

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭНАЛОЗИД® 12,5 ENALOSID 12,5

Торговое название препарата: Эналазид® 12,5

Действующее вещество (МНН): эналаприл; гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активные вещества: эналаприла малеата в пересчете на 100% вещество – 10 мг, гидрохлоротиазида в пересчете на 100% вещество – 12,5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, повидон, кальция стеарат.

Описание: таблетки белого или белого с кремовым оттенком цвета, с плоской поверхностью, фаской и риской или без риской.

Фармакотерапевтическая группа: Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Эналаприл и диуретики.

Код АТХ: C09BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лекарственное средство представляет собой комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеат) и диуретика (гидрохлоротиазид).

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – это пептидиловая дипептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизует до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Подавление АПФ приводит к уменьшению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (из-за подавления негативной обратной связи при высвобождении ренина) и уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Эналаприл может также блокировать распад брадикинина, который является мощным вазодепрессорным пептидом. Однако роль этого факта в терапевтических эффектах эналаприла остается неизвестной. В то время как механизм, по которому эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет основную роль в регуляции артериального давления, эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Гидрохлоротиазид (ГХТЗ) – это мочегонное и антигипертензивное средство, повышающее активность ренина плазмы крови. Антигипертензивные эффекты двух компонентов являются аддитивными и, как правило, длятся 24 часа. Хотя один эналаприл проявляет гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное применение с гидрохлоротиазидом у таких пациентов приводит к большему снижению артериального давления. Компонент эналаприла в препарате, как правило, ослабляет уменьшение калия, вызванное приемом гидрохлоротиазида.

Фармакокинетика

Эналаприла малеат

После перорального приема эналаприл быстро абсорбируется, достигая максимальных концентраций в сыворотке крови в течение 1 часа. Основываясь на показателе выведения

с мочой, объем абсорбции эналаприла при пероральном применении составляет примерно 60–70%.

После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до эналаприлата – мощного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Максимальные концентрации эналаприлата в сыворотке крови достигаются через 3–4 часа после перорального применения эналаприла малеата. Выводится эналаприл главным образом почками. Основными компонентами в моче является эналаприлат, который составляет примерно 40% от дозы, и эналаприл в неизмененном виде. За исключением преобразования в эналаприлат признаков существенного метаболизма эналаприла нет. Профиль концентрации эналаприлата в сыворотке крови характеризуется пролонгированной терминальной фазой, что, вероятно, связано со связыванием АПФ. У лиц с нормальной функцией почек равновесное состояние концентраций эналаприлата в сыворотке крови достигается на 4-й день перорального приема эналаприла. Эффективный полупериод кумуляции эналаприлата после многократного перорального применения эналаприла составляет 11 часов. Прием пищи не влияет на абсорбцию эналаприла в желудочно-кишечном тракте. Объем абсорбции и гидролиз эналаприла подобны при приеме различных доз в пределах рекомендованного терапевтического диапазона.

Гидрохлоротиазид

При мониторинге уровней в плазме крови в течение по крайней мере 24 часов период полувыведения из плазмы составлял 5,6–14,8 часа. Гидрохлоротиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. При пероральном применении как минимум 61% дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эналаприл/гидрохлоротиазид

Одновременное многократное применение эналаприла и гидрохлоротиазида незначительно влияет или вообще не влияет на биодоступность этих препаратов. Комбинированная таблетка биоэквивалентна отдельным ее компонентам, применяемым одновременно.

Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Способ применения и дозы

При артериальной гипертензии.

Начальная доза препарата – 1 таблетка 1 раз в сутки. Если желаемый эффект не достигается, то суточную дозу следует повышать до 2 таблеток 1 раз в сутки.

Максимальная

доза – 2 таблетки в сутки.

При почечной недостаточности.

Для пациентов с нарушением функции почек, умеренной или выраженной почечной недостаточности (при уровне клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже) тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными.

Если уровень креатинина в диапазоне от > 30 до < 80 мл/мин, Эналозид® 12,5 следует применять только после предварительного определения дозы каждого из компонентов.

Рекомендованная начальная доза эналаприла малеата, применяемого отдельно, при легком нарушении функции почек составляет от 5 до 10 мг.

Предварительное лечение диуретиками.

Если пациент уже получает диуретики, рекомендуется отменить лечение или уменьшить дозу диуретика по крайней мере за 2–3 дня до начала терапии Эналозидом® 12,5, чтобы избежать резкого снижения артериального давления. Симптоматическая артериальная

гипотензия может возникнуть в начале терапии Эналазидом® 12,5, она чаще наблюдается у пациентов, у которых предшествующая терапия диуретиками вызвала нарушение водно-электролитного баланса.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлена.

Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями были головокружение и повышенная утомляемость, которые обычно исчезали при снижении дозы и редко требовали отмены лекарственного средства.

Другими побочными реакциями (1–2%) были: мышечные судороги, тошнота, астения, ортостатические эффекты, включая артериальную гипотензию; головная боль, кашель и импотенция.

Ниже приведены побочные реакции, о которых сообщалось, в частности при применении отдельно эналаприла или гидрохлоротиазида, во время клинических исследований или после выхода препарата на рынок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: неортостатическая гипотензия, пальпитация, тахикардия, боль в грудной клетке.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, диарея, рвота, диспепсия, абдоминальная боль, пептические язвы, метеоризм, запор, сухость во рту, афтозные язвы.

Со стороны нервной системы/психики: синкопе, бессонница, сонливость, парестезии, головокружение, вертиго, утомляемость, недомогание, нервозность, парез (вследствие гипокалиемии).

Со стороны органов дыхания: диспноэ, аллергический альвеолит.

Со стороны кожи: синдром Стивенса – Джонсона, сыпь, зуд, усиленная потливость, диафоре́з, фоточувствительность или другие дерматологические реакции.

Со стороны крови: снижение уровня гемоглобина, гематокрита, уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов, редко – нейтропения, тромбоцитопения, угнетение функции костного мозга.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы: снижение либидо.

Метаболические расстройства: подагра.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах.

Другие: симптомокомплекс, который может включать такие симптомы: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит и артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз.

Реакции гиперчувствительности: редко сообщалось о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особые указания»). Очень редко сообщалось об интестинальном ангионевротическом отеке при применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

Изменения лабораторных показателей: гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, повышение уровня азота, мочевины крови и креатинина сыворотки крови, повышение уровня печеночных ферментов и/или билирубина в сыворотке крови. Эти симптомы, как правило, носят обратимый характер при отмене препарата. Отмечались случаи гиперкалиемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии, гиперкальциемии, повышение уровней холестерина и триглицеридов крови. Влияние на результаты таких лабораторных показателей:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови;

- из-за влияния на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез, поэтому перед обследованием оценки их функции лечение препаратом следует прекратить.

Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении отдельных компонентов препарата и могут быть потенциальными побочными эффектами лекарственного средства Эналапид® 12,5.

Эналапид.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: илеус, анорексия, изменение вкусовых ощущений, стоматит, глоссит, тошнота.

Со стороны гепатобилиарной системы: печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), холецистит, печеночный некроз, холестаз.

Со стороны нервной системы/ психики: депрессия, спутанность сознания, расстройства сна, аномальные сновидения, астения.

Со стороны органов дыхания: легочные инфильтраты, бронхоспазм/астма, боль в горле и охриплость голоса, ринорея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушение сердечного ритма, стенокардия, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда или инсульт (возможно, вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска), феномен Рейно.

Со стороны кожи и слизистых оболочек: фоточувствительность, алоpecia, эритродермия, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, пузырчатка.

Со стороны системы крови: апластическая и гемолитическая анемия, гипонатриемия.

Со стороны иммунной системы: крапивница, анафилактический шок, аутоиммунные нарушения.

Метаболические расстройства: гипогликемия.

Другие: нечеткость зрения, лимфаденопатия, олигурия, синдром нарушения секреции антидиуретического гормона, мышечные судороги.

Гидрохлоротиазид.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия.

Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха (внутрипеченочная, холестатическая), печеночный некроз, холестаз, холецистит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, раздражение желудка, сиалоденит, изменение вкусовых ощущений, тошнота.

Метаболические расстройства: глюкозурия, гипохлоремический алкалоз (который может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому), гиперурикемия (которая может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания), гипогликемия, снижение глюкозотолерантности (что может обусловить манифестацию латентного сахарного диабета).

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая и гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, крапивница.

Со стороны кожи и слизистых оболочек: фоточувствительность, некротизирующий ангиит (васкулит), токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны органов зрения: ксантопсия, транзиторное нарушение зрения.

Со стороны органов дыхания: респираторный дистресс (включая пневмонию и отек легких).

Со стороны нервной системы/ психики: беспокойство, дезориентация, изменения настроения, истощение.

Изменения лабораторных показателей: электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию).

Другие: лихорадка, интерстициальный нефрит, спазмы мышц, судороги, ощущение жажды, половые расстройства.

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: по данным эпидемиологических исследований наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от общей дозы гидрохлоротиазида (совокупный доза-эффект) (см. «Особые указания»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамидов или другим компонентам лекарственного средства.

- Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или уровень креатинина в сыворотке крови превышает 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл)).

- Стеноз почечной артерии.

- Противопоказано при проведении гемодиализа.

- Клиническое состояние после трансплантации почки.

- Тяжелые нарушения функции печени.

- Анурия, первичный гиперальдостеронизм.

- Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкалиемия.

- Рефрактерная гипонатриемия.

- Симптомная гиперурикемия (подагра).

- Беременным или женщинам, которые планируют забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Не следует применять эналаприл с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Лекарственные взаимодействия

Эналаприла малеат и гидрохлоротиазид

Другие антигипертензивные препараты.

Сопутствующее применение бета-блокаторов, метилдопы, блокаторов кальциевых каналов может повышать гипотензивный эффект препарата. Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или вазодилататоров может дополнительно снизить артериальное давление.

Ганглиоблокаторы или адреноблокаторы в сочетании с эналаприлом следует вводить только при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Препараты лития

Диуретики или ингибиторы АПФ снижают почечный клиренс лития и значительно повышают риск интоксикации литием, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут и неселективные НПВП, могут ослаблять антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, эффекты диуретиков и/или других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, пациенты пожилого возраста или пациенты с дегидратацией, включая тех, кто получает лечение диуретиками), которые применяют НПВП, включая ингибиторы

ЦОГ-2, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови с дальнейшим ухудшением функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Такие эффекты, как правило, обратимы. Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости. Необходим тщательный контроль функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

Эналаприл

Калийсберегающие диуретики и калиевые добавки.

Ингибиторы АПФ могут усиливать вызванную калийсберегающими диуретиками гиперкалиемию. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также применение пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если приведенные выше средства показаны в связи с гипокалиемией, их следует применять с осторожностью, регулярно определяя уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

Диуретики (тиазиды или петлевые диуретики).

Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. раздел «Особые указания»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем прекращения приема диуретика, увеличения объема потребления соли или начиная лечение с низких доз препарата.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/наркотики.

Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Препараты золота.

Единичные реакции, подобные реакциям на нитриты (симптомы вазодилатации, в том числе приливы, отек лица, головокружение, тошнота, рвота и артериальная гипотензия), наблюдались у пациентов, лечившихся инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Совместный прием ингибиторов АПФ и ингибиторов *mTOR* (например, темсиrolимуса, сиролимуса, эверолимуса) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Симпатомиметики.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Антидиабетические препараты.

Эпидемиологические исследования указывают на то, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ и антидиабетических средств (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может повысить эффект снижения глюкозы в крови с риском гипогликемии. Такой эффект, вероятно, будет иметь место в течение первых недель сопутствующего лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы.

Эналаприл можно с осторожностью применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (когда ее применяют как тромболитическое средство), тромболитическими средствами и бета-блокаторами.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина.

Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней

сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с высокой частотой появления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Гидрохлоротиазид

Нижеприведенные лекарственные средства могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками при их одновременном применении:

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин).

Возможно усиление чувствительности к действию миорелаксантов.

Алкоголь, барбитураты, наркотические анальгетики.

Может происходить потенцирование ортостатической гипотензии.

Антидиабетические препараты (пероральные противодиабетические средства и инсулин).

На фоне лечения тиазидами возможно снижение глюкозотолерантности. Может возникнуть потребность в изменении дозировки. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска возникновения лактацидоза вследствие возможной почечной недостаточности, связанной с приемом гидрохлоротиазида.

Холестирамин и смолы колестипола.

Анионно-обменные смолы могут уменьшить всасывание гидрохлоротиазида. Однократные дозы холестирамина или смол колестипола снижают всасывание гидрохлоротиазида из желудочно-кишечного тракта соответственно на 85% и 43%.

Удлинение интервала QT (например, прокаинамид, амиодарон, соталол).

Повышенный риск тахикардии типа «пируэт».

Сердечные гликозиды.

Гипокалиемия может повысить чувствительность или увеличить клинический ответ сердца на токсичность дигиталиса (например, повышенная желудочковая возбудимость).

Амфотерицин В (парентерально), кортикостероиды, адренокортикотропный гормон, стимулирующие слабительные средства или глицеризин (обнаруженный в лакрице).

Гидрохлоротиазид может усиливать нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемию.

Калийуретические диуретики (например, фуросемид), карбеноксолон, слабительные средства (в случае злоупотребления).

Гидрохлоротиазид может вызвать повышение потери калия и/или магния.

Прессорные амины (например, адреналин).

Тиазиды могут снизить реакцию в ответ на прессорные амины, но не настолько, чтобы исключать сопутствующий прием.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат).

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут снижать выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усилить их миелосупрессивный эффект.

Ингибиторы простагландин-синтазы.

У некоторых пациентов их применение может уменьшать диуретические, натрийуретические и антигипертензивные эффекты диуретиков.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).

Может потребоваться коррекция доз лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы

пробенецида или сульфипиразона. Одновременный прием тиазидов может повышать частоту возникновения случаев гиперчувствительности к аллопуринолу.

Салицилаты.

В случае приема высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.

Метилдопа.

Есть отдельные сообщения о возникновении гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Циклоспорин.

При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений наподобие подагры.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден).

Увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Алкоголь (этанол), барбитураты, наркотические средства или антидепрессанты.

Могут приводить к усилению ортостатической гипотензии.

Другие гипотензивные средства.

Аддитивный эффект.

Гликозиды наперстянки.

Гипокалиемия или гипомагниемия, индуцированная приемом тиазидов, может привести к развитию сердечной аритмии, вызванной гликозидами наперстянки.

Лекарственные препараты, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови.

Периодический контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендованы при одновременном приеме лозартана/гидрохлортиазида с лекарственными средствами, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические препараты), а также с нижеприведенными средствами (в том числе с антиаритмическими), которые вызывают тахикардию типа «пируэт», при этом гипокалиемия является фактором риска развития тахикардии типа «пируэт» (желудочковой тахикардии):

- антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлупразин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин для внутривенного введения).

Соли кальция.

Тиазидные диуретики могут увеличивать содержание кальция в сыворотке крови вследствие снижения его выведения. При необходимости назначения препаратов кальция дозу следует подбирать, контролируя содержание кальция в сыворотке крови.

Влияние на результаты лабораторных исследований.

Благодаря влиянию на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. раздел «Особые указания»).

Карбамазепин.

Учитывая риск симптоматической гипонатриемии, необходимо осуществлять клинический и биологический мониторинг.

Йодсодержащие контрастные средства.

В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз контрастных средств. Пациенты требуют регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут и неселективные НПВП.

При одновременном применении НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида и усиливать влияние гидрохлоротиазида на уровень калия в сыворотке крови.

Бета-блокаторы и диазоксид.

Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Амантадин.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

Особые указания

Эналаприл и гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и дисбаланс электролитов.

Симптоматическую артериальную гипотензию редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Среди пациентов с артериальной гипертензией, получающих Эналозид® 12,5, артериальная гипертензия развивается чаще у пациентов с нарушением водно-электролитного обмена, например, вследствие терапии диуретиками, ограничения употребления соли, диализа, диареи или рвоты. В таком случае необходимо проводить регулярный контроль уровня электролитов в сыворотке крови. Симптоматическая артериальная гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высокие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам лечение следует начинать под наблюдением врача.

Пациентов следует обследовать относительно клинических признаков водного и электролитного дисбаланса, таких как дегидратация, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, который может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому; гипомагниемия или гипокалиемия, которые могут возникать вследствие диареи или рвоты. У таких пациентов следует периодически проверять уровень электролитов в сыворотке крови.

Особенно внимательным должен быть подход к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и, если необходимо, ввести внутривенно 0,9 % раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для лечения, которое можно продолжать после нормализации артериального давления и восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным артериальным давлением препарат может дополнительно уменьшить уровень артериального давления. Такую реакцию не следует расценивать как основание для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и или препаратом Эналозид® 12,5.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS).

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагонисту рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться только отдельными случаями с тщательным контролем артериального давления, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана с высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с таковой при применении одного препарата, действующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Не следует применять эналаприл с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (см. разделы «Противопоказания» или «Особые указания»).

Нарушение функции почек.

Сообщалось о нарушении функции почек, вызванном эналаприлом, особенно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечных артерий. Если диагноз установлен быстро и проведено соответствующее лечение, почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно обратима. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией при отсутствии почечной недостаточности в случае приема эналаприла вместе с диуретиком наблюдается повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Может потребоваться уменьшение дозы эналаприла и/или прекращение приема диуретиков. В таком случае необходимо учитывать возможность существования стеноза почечных артерий.

Гиперкалиемия.

Комбинация эналаприла и диуретика в низких дозах может вызвать гиперкалиемию.

Литий

Сопутствующий прием эналаприла и лития обычно не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста.

Эффективность и переносимость эналаприла малеата и гидрохлортиазида, которые применяются одновременно, подобны как у пациентов пожилого возраста, так и у младших взрослых пациентов с артериальной гипертензией.

Применение детям.

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены.

Эналаприл.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока; их приема следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Реноваскулярная гипертензия.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом аорты единственной здоровой почки, принимающих ингибиторы АПФ, существует повышенный риск развития артериальной гипотензии. Даже при слабых изменениях уровня креатинина сыворотки крови может ухудшиться функция почек. Лечение этих пациентов следует начинать с низких доз, тщательно корректируя дозы и контролируя функцию почек.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

У некоторых пациентов, которым применяли диализ с использованием мембран с высокой проницаемостью (например AN 69) и которых одновременно лечили ингибиторами АПФ, развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется применение диализных мембран другого типа или антигипертензивных средств другой группы.

Пересадка почек.

Опыт применения лекарственного средства Эналозид® 12,5 пациентам с недавно пересаженной почкой отсутствует. Поэтому лечение препаратом для них не рекомендуется.

Нарушение функции печени.

Очень редко с применением ингибиторов АПФ связывают синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, при возникновении желтухи или значительном повышении уровня печеночных ферментов следует прекратить их прием и получить соответствующую медицинскую помощь.

Нейтропения/агранулоцитоз.

Были сообщения о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ. Нейтропения редко возникает у пациентов с нормальной функцией почек и без особых факторов риска. Эналаприл следует очень осторожно применять пациентам с коллагенозом, при иммунодепрессивной терапии, при лечении аллопурином или прокаинамидом, особенно если раньше установлено нарушение функции почек. У некоторых из таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые иногда не реагируют на интенсивную терапию антибиотиками.

При применении эналаприла этим пациентам рекомендуется периодический контроль количества лейкоцитов, а пациент должен информировать врача о любых признаках инфекции.

Гиперкалиемия.

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, у некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, с нарушенной функцией почек, пациентов в возрасте >70 лет, пациентов с сахарным диабетом, транзиторными состояниями, в частности с обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом, и в случае сопутствующего приема калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида); при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение уровня калия в сыворотке крови (например гепарин).

В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, у пациентов с нарушением функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные аритмии. Если сопутствующий прием эналаприла и любого из вышеупомянутых препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью, регулярно контролируя содержание уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Гипогликемия.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные антидиабетические препараты или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль, особенно в первый месяц лечения ингибиторами АПФ.

Повышенная чувствительность/ ангионевротический отек.

У некоторых пациентов, которых лечили ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, включая Эналозид® 12,5, появлялся ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Он может возникать в любое время в течение лечения. В таком случае применение лекарственного средства Эналозид® 12,5 необходимо немедленно прекратить и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы удостовериться в полном исчезновении симптомов. Даже если отмечается только отек языка при отсутствии дыхательного дистресса, пациенту может

понадобиться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными и кортикостероидными агентами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном ангионевротическом отеке гортани или языка. При возникновении отека языка, голосовой щели или гортани вероятно возникновение обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших операцию на органах дыхания. В этих случаях необходимо применение неотложной терапии, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3 – 0,5 мл) и/или меры по обеспечению свободной проходимости дыхательных путей.

У представителей негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

Пациенты, у которых ранее возникал ангионевротический отек, который не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при применении ингибиторов АПФ.

Совместный прием ингибиторов АПФ и ингибиторов mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих; например, темсиrolimus, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизирующей терапии.

Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, при проведении десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактикоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Редко при аферезе ЛПНП с помощью декстрансульфата у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут проявляться опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Таких реакций можно избежать при временной отмене терапии ингибитором АПФ перед каждым аферезом.

Кашель.

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный, стойкий характер и прекращается после отмены препарата. Кашель в связи с лечением ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургические операции/ анестезия.

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично по отношению к компенсаторному высвобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется с помощью увеличения объема жидкости.

Расовый фактор.

Эналаприл может менее эффективно снижать артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у пациентов другой расы, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек.

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для лечения пациентов с нарушением функции почек, а также когда уровень клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже (то есть при умеренной или выраженной почечной недостаточности).

Таблетки Эналозид® 12,5 не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин), пока доза эналаприла при титрации не достигнет дозирования в данном препарате.

Нарушение функции печени.

Тиазиды следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени

или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже при незначительных отклонениях жидкостного и электролитного баланса может возникнуть печеночная кома.
Метаболические и эндокринные эффекты.

Терапия тиазидами может изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция доз антидиабетических препаратов, включая инсулин. Лечение тиазидами может спровоцировать проявления латентного диабета.

Тиазиды могут снижать уровни натрия, магния и калия в сыворотке крови.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов может ассоциироваться с терапией тиазидными диуретиками; однако в течение применения малых доз (12,5 мг) сообщалось о минимальном эффекте или о его отсутствии.

Тиазиды могут уменьшить выведение кальция с мочой и вызвать периодическое незначительное повышение кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреоза. Применение тиазидов следует прекратить перед проведением тестов по функции щитовидной железы.

Терапия тиазидными диуретиками может вызвать гиперурикемию и/или обострение подагры у некоторых пациентов. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой кислоты в моче и, таким образом, может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлортиазида.

Хотя нет данных из контролируемых клинических исследований относительно пациентов, получающих Эналозид® 12,5, у них, как и у пациентов, получающих терапию диуретиками, следует регулярно измерять уровни электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды (включая гидрохлортиазид) могут вызывать дисбаланс жидкости и электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Опасными признаками нарушения водно-электролитного баланса является ксеростомия, жажда, слабость, летаргический сон, сонливость, утомляемость, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Хотя в течение применения тиазидных диуретиков может возникнуть гипокалиемия, совместная терапия с эналаприлом может уменьшить гипокалиемию, вызванную применением диуретика. Риск гипокалиемии может повышаться у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, в случае недостаточного перорального употребления электролитов и у пациентов, которые одновременно получают терапию кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникать гипонатриемия за счет разжижения крови. Дефицит хлоридов обычно умеренный и не требует лечения.

Тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипомagneмии.

Препарат может влиять на результаты таких лабораторных анализов:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови;
- гидрохлортиазид может давать положительный результат в антидопинговом тесте.

Повышенная чувствительность.

У пациентов, склонных к аллергии, или у больных с бронхиальной астмой в анамнезе могут возникать реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду.

При применении тиазидных диуретиков наблюдалось обострение или активация системной красной волчанки.

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 гидрохлоротиазида 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 действия»).

Особые предостережения относительно вспомогательных веществ.

Эналозид® 12,5 содержит лактозу. Пациентам с галактозной недостаточностью, лактазной недостаточностью Лаппа или с синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Ингибиторы АПФ противопоказано применять беременным и женщинам, планирующим беременность (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенток, планирующих беременность, необходимо информировать относительно потенциального вреда для плода, поэтому их следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию.

Эпидемиологические заключения относительно риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не однозначны; однако нельзя исключать некоторого повышения риска. Известно, что применение ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности может вызвать развитие фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардацию окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ проходил в период беременности, следует проводить периодические ультразвуковые обследования для оценки интраамниотического пространства. Однако как врачам, так и пациентам необходимо знать о том, что олигогидрамнион может развиваться уже после появления у плода необратимых повреждений.

Если применение ингибиторов АПФ произошло во II триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек эмбриона и черепа эмбриона.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл, который обладает способностью проникать через плаценту, можно частично вывести из организма новорожденного путем перитонеального диализа; теоретически его можно вывести путем обменного переливания крови, хотя нет опыта проведения последней процедуры.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в период I триместра, ограничен. Данных, полученных из исследований на животных, недостаточно. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. При применении во II и III триместрах беременности гидрохлоротиазид может нарушить фетоплацентарное

кровообращение и вызывать желтуху у плода или у новорожденного ребенка, электролитный дисбаланс и тромбоцитопению.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии у беременных, поскольку вместо благотворного влияния на течение заболевания он повышает риск уменьшения объема плазмы и ухудшает маточно-плацентарное кровоснабжение.

Гидрохлоротиазид не следует использовать для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных.

Гидрохлоротиазид противопоказано применять в период беременности.

Кормление грудью

Эналаприл

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации препарата в грудном молоке. Хотя такие концентрации не являются клинически значимыми, не рекомендуется применение препарата Эналозид® 12,5 в период кормления грудью недоношенных младенцев, а также в течение первых недель после родов, поскольку существует гипотетический риск влияния на сердечно-сосудистую систему, почки, а также в связи с недостаточным клиническим опытом. Относительно более старших детей можно рассмотреть вопрос о применении препарата Эналозид® 12,5 кормящей женщиной, если такое лечение необходимо для матери и ребенок находится под наблюдением врача в отношении возникновения нежелательных реакций.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в небольших количествах в грудное молоко. Тиазиды в высоких дозах приводят к интенсивному диурезу и могут подавлять продукцию грудного молока. Применение препарата Эналозид® 12,5 в период кормления грудью не рекомендуется. Если препарат Эналозид® 12,5 применять в период кормления грудью, его доза должна быть минимальной.

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

При управлении автотранспортом и механизмами следует помнить о возможности возникновения головокружения или усталости.

Передозировка

Лечение – симптоматическое и поддерживающее. Применение препарата следует прекратить и тщательно обследовать пациента. Предложенные меры включают: провоцирование рвоты, если препарат был принят недавно, а также коррекцию дегидратации, электролитного дисбаланса и артериальной гипотензии с помощью общепринятых мероприятий.

Эналаприла малеат. Основным проявлением передозировки является выраженная артериальная гипотензия, которая возникает в течение 6 часов после приема препарата и сопровождается блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором.

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, головокружение, тревожность и кашель.

Уровни эналаприла в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприлата. При появлении артериальной гипертензии может возникнуть необходимость введения ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов.

Рекомендованным лечением при передозировке является внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. Эналаприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

При брадикардии, резистентной к терапевтическим средствам, показана терапия с помощью кардиостимулятора.

Гидрохлоротиазид. Наиболее частыми симптомами передозировки являются проявления гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. Если также применять препарат дигиталиса, гипокалиемия может усилить проявления сердечной аритмии. Также проявлениями передозировки может быть тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезия, истощение, расстройства сознания, тошнота, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере. По 2 или 3 блистера в пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

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

Представительство ПАО "Фармак" в Узбекистане.

100000, г. Ташкент, ул. А. Кодырий, 39.

Тел./факс: 71 235-77-13, 71 235-67-05

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
ЭНАЛОЗИД® 12,5
ENALOSID 12,5

Препаратнинг савдо номи: Эналозид® 12,5

Таъсир этувчи моддалар (ХПН): эналаприл; гидрохлоротиазид

Дори шакли: таблеткалар

Таркиби:

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол моддалар: 100% моддага қайта ҳисобланганда - 10 мг эналаприл малеати, 100% моддага қайта ҳисобланганда – 12,5 мг гидрохлоротиазид;

ёрдамчи моддалар: лактоза моногидрати, картошка крахмали, повидон, кальций стеарати.

Таърифи: оқ ёки оч-сарик тусли оқ рангли, ясси юзали, фаскали ва рискали ёки рискасиз бўлган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Ангиотензинга айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторларининг мажмуавий препаратлари. Эналаприл ва диуретиклар.

АТХ коди: C09BA02

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Дори воситаси ўзида ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибитори (эналаприл малеати) ва диуретик (гидрохлоротиазид) нинг мажмуасини намоён этади.

Ангиотензинга айлантирувчи фермент (ААФ) – бу ангиотензина I ни прессор модда (субстанция) ангиотензин II га айланишини катализловчи пептидил дипептидазадир. Сўрилганидан кейин эналаприл ААФ ни ингибиция қилувчи эналаприлатгача гидролизга учрайди. ААФ ни сусайиши қон плазмасида ангиотензина II даражасини камайишига олиб келади, бу қон плазмасида рениннинг фаоллигини (ренин ажралиб чиққанида негатив қайтувчан боғлиқликни сусайиши туфайли) ошишига ва альдостерон секрециясини камайишига олиб келади

ААФ кининаза II билан бир хил. Эналаприл шунингдек кучли вазодепрессор пептид ҳисобланган брадикининни парчаланишини ҳам блоклаши мумкин. Бироқ эналаприлнинг терапевтик самараларида бу фактнинг роли номаълумлигича қолмоқда. Айни пайтда, эналаприлнинг артериал босимни пасайтирадиган механизми сифатида, энг аввало, артериал босимни бошқаришда асосий ролни ўйнайдиган ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини сусайиши билан боғлайдилар, эналаприл ҳатто ренин даражаси паст гипертензияси бўлган пациентларда ҳам антигипертензив самарани намоён этиши мумкин.

Гидрохлоротиазид – бу қон плазмасида рениннинг фаоллигини оширувчи сийдик хайдовчи ва антигипертензив воситадир. Икки компонентнинг антигипертензив самаралари аддитив бўлиб, одатда 24 соат давом этади. Гарчи эналаприл гипотензив таъсирини ҳатто ренин даражаси паст гипертензияси бўлган пациентларда ҳам намоён этсада, бундай пациентларда гидрохлоротиазид билан бир вақтда қўлланиши артериал босимни кўпроқ пасайишига олиб келиши мумкин. Препаратдаги эналаприл компоненти, одатда гидрохлоротиазид томонидан чақирилган калийни камайишини сусайтиради.

Фармакокинетикаси

Эналаприл малеати

Перорал қўллангандан кейин эналаприл тез сўрилади ва 1 соат давомида қон зардобидида максимал концентрацияларига этади. Сийдик билан чиқарилиши кўрсаткичларига

асосланиб, эналаприлнинг сўрилиш ҳажми перорал қўлланганда тахминан 60-70% ни ташкил қилади.

Сўрилганидан кейин эналаприл ангиотензинга айлантирувчи ферментининг кучли ингибитори – эналаприлатгача тез ва экстенсив гидролизга учрайди. Эналаприлатнинг қон зардобидида максимал концентрациясига эналаприл малеати перорал қўлланганидан кейин 3-4 соатдан кейин эришилади. Эналаприл асосан буйрак орқали чиқарилади. Сийдикдаги асосий компонентлар дозанинг тахминан 40% ни ташкил қилувчи эналаприлат ва ўзгармаган ҳолдаги эналаприл ҳисобланади. Эналаприлатга айланишидан ташқари, эналаприлнинг жиддий метаболизм белгилари йўқ. Эналаприлатнинг қон зардобидида концентрациясининг профили узайган терминал фазаси билан характерланади, бу эҳтимол ААФ билан боғланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Буйрак функцияси нормал бўлган шахсларнинг қон зардобидида эналаприлат концентрациясининг мувозанат ҳолатига эналаприлни перорал қўлланишининг 4-чи куни эришилади. Эналаприлат кумуляциясини самарали ярим даври эналаприлни кўп марта перорал қўллангандан кейин 11 соатни ташкил қилади. Овқат қабул қилиш эналаприлни меъда-ичак йўлларида сўрилишига таъсир қилмайди. Эналаприлни сўрилиш ҳажми ва гидролизланиши тавсия қилинган терапевтик диапазон чегараларида турли дозалар қабул қилинганда ўхшаш бўлган.

Гидрохлоротиазид

Қон плазмасидаги даражаларини камида 24 соат давомидаги мониторингида қон плазмасидан ярим чиқарилиш даври 5,6-14,8 соатни ташкил қилган. Гидрохлоротиазид метаболизмга учрамайди, лекин буйрак орқали тез чиқарилади. Перорал қўлланганда дозанинг камида 61% 24 соат давомида ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Гидрохлоротиазид йўлдош тўсиғи орқали ўтади ва гематоэнцефалик тўсиқ орқали ўтмайди.

Эналаприл/гидрохлоротиазид

Эналаприл ва гидрохлоротиазидни бир вақтда кўп марта қўлланиши бу препаратларнинг биокираолишлигига бироз ёки умуман таъсир қилмайди. Мажмуавий таблетка, бир вақтда қўлланилаётган унинг алоҳида компонентларига биоэквивалентдир.

Қўлланилиши

Мажмуавий даволашни қўллаш лозим бўлган пациентларда артериал гипертензияни даволашда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Артериал гипертензияда.

Препаратнинг бошланғич дозаси – суткада 1 марта 1 таблеткани ташкил қилади. Агар исталган самарага эришилмаса, суткалик дозани суткада 1 марта 2 таблеткага ошириш керак. Максимал доза – суткада 2 таблетка.

Буйрак етишмовчилигида.

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар учун, ўртача ёки оғир буйрак етишмовчилигида (креатинин клиренси даражаси минутига 30 мл ва ундан паст бўлганида) тиазидлар етарли самара кўрсатмасликлари мумкин.

Агар креатинин даражаси >30 дан <80 мл/мин гача диапазонда бўлса, Эналозид® 12,5 ни компонентларидан ҳар бирининг дозаси олдиндан танлагандан кейингина қўллаш керак.

Эналаприл малеатнинг алоҳида қабул қилинадиган тавсия қилинган бошланғич дозаси, буйрак фаолиятини енгил бузилишида 5 дан 10 мг гача дозани ташкил қилади.

Диуретиклар билан олдиндан даволаш.

Агар пациент диуретикларни қабул қилаётган бўлса, артериал босимни кескин пасайиб кетишидан сақланиш учун даволашни бекор қилиш ёки ҳеч бўлмаганда Эналозид® 12,5 билан даволаш бошланишидан 2-3 кун олдин диуретикнинг дозасини камайтириш тавсия қилинади. Симптоматик артериал гипотензия Эналозид® 12,5 билан даволашни бошида юз бериши мумкин, у кўпроқ диуретиклар билан ўтказилган илгариги даволаш сув-электролит балансини бузилишини чақирган пациентларда кузатилади.

Болалар

Препаратни болаларда қўллаш хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Ножўя таъсирлари

Энг кўп учраган ножўя реакциялар бош айланиши ва толиқишлик бўлган, улар одатда, дозани камайтирганда йўқолиб кетган ва дори воситасини бекор этишни кам ҳолларда талаб этган.

Бошқа ножўя реакциялар (1-2%): мушак тиришишлари, кўнгил айланиши, астения, ортостатик самаралар, жумладан артериал гипотензия; бош оғриғи, йўтал ва импотенция. Хусусан алоҳида эналаприл ёки гидрохлоротиазидни қўллаганда клиник тадқиқотлар вақтида ёки препаратни сотувга чиққанидан кейин пайдо бўлган ножўя реакциялар ҳақидаги хабарлар қуйида келтирилган.

Юрак қон-томир тизими томонидан: ноортостатик гипотензия, пальпитация, тахикардия, кўкрак қафасида оғрик.

Меъда-ичак йўллари томонидан: панкреатит, диарея, қусиш, диспепсия, абдоминал оғрик, пептик яралар, метеоризм, қабзият, оғизни қуриши, афтоз яралар.

Нерв тизими/рухий бузилишлар томонидан: синкопе, уйқусизлик, уйқучанлик, парестезиялар, бош айланиши, вертиго, толиқиш, ҳолсизлик, асабийлик, парез (гипокалиемиа оқибатида).

Нафас олиш аъзолари томонидан: диспноэ, аллергик альвеолит.

Тери томонидан: Стивенс-Джонсон синдроми, тошма, қичишиш, кучли терлаш, диафорез, фотосезувчанлик ёки бошқа дерматологик реакциялар.

Қон томонидан: гемоглобин даражасининг камайтилиши, гематокрит, тромбоцитлар ва лейкоцитлар миқдорини камайтилиши, кам ҳолларда – нейтропения, тромбоцитопения, бош миёна функциясини сусайиши.

Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан: буйрак функциясини бузилиши, буйрак етишмовчилиги, протеинурия.

Репродуктив тизими томонидан: либидони пасайиши.

Метаболик бузилишлар: подагра.

Эшитиш аъзолари ва вестибуляр аппарати томонидан: кулоқларда шовқин.

Бошқалар: қуйидаги симптомларни: иситма, серозит, васкулит, миалгия/миозит ва артралгия/артрит, антинуклеар антителалар (АНА) га ижобий тест, СОЭ ошиши, эозинофилия, лейкоцитозни ўз ичига олувчи симптомокомплекс.

Юқори сезувчанлик реакцияси: кам ҳолларда юз, қўл-оёқлар, лаб, тил, товуш бойламлари ва/ёки ҳиқилдоқни ангионевротик шишлари ҳолатлари ҳақида хабарлар бўлган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг). Жуда кам ҳолларда ААФ ингибиторлари жумладан эналаприлни қўллаганда интестинал ангионевротик шиш ҳақида хабарлар бўлган.

Лаборатор кўрсаткичларни ўзгаришлари: гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемиа, қонда азоти ва мочевино даражасини ошиши, қонда зардобиди креатининни ошиши, қонда зардобиди жигар ферментлари ва/ёки зардоб билирубин даражасини ошиши. Бу симптомлар одатда, препаратни бекор қилганда қайтувчан характерга эга. Гиперкалиемиа, гипохлоремик алкалоз, гипомагниемиа, гиперкальциемиа, қонда холестерин ва триглицеридлар даражасининг ошиши ҳолатлари кузатилган.

Қуйидаги лаборатор кўрсаткичларга таъсири:

- препарат қон плазмасида йоднинг оксил билан боғланиш даражасини пасайтириши мумкин.

- препарат қон зардобиди эркин билирубин концентрациясини оширишга қодир.

- кальций тиазид алмашинувига таъсири туфайли, қалқонсимон без функциясини баҳолаш натижалари таъсир этиши мумкин, шунинг учун уларнинг функциясини баҳолашни ўтказишдан олдин препарат билан даволашни тўхтатиб туриш керак.

Препарат компонентларини алоҳида қўллаганда кузатилган қўшимча ножўя реакциялар ва Эналазид® 12,5 дори воситасининг потенциал ножўя самаралари бўлиши мумкин.

Эналарил.

Меъда-ичак йўллари томонидан: илеус, анорексия, таъм сезиш ҳиссини ўзгариши, стоматит, глоссит, кўнгил айниши.

Гепатобилиар тизим томонидан: жигар етишмовчилиги, гепатит (гепатоцеллюляр ёки холестатик), холецистит, жигар некрози, холестаз.

Нерв тизими/рухий бузилишлар томонидан: депрессия, онгни чалкашиши, уйқунинг бузилиши, аномал туш кўришлар, астения.

Нафас олиш аъзолари томонидан: ўпка инфильтратлари, бронхоспазм/астма, томоқда оғриқ ва овозни хириллаши, ринорея.

Юрак қон-томир тизими томонидан: юрак ритмини бузилишлари, стенокардия, ортостатик гипотензия, миокард инфаркти ёки инсульт (эҳтимол, юқори хавфли гуруҳ пациентларида ҳаддан ташқари артериал гипотензия оқибатида), Рейно феномени.

Тери ва шиллиқ қаватлар томонидан: фотосезувчанлик, алопеция, эритродермия, токсик эпидермал некролиз, кўп шаклли эритема, эксфолиатив дерматит, пуфакчалар.

Қон тизими томонидан: апластик ва гемолитик анемия, гипонатриемия.

Метаболик бузилишлар: гипокалиемия.

Бошқалар: кўришни хиралашиши, лимфаденопатия, олигурия, антидиуретик гормон секрецияси бузилиши синдромлари, мушак тиришишлари.

Гидрохлоротиазид.

Юрак қон-томир тизими томонидан: аритмия.

Гепатобилиар тизим томонидан: сариклик (жигар ички, холестатик), жигар некрози, холестаз, холецистит.

Меъда-ичак йўллари томонидан: анорексия, меъдада қўзғалувчанлик, сиалоденит, таъм сезиш ҳиссини ўзгариши, кўнгил айниши.

Метаболик бузилишлар: глюкозурия, гипохлоремик алкалоз (жигар энцефалопатияси ёки жигар комасини индукциялаши мумкин бўлган), гиперурикемия (подагра касаллиги симптомсиз кечган пациентларда подагра хуружларини қўзғатиши мумкин бўлган), гиперурикемия, глюкозага толерантликни пасайиши (яширин қандли диабетни авж олишига олиб келиши мумкин бўлган).

Қон тизими томонидан: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластик ва гемолитик анемия.

Иммун тизими томонидан: анафилактик реакция, эшакеми.

Тери ва шиллиқ қаватлар томонидан: фотосезувчанлик, некрозловчи ангиит (васкулит), токсик эпидермал некролиз.

Кўриш аъзолари томонидан: ксантопсия, кўришни транзитор бузилиши.

Нафас олиш аъзолари томонидан: респиратор дистресс (жумладан, пневмония ва ўпка шиши).

Нерв тизими/рухий бузилишлар томонидан: хавотирлилик, дезориентация, кайфиятни ўзгариши, озиб кетиш.

Лаборатор кўрсаткичларни ўзгариши: электролит дисбаланси (жумладан, гипонатриемия).

Бошқалар: иситма, интерстициал нефрит, мушак спазмлари, тиришишлар, чанқоқлик ҳисси, жинсий бузилишлар.

Хавфли, хавфсиз ва аниқланмаган ўсмалар (жумладан киста ва полиплар)

Учраш тезлиги номаълум: терининг немеланом раки (базал хужайрали карцинома ва ясси хужайрали карцинома).

Ажратиб олинган ножўя реакцияларнинг таъриф

Терининг немеланом раки: эпидемиологик тадқиқотлар маълумотлари бўйича терининг немеланом ракини юзага келиши гидрохлоротиазиднинг умумий дозасига (доза-самара биргаликда) боғлиқлиги кузатилган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Эналаприл ва ангиотензинган айлантирувчи фермент (ААФ) бошқа ингибиторларига, гидрохлоротиазидга ва бошқа сульфониамид ҳосилаларига ёки дори воситасининг бошқа компонентларига юқори сезувчанликда.
- Анамнезида ангиотензинган айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторлари билан даволаш билан боғлиқ бўлган ангионевротик шиш мавжуд бўлганда.
- Наслий ёки идиопатик ангионевротик шиш.
- Буйрак функциясини оғир бузилишларида (креатинин клиренс камида 30 мл/мин ёки қон зардобидаги креатинин даражаси 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл) га ошганда).
- Буйрак артерияларининг стенози.
- Гемодиализ ўтказилаётганда қўллаш мумкин эмас.
- Буйрак кўчириб ўтказилгандан кейинги клиник ҳолатда.
- Жигар функциясини оғир бузилишларида.
- Анурия, бирламчи гиперальдостеронизм.
- Даволашга резистент бўлган гипокалиемиё ёки гиперкалиемиё.
- Рефрактерли гипонатриемиё.
- Симптоматик гиперурикемиё (подагра).
- Ҳомиладорлар ёки ҳомиладорликни режалаштираётган аёллар ("ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланилиши" га қаранг).

Қандли диабет ёки буйрак функцияси бузилиши (калавалар филтрациясининг тезлиги (КФТ-(СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²) бўлган пациентларда алискирен сақловчи препаратларни қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Эналаприл малеати ва гидрохлоротиазид

Бошқа антигипертензив препаратлар.

Бета-блокаторлар, метилдопа, кальций каналларининг блокаторлари билан ёндош қўлланганда препаратнинг гипотензив самарасини кучайтириши мумкин. Нитроглицерин, бошқа нитратлар ёки бошқа вазодилататор билан бир вақтда қўлланилиши артериал босимни қўшимча равишда пасайтириши мумкин.

Ганглиоблокаторлар ёки адреноблокаторларни эналаприл билан биргаликда фақатгина пациентнинг ҳолатини синчков кузатиш шарти билан юборилади.

Литий препаратлари

Диуретиклар ёки ангиотензинга айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторлари литийни буйрак клиренсига пасайтиради ва литийнинг интоксикация хавфини аҳамиятли оширади, шунинг учун бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), шу жумладан ЦОГ-2 селектив ингибиторлари, ацетилсалицил кислот > 3 г/сут ва носелектив НЯҚП, ААФ ингибиторининг антигипертензив самараларини, диуретиклар ва/ёки бошқа антигипертензив препаратларнинг самараларини сусайтириши мумкин. НЯҚП жумладан ЦОГ-2 ингибиторларини қабул қилаётган буйрак функцияси бузилишлари бўлган айрим пациентларда (масалан, кекса ёшдаги пациентларда ёки дегидратация ҳолатидаги пациентларда, шу жумладан диуретиклар билан даволанаётган пациентларда) ангиотензин II рецепторларининг антагонистлари ва ААФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда, қон зардобиде калийнинг даражасини ошишига аддитив самарани чақиради, бу кейинчалик буйрак функцияси ёмонлашиши, жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги ривожланиши мумкин. Шунинг учун препаратларнинг бундай мажмуасини буйрак функцияси бузилишлари бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Пациентлар етарли миқдорда суюқлик истеъмол қилишлари керак. Ёндош даволашлар бошида ва бундай даволашлар давомида вақт вақти билан буйрак функциясини синчиклаб назорат қилиш керак.

Эналаприл

Калийни тежовчи диуретиклар ёки калийли қўшимчалар.

ААФ ингибиторлари калийни тежовчи диуретиклар чақирган гиперкалиемияни кучайтириши мумкин. Калийни тежовчи диуретикларни қўллаш (масалан, спиронолактон, эплеренон, триамтерен ёки амилорид), шунингдек калий сақловчи озуқа қўшимчалари ёки туз ўринбосарлари қон зардобиди калий даражасини сезиларли даражада ошишига олиб келиши мумкин. Агар гипокалиемия сабабли юқорида келтирилган воситаларни қўллаш кўрсатилган бўлса, қон зардобиди калий даражасини мунтазам аниқлаб уларни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Диуретиклар (тиазид ёки халқали диуретиклари).

Диуретиклар билан юқори дозаларда олдиндан даволаш эналаприл билан даволашнинг бошида қон айланиш ҳажмини пасайиши ва артериал гипотензияни ривожланиш хавфини ошишига олиб келиши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Гипотензив самарани диуретик қабул қилишни тўхтатиш, тузни истеъмол қилишни ошириш ёки даволашни препаратни энг кам дозаларда бошлаш йўли билан камайтириш мумкин.

Трициклик антидепрессантлар/ антипсихотик воситалар/наркотиклар.

Анестетиклар, трициклик антидепрессантлар ва антипсихотик воситаларни ААФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланиши кейинчалик артериал босимни пасайишига олиб келиши мумкин.

Олтин препаратлари.

Инъекцион олтин препаратлари (натрий ауротиомалати) ва ААФ ингибиторлари, шу жумладан эналаприл билан бир вақтда даволанган пациентларда нитрит реакцияларига ўхшаш якка реакциялар (вазодилатация симптомлари, жумладан қизиб кетиш юзни шиши, бош айланиши, кўнгил айланиши, қусиш ва артериал гипотензия) кузатилган.

ААФ ингибиторлари ва *mTOR* ингибиторларини (масалан, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) биргаликда қабул қилганда ангионевротик шиш ривожланиш хавфини ошириши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Симпатомиметиклар.

Симпатомиметиклар ААФ ингибиторларининг антигипертензив самарасини камайтириши мумкин.

Алкоголь.

Алкоголь ААФ ингибиторларининг гипотензив самарасини кучайтиради.

Антидиабетик препаратлар.

Эпидемиологик тадқиқотлар, ААФ ингибиторларини ва антидиабетик воситаларни (инсулинлар, перорал гипогликемик воситаларни) бир вақтда қўлланиши гипогликемияни ривожланиш хавфи билан қонда глюкоза даражасини пасайишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади. Бундай самара, эҳтимол, буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларда ҳам ёндош даволашнинг биринчи ҳафталарида ўрин тутиши мумкин.

Ацетилсалицил кислотаси, тромболитилар ва бета-блокаторлар.

Эналаприлни ацетилсалицил кислотаси (уни тромболитик восита сифатида қўлаганда), тромболитик воситалар ва β -блокаторлар билан бирга эҳтиёткорлик билан қўллаш мумкин.

ААФ ингибиторлари ва ангиотензин рецепторлар антагонисти билан ёндош даволаш
Атеросклеротик касаллиги тасдиқланган, юрак етишмовчилиги ёки қандли диабетда нишон-аъзоларини шикастланиши бўлган пациентларда ААФ ингибиторлари ва ангиотензин рецепторларининг антагонистлари билан ёндош даволашлар ўтказилишида, худди шундайларга нисбатан фақат ренин-ангиотензин-альдостерон тизими препаратларини қўлаганда, артериал гипотензия, синкопе, гиперкалиемия ва буйрак функцияси ёмонлашиши (шу жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги) ни юқори учраш тезлигида пайдо бўлиши билан ассоциацияланиши ҳақида хабарлар бўлган. Икки ёқлама блокада (масалан, ангиотензин II рецепторларининг антагонистлари билан ААФ ингибиторларининг мажмуаси) индивидуал аниқланган ҳолатлар билан чегараланиши ва

артериал босим, калий даражаси, буйрак функциясини синчков мониторинги ўтказиш билан кузатилиши лозим.

Гидрохлоротиазид

Қуйида кўрсатилган дори воситалари тиазид диуретиклар билан қўлланганда ўзаро таъсир юз бериши мумкин:

Қутбсизлантормайдиган миорелаксантлар (масалан, тубокурарин).

Миорелаксантлар таъсирига сезувчанликни кучайтириши мумкин.

Алкоголь, барбитуратлар, наркотик аналгетиклар.

Ортостатик гипотензияни потенциаланиши юзага келиши мумкин.

Антидиабетик препаратлар (перорал диабетга қарши воситалар ва инсулин).

Тиазидлар билан даволаниш фонида глюкозага толерантлик пасайиши мумкин. Дозага тузатиш киритишга эҳтиёж туғилиши мумкин. Метформинни, гидрохлоротиазид қабул қилиш билан боғлиқ буйрак етишмовчилиги эҳтимоли оқибатида, лактатацидоз юзага келиш хавфи туфайли эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Холестирамин ва колестипол қатронлари.

Анион-алманишувчи қатронлар гидрохлоротиазидни сўрилиши камайтириши мумкин. Холестирамин ва колестипол қатронлари препаратининг бир марталик дозаси меъда-ичак йўлларида гидрохлоротиазид сўрилишини мувофик равишда 85% ва 43% га пасайтиради.

QT интервални узайиши (масалан, прокаинамид, амиодарон, соталол).

«Пируэт» туридаги тахикардиянинг юқори хавфи.

Юрак гликозидлари.

Гипокалиемия сезувчанликни ошириши ёки дигиталис токсиклигига (масалан юрак қоринчаларини юқори таъсирчанлиги) юракнинг клиник жавобини ошириши мумкин.

Амфотерицин В (парентерал), кортикостероидлар, адренкортикотроп гормони (АКТГ), рағбатлантирувчи сурғи воситалари ёки глицирризин (лакрицада аниқланган).

Гидрохлоротиазид электролит мувозанати бузилишларини, асосан гипокалиемиyani кучайтиради.

Калийуретик диуретиклар (масалан, фуросемид), карбенексолол, сурғи воситалари (қўй қўллаш ҳолатларда).

Гидрохлоротиазид калий ва ёки магнийни йўқотилишини ошиши олиб келиши мумкин.

Прессор аминлар (масалан, адреналин).

Тиазидлар прессор аминларнинг таъсирига жавоб реакциясини пасайтириши мумкин, лекин ёндош қабул қилишни инкор этиш учун етарли даражада эмас.

Цитотоксик препаратлар (масалан, циклофосфамид, метотрексат).

Тиазидлар, шу жумладан гидрохлоротиазид, цитотоксик дори воситаларни буйрак орқали чиқарилишини камайтириши ва уларнинг миелосупрессив самараларини кучайтириши мумкин.

Простагландин-синтаза ингибиторлари.

Айрим пациентларда уларни қўлланиши диуретикларнинг диуретик, натрийуретик ва антигипертензив самараларини пасайтириши мумкин.

Подаграни даволаш учун қўлланиладиган воситалар (пробенецид, сульфинпиразон ва аллопуринол).

Сийдик кислотасини чиқарилишига ёрдам берувчи дори воситаларнинг дозасига тузатиш киритишга эҳтиёж туғилиши мумкин, чунки гидрохлоротиазид қон зардобиди сийдик кислотаси концентрациясини ошириши мумкин. Пробенецид ёки сульфинпиразоннинг дозасини ошириш зарурати туғилиши мумкин. Тиазидларни бир вақтда қўллаганда аллопуринолга нисбатан ўта юқори сезувчанлик ҳолатларини юзага келиш тез-тезлиги ошиши мумкин.

Салицилатлар.

Салицилатларнинг юқори дозалари қўлланган ҳолларда гидрохлоротиазид уларнинг марказий нерв тизимига токсик таъсирини кучайтириши мумкин.

Метилдопа.

Гидрохлоротиазид ва метилдопа бир вақтда қўлланганда гемолитик анемияни юз беришини алоҳида ҳолатлари тўғрисида хабар берилган.

Циклоспорин.

Циклоспоринни бир вақтда қўлланганда гиперурикемия кучайиши ва подаграга ўхшаш асоратлар хавфи ошиши мумкин.

Антихолинергик воситалар (масалан, атропин, бипериден).

Меъда-ичак йўлларининг моторикасини сусайиши ва меъдадан моддаларни чиқарилиш тезлигини пасайиши туфайли, тиазид туридаги диуретикларнинг биокираолишлиги ошади.

Бошқа антигипертензив воситалар.

Аддитив самара кузатилади.

Ангишвонагул гликозидлари.

Тиазид қабул қилиш билан индукция қилинган гипокалиемиа ёки гипомагниемиа ангишвонагул гликозидлари чақирган юрак аритмияларни ривожланишига олиб келиши мумкин.

Қон зардобидаги калий даражасини ўзгаришлари таъсир қилувчи дори воситалар.

Лозартан/гидрохлоротиазид, қон зардобидаги калий даражасини ўзгаришларига таъсир қилувчи дори воситалар (масалан, ангишвонагул гликозидлари ва антиаритмик дори воситалари), шунингдек «пируэт» туридаги тахикардияни (юрак қоринчалари тахикардиясини) чақирувчи қуйидаги воситалар (шу жумладан айрим антиаритмик воситалар):

- Ia синф антиаритмик воситалари (масалан, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- III синф антиаритмик воситалари (масалан, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- айрим антипсихотик воситалар (масалан, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- бошқа препаратлар (масалан, бепридил, цизаприд, дифеманил, вена ичига юбориш учун эритромицин, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, вена ичига юбориш учун винкамин) билан бир вақтда қўлланганда, қон зардобида калий даражасини вақти-вақти билан назорат қилиш ва ЭКГ-текширувини ўтказиш тавсия қилинади, бунда гипокалиемиа «пируэт» туридаги тахикардияни ривожланиш хавфини омили ҳисобланади.

Кальций тузлари.

Тиазид диуретиклар қон зардобида кальций даражасини, уни чиқарилишини камайтириши ҳисобига ошириши мумкин. Кальций препаратларини буюриш зарурати туғилса, қон зардобида кальций даражасини назорат қилиб дозани танлаш керак.

Лаборатор тадқиқот натижаларига таъсири.

Кальций метаболизмига таъсир қилиши туфайли, тиазидлар қалқонсимон олди беши фаолиятини баҳолаш натижаларига таъсир қилиши мумкин («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

Карбамазепин.

Симптоматик гипонатриемиа хавфини ҳисобга олиб, клиник ва биологик мониторингни амалга ошириш лозим.

Йод сақловчи контраст воситалар.

Диуретиклар томонидан индукцияланган дегидратация ҳолларида, асосан йод сақловчи контраст воситаларнинг юқори дозалари қўлланганда ўткир буйрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи ошади. Пациентлар йод сақловчи препаратлар юборилишидан олдин регидратацияга муҳтождирлар.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), шу жумладан циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) нинг селектив ингибиторлари, ацетилсалицил кислотаси > 3 г/сут ва нонселектив НЯҚП.

НЯҚП бир вақтда қабул қилинганда, гидрохлоротиазиднинг антигипертензив самарасини сусайтириши ва унинг қон зардобидаги калий даражасига таъсирини кучайтириши мумкин.

Бета-блокаторлар ва диазоксид.

Тиазид диуретикларни, шу жумладан гидрохлоротиазидни бета-блокаторлар билан бир вақтда қўлланиши гипергликемия хавфини ошириши мумкин. Тиазид диуретиклар, шу жумладан гидрохлоротиазид диаксозиднинг гипергликемик самарасини кучайтириши мумкин.

Амантадин.

Тиазидлар, шу жумладан гидрохлоротиазид, амантадин томонидан чақирилган ножўя самаралар хавфини ошириши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Эналаприл ва гидрохлоротиазид

Артериал гипотензия ва электролитлар дисбаланси.

Симптоматик гипотензия кам ҳолларда асоратланмаган артериал гипертензияси бўлган пациентларда кузатилади. Эналозид® 12,5 қабул қилаётган артериал гипертензияси бўлган пациентларда артериал гипертензия масалан, диуретиклар билан даволаниш, тузни истеъмол қилиш чекланган, диализ, диарея ёки қусиш натижасида сув мувозанатини бузилиш бўлган пациентларга нисбатан кўпроқ риволанади. Бундай ҳолларда қон зардобида электролитлар даражасини мунтазам назорат қилиш лозим. Симптоматик артериал гипотензия кўпинча халқали диуретикларнинг юқори дозалари қўлланган юрак етишмовчилигининг оғирроқ кўринишлари бўлган пациентларда, гипонатриемияси бўлган ёки буйрак функцияси бузилишлари бўлган пациентларда кузатилган. Бундай пациентларда даволашни шифокор кузатуви остида бошлаш лозим.

Пациентларни жигар энцефалопатияси ёки жигар комасига индукция қилиши мумкин бўлган дегидратация, гипонатриемия, гипохлоремик алкалоз каби; диарея ёки қусиш натижасида юзага келиши мумкин бўлган гипомагниемия ёки гипокалиемия каби сув ва электролитлар дисбалансини клиник белгиларига нисбатан текшириш керак. Бундай пациентларнинг қон зардобида электролитлар даражасини вақти вақти билан текшириш керак.

Юрак ишемик касаллиги ёки цереброваскуляр касалликлари бўлган пациентларни даволашга айниқса эътибор бериш керак, чунки артериал босимни ҳаддан ташқари пасайиши миокард инфарктига ёки инсультга олиб келиши мумкин.

Артериал гипотензия ривожланганда пациентни чалқанча ётқизиш ва агар зарур бўлса, вена ичига 0,9% ли натрий хлорид эритмасини юбориш керак. Транзитор артериал гипотензия суюқлик ҳажмини тиклаш ва артериал босим нормаллашганидан кейин давом эттириш мумкин бўлган даволаш учун препаратни қабул қилишда қарши кўрсатма ҳисобланмайди.

Юрак етишмовчилиги бўлган ва нормал ёки паст артериал босими бўлган айрим пациентларда препарат артериал босим даражаси қўшимча равишда пасайиши мумкин. Бундай реакцияни даволашни тўхтатиш учун асос деб баҳолаш керак эмас. Артериал гипотензия даволашга резистент бўлган ҳолларда, дозани пасайтириш ва/ёки диуретик ва/ёки Эналозид® 12,5 препарати билан даволашни тўхтатиш керак.

Ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини (РААТ) (РААС) икки ёқлама блокадаси.

Икки ёқлама блокада (масалан, ангиотензин II рецепторларининг антагонистларига ААФ ингибиторлари қўшилганда) фақат артериал босимни, буйрак функциясини ва электролитлар даражасини синчков назорати керак бўлган алоҳида ҳолатлар билан чегараланиши лозим. Бир қанча тадқиқотлар вақтида, атеросклеротик касаллиги тасдиқланган, юрак етишмовчилиги ёки қандли диабетда нишон-аъзоларини шикастланиши бўлган пациентларда ренин-ангиотензин-альдостерон тизими икки ёқлама блокадаси, худди шундайларга нисбатан ренин-ангиотензин-альдостерон тизимига таъсир

этадиган бир препаратни қўллаганда, артериал гипотензия, ҳушдан кетиш, гиперкалиемия ва буйрак функцияси ёмонлашиши (шу жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги) ни юқори учраш тезлиги билан боғлиқлиги ҳақида хабарлар бўлган. Қандли диабети ёки буйрак функцияси бузилиши (КФТ <60 мл/мин/1,73 м²) бўлган пациентларда алискирени бўлган эналаприл препаратни қўллаш мумкин эмас.

Буйрак фаолиятини бузилишлари.

Эналаприл чақирган буйрак функцияси бузилиши, айниқса оғир юрак етишмовчилиги ёки буйракнинг касаллиги, шу жумладан буйрак артериясининг стенози бўлган пациентларда тўғрисида хабар берилган. Агар ўз вақтида ташхис қўйилган бўлса ва эналаприл билан даволаш билан боғлиқ буйрак етишмовчилигида, мувофиқ даволашлар ўтказилганда, одатда қайтувчандир. артериал гипертензияси бўлган айрим пациентларда буйрак етишмовчилиги бўлмаганда, эналаприлни диуретик билан қабул қилган ҳолатларда қонда зардобиди сийдик кислотаси ва креатинин миқдорини ошиши кузатилади. Эналаприл дозасини камайтириш ва/ёки диуретиклар қабул қилишни тўхтатиш талаб этилиши мумкин. Бундай ҳолларда буйрак артериясининг стенози бўлиши эҳтимолини назарда тутиш керак.

Гиперкалиемия.

Эналаприл ва диуретикнинг кичик дозаларда мажмуаси гиперкалиемияни чақиритиши мумкин.

Литий.

Эналаприлни ва литийни бирга қўллаш одатда тавсия қилинмайди.

Кекса ёшдаги пациентлар.

Эналаприл малеати ва гидрохлоротиазиднинг бир вақтда қўллангандаги самарадорлиги ва ўзлаштираолиниши кекса ёшли пациентларда ҳам ва артериал гипертензияси бўлган ўрта ёшли пациентларда ҳам ўхшашдир.

Болаларда қўлланилиши.

Болаларда препаратни қўллаш бўйича самарадорлиги ва хавфсизлиги ўрганилмаган.

Эналаприл

Аортал ва митрал стеноз/гипертрофик кардиомопатия.

Барча вазодилататорлар каби ААФ ингибиторларни юракнинг чап қоринчасидан қонни чиқариш тешиги обструкцияси ва қонни оқиб чиқиш йўллари обструкцияси бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан буюриш керак; уларни қабул қилганда кардиоген шок ҳолларида ва гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли обструкция бўлган ҳолларда ААФ ингибиторларини қўллашдан сақланиш лозим.

Реноваскуляр гипертензия.

ААФ ингибиторларини қабул қилаётган, буйрак артериясининг икки томонлама стенози ёки ягона буйрак артериясининг стенози бўлган пациентларда, артериал гипотензия ривожланиш хавфи юқори бўлади. Ҳаттоки қон зардобиди креатинин даражасини озгина ўзгаришларида буйрак функцияси бузилишлари юз бериши мумкин. Бундай пациентларда даволашни дозага тузатишлар киритиб ва буйрак функциясини назорат қилиб, кичик дозалардан бошлаш керак.

Гемодиализ ўтказилаётган пациентлар.

Юқори ўтказиш хусусиятга эга (AN 69® каби) мембраналарни ишлатиш билан диализда бўлган ва бир вақтда ААФ ингибиторлари билан даволанган айрим пациентларда анафилактоид реакциялар ривожланган. Шунинг учун бундай пациентларда бошқа турдаги диализ мембраналарини ёки бошқа синф гипотензив препаратларини ишлатиш тавсия этилади.

Буйракни кўчириб ўтказиш.

Яқинда буйрак кўчириб ўтказилган пациентларда Эналозид® 12,5 дори воситасини қўллаш тажрибаси йўқ. Шунинг учун бундай пациентларни препарат билан даволаш тавсия қилинмайди.

Жигар етишмовчилиги.

Кам ҳолларда ААФ ингибиторларини қўлланиши холестатик сарикликдан бошланиб, жигар некрозигача ривожланувчи, баъзида ўлим билан яқунланувчи синдром билан кечган. Бу синдромнинг механизми номаълум. ААФ ингибиторлари билан даволанаётган пациентларда сариклик юз берган ёки жигар ферментлари даражасини сезиларли ошиши кузатилганда, қабул қилишни бекор қилиш ва тегишли тиббий ёрдамни олиш керак.

Нейтропения/агранулоцитоз.

ААФ ингибиторлари билан даволашлар олаётган пациентларда нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения ва анемияни пайдо бўлиши тўғрисида хабар берилган. Буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда, махсус хавфли омиллар бўлмаганида нейтропения кам ҳолларда пайдо бўлади. Эналаприлни коллагенози бўлган пациентларда, иммуносупрессант даволашда, аллопуринол ёки прокаинамид билан даволанаётганда, айниқса буйрак функцияси бузилиши илгари тасдиқланган бўлса, жуда эҳтиёт бўлиб буюриш керак. Бундай пациентларнинг айримларида антибиотиклар билан жадал даволашга айрим ҳолларда жавоб бермаган жиддий инфекциялар ривожланган. Бундай пациентларга эналаприлни қўлланилганида лейкоцитлар сонини вақти-вақти билан назорат қилиш тавсия қилинади, пациентлар ҳар қандай инфекция белгилари тўғрисида хабар беришлари лозим.

Гиперкалиемия.

ААФ ингибиторлари, шу жумладан эналаприл билан даволанган айрим пациентларда қон зардобидида калий даражасини ошиши кузатилган.

Гиперкалиемияни ривожланиш хавфи буйрак етишмовчилиги, буйрак функцияси бузилишлари бўлган пациентларда, 70 ёшдан ошган пациентлар, қандли диабети бўлган пациентлар, транзитор ҳолатлар, хусусан, сувсизланиш, ўткир юрак декомпенсацияси, метаболик ацидоз ва калийни тежовчи диуретикларни (масалан, спиронолактон, триамтерен ёки амилоридни), озуқа қўшимчалари ёки калий сақловчи туз ўринбосарларини бир вақтда қўлланиши, шунингдек қон зардобидида калий даражасини ошишини чақирувчи бошқа препаратларни (масалан, гепаринни) қабул қилувчи пациентларда юқори.

Хусусан, калийни тежовчи диуретикларни, калийли қўшимчаларни ва калий сақловчи туз ўринбосарларини, буйрак функцияси бузилишлари бўлган пациентларда қўлланиши қон зардобидида калий даражасини аҳамиятли ошишига олиб келиши мумкин. Гиперкалиемия жиддий, баъзида летал аритмияга олиб келиши мумкин.

Агар эналаприлни ва юқорида кўрсатилган препаратлардан бирини ёндош қўллаш зарур деб ҳисобланса, уларни қон зардобидида калий даражасини мунтазам назорат қилган ҳолда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак («Дориларнинг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг).

Гипогликемия.

Қандли диабети бўлган, перорал антидиабетик препаратларни ёки инсулинни қабул қилаётган пациентларга, айниқса ААФ ингибиторлар билан даволашнинг биринчи оyi давомида синчков гликемик назорат зарур.

Ўта юқори сезувчанлик/ангионевротик шиш.

ААФ-ингибиторлари, шу жумладан Эналозид® 12,5 билан даволанган айрим пациентларда юз, қўл-оёқлар, лаблар, тил, товуш бойламлари ва/ёки хиқилдоқнинг ангионевротик шиши ҳолатлари кузатилган. У даволаш давомида исталган вақтда юзага келиши мумкин. Бундай ҳолларда Эналозид® 12,5 дори воситаси билан даволашни дарҳол тўхтатиш ва симптомларни тўлиқ йўқолишига ишонч ҳосил қилиш учун пациентнинг ҳолатини доимий кузатувини белгилаш керак. Ҳатто нафас дистресс синдромсиз фақат тилни шиши кузатилган ҳолларда ҳам, пациентнинг ҳолатини узоқ муддат давомида кузатиш лозим, чунки антигистамин препаратлар ва кортикостероид агентлар билан даволаш етарли бўлмаслиги мумкин.

Жуда кам ҳолларда хиқилдоқ ва тилнинг ангионевротик шишини ўлимга олиб келиши ҳақида хабарлар бўлган. Тил, товуш бойламлари ёки хиқилдоқнинг шиши пайдо бўлганда,

асосан нафас аъзоларининг операциясини ўтказган пациентларда нафас йўллариининг обструкцияси пайдо бўлиши эҳтимоли мавжуд. Бундай ҳолатларда шошилишч даволашларни қўллаш зарур, бу зудлик билан тери остига 1:1000 ли адреналин эритмасини (0,3–0,5 мг) юбориш ва/ёки нафас йўлининг эркин ўтказувчанлигини таъминлаш бўйича чораларини амалга оширишни ўз ичига олади.

ААФ ингибиторларини қўллаган негроид ирқига мансуб пациентларда ангионевротик шиш, бошқа ирқ вакилларига қараганда кўпроқ юз берган.

Илгари ААФ ингибиторларини қабул қилиш билан боғлиқ бўлмаган ангионевротик шиш юз берган пациентлар, ААФ ингибиторларини қўлланилишида ангионевротик шишни ривожланиш хавфи юқори бўлиши мумкин.

ААФ ингибиторлари ва mTOR ингибиторларини (сутэмизувчиларда нишон-рапамицин; масалан, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) биргаликда қўлланилиши ангионевротик шишни ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

Десенсибилизация ўтказувчи даволашда анафилактоид реакциялар

Баъзан ААФ ингибиторларини қабул қилган пациентларда, парда қанотлиларнинг захаридан олинган аллергенлар билан десенсибилизация ўтказилганда, ҳаёт учун хавфли анафилактик реакциялар ривожланган. Бунга ўхшаш реакциялардан, гипосенсибилизация муолажасини ўтказишни бошлашдан олдин ААФ ингибиторини вақтинчалик бекор қилиш йўли билан сақланиш мумкин.

Паст зичликдаги липопротеинлар (ЛПЗЛП) аферезида анафилактик реакциялар

ААФ-ингибиторларини қабул қилган пациентларда, декстран сульфати билан ЛПНП аферези муолажасини ўтказиш вақтида кам ҳолларда ҳаёт учун хавфли анафилактоид реакциялар юз бериши мумкин. Бундай реакциялардан, ҳар бир аферездан олдин ААФ ингибитори билан даволашни вақтинчалик тўхтатиб сақланиш мумкин.

Йўтал.

ААФ ингибиторлари билан даволаш вақтида йўтал пайдо бўлиши ҳақида хабарлар бўлган. Одатда йўтал курук, доимий бўлиб, препарат бекор қилинганидан тўхтайди. ААФ ингибиторлари билан даволаш билан боғлиқ бўлган йўтални, йўтални дифференциал диагностикасида ҳисобга олиш лозим.

Жарроҳлик операциялари/анестезия

Катта жарроҳлик аралашувлари вақтида ёки артериал гипотензияни чақирувчи воситаларни қўллