 дня до начала терапии лизиноприлом прием этих средств следует прекратить. Если это невозможно, начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг в сутки, при этом рекомендуется обеспечить наблюдение врача за больным после приема первой дозы, поскольку возможно развитие симптоматической гипотензии (максимальное действие проявляется через 6 часов после

приема препарата).

В начале лечения лизиноприлом может развиться артериальная гипотензия. Это наиболее вероятно у пациентов, которые уже применяют диуретики. Поскольку у этих пациентов может наблюдаться дегидратация и/или избыточное выведение натрия хлорида, препарат необходимо применять с осторожностью.

Сердечная недостаточность.

Лизиноприл можно применять одновременно с диуретиками и/или препаратами дигиталиса. При этом предварительно, по мере возможности, дозу диуретика следует снизить. Начальную суточную дозу лизиноприла, равную 2,5* мг, можно постепенно увеличить до поддерживающей дозы 5-20 мг в сутки.

Рекомендованный коэффициент увеличения дозы через 2 недели составляет не более 10 мг.

Максимальная суточная доза лизиноприла - 35 мг/сутки.

Перед началом лечения лизиноприлом и в ходе лечения следует регулярно контролировать артериальное давление, показатели функции почек, концентрацию калия и натрия в крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

Диабетическая нефропатия.

Суточная доза для инсулинонезависимых больных с сахарным диабетом, страдающих артериальной гипертензией, составляет 10 мг за один приём в сутки. Если необходимо, доза может быть увеличена до 20 мг в сутки с целью достижения оптимального диастолического давления (должно быть ниже 90 мм рт. ст.).

Острый инфаркт миокарда.

В случае применения лизиноприла в первые 24 часа после инфаркта начальная доза препарата должна составлять 5 мг в сутки, через 24 часа повторно назначают 5 мг, через 48 часов - 10 мг, в дальнейшем поддерживающая доза составляет 10 мг в сутки. Продолжительность курса лечения - 6 недель. В случае необходимости лечение проводят по обычной в таких случаях схеме, например назначают тромболитические препараты, ацетилсалициловую кислоту и β-блокаторы.

При низком систолическом давлении (≤ 120 мм рт. ст.) или на протяжении первых 3 дней после инфаркта миокарда показано применение низкой дозы (2,5* мг в сутки), после чего, если состояние больного позволяет, можно продолжать лечение большей дозой. В случае развития артериальной гипотензии (систолическое давление ≤ 100 мм рт. ст.) рекомендуется снизить поддерживающую дозу до 5 мг/сутки, при необходимости - с промежуточным сокращением до 2,5* мг/сутки.

Показанием к прекращению лечения лизиноприлом является артериальная гипотензия, когда по истечении 1 часа после применения препарата систолическое давление остаётся ниже 90 мм рт. ст.

При развитии сердечной недостаточности, необходимо придерживаться инструкции по дозировке, изложенной в соответствующем разделе.

* При необходимости применения дозы 2,5 мг следует применять лизиноприл в соответствующем дозировании или лекарственной форме.

Пациенты с нарушенной функцией почек.

Поскольку элиминация лизиноприла осуществляется почками, начальная доза зависит от показателей клиренса креатинина, поддерживающая доза зависит от клинической реакции и подбирается при регулярном измерении показателей функции почек, концентрации калия и натрия в крови.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
31-70 10-30 < 10 (включая больных, находящихся на гемодиализе)*	5-10 2,5-5 2,5*

* Прием лизиноприла можно прекратить на время проведения диализа.

Дозу и частоту приема лекарственного препарата определяют по параметрам снижения артериального давления.

Максимальная доза лизиноприла составляет 40 мг/сутки.

Применение пациентам пожилого возраста

В ходе клинических исследований не выявлено разницы в эффективности или безопасности лечения лизиноприлом в зависимости от возраста. Так как в пожилом возрасте часто наблюдается снижение функции почек, следует определять дозу, принимаемую при почечной недостаточности.

Применение пациентам с трансплантатом почки

Опыт применения лизиноприла пациентам непосредственно после пересадки почки отсутствует, следовательно, лечение Лизиноприлом таким пациентам не рекомендуется.

Дети.

Препарат не применяют детям.

Передозировка.

Данные о передозировке людей ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение. Терапия симптоматическая. Помимо общих мероприятий, направленных на выведение лизиноприла из организма (промывание желудка, прием адсорбентов и сульфата калия в течение 30 минут после приема лизиноприла), необходим контроль за жизненными показателями и их корректировка в отделении интенсивной терапии. Необходим непрерывный контроль уровня электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

Рекомендованным лечением при передозировке является внутривенное введение стандартного солевого раствора и восполнение объема жидкости. Если в результате данных мероприятий не был достигнут желаемый результат, необходимо внутривенное введение катехоламина. Необходимо также принимать во внимание лечение ангиотензином II.

Брадикардия может быть уменьшена путем приема атропина. Следует рассмотреть возможность установки кардиостимулятора при развитии устойчивой к лечению брадикардии.

Лизиноприл может быть удален из общего кровотока посредством гемодиализа. Во время диализа следует избегать применения полиакрилнитриловых мембран с высокой плотностью потока.

Побочные реакции.

Побочные эффекты, как правило, слабо выраженные и кратковременные, прекращение лечения необходимо в крайних случаях.

Со стороны системы крови: угнетение деятельности костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия.

Со стороны иммунной системы: аутоиммунное заболевание, ангиоэдема.

Со стороны эндокринной системы: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Метаболические нарушения: гипогликемия.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, расстройство вкуса, обморок.

Со стороны психики: изменение настроения, нарушение сна, спутанность сознания, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение; тахикардия; инфаркт миокарда возможен как осложнение чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов с высоким риском; ортостатические явления (включая артериальную гипотензию); нарушение мозгового кровообращение возможно как осложнение чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов с высоким риском; феномен Рейно.

При применении лизиноприла пациентам с острым инфарктом миокарда возможны, особенно в

первые 24 часа атриовентрикулярная блокада II-III степеней, тяжелая артериальная гипотензия и/или нарушение функции почек, в единичных случаях – кардиогенный шок.

Со стороны дыхательной системы: кашель, воспаление слизистой оболочки носа, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: рвота, диарея, тошнота, боль в области живота, диспепсия, сухость во рту, панкреатит, интестинальный ангионевротический отек.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи: сыпь, зуд, гиперчувствительность/ангионевротический отек (лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани), крапивница, алопеция, псориаз, повышенное потовыделение, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи (комплекс симптомов, который может включать в себе как одно, так и несколько проявлений: ощущение жара, боль в мышцах, суставах, артрит, васкулит, эозинофилия, лейкоцитоз и/или позитивная реакция на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фотосенсибилизация. При развитии тяжелой кожной реакции следует прекратить лечение лизиноприлом и немедленно обратиться к врачу).

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия/анурия.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения: боль в груди, утомляемость, астения.

Лабораторные показатели: увеличение уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, увеличение активности ферментов печени, гиперкалиемия, повышение гематокрита, снижение уровня гемоглобина, увеличение уровня сывороточного билирубина, гипонатриемия.

Относительно безопасности препаратов, содержащих лизиноприл, также сообщалось о следующих побочных реакциях: нарушение равновесия, дезориентация, нарушение обоняния, глоссит, обмороки, мышечные спазмы, одышка, инфекции верхних дыхательных путей, снижение аппетита, запор, гиперемия кожи, протеинурия.

Данные по безопасности, полученные в ходе клинических исследований, показывают, что лизиноприл в целом хорошо переносится педиатрическими пациентами, страдающими артериальной гипертензией, а профиль безопасности в данной возрастной группе сопоставим с профилем группы взрослых пациентов.

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 1 или 2, или 3 блистера в коробке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «АСТРАФАРМ».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

08132, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.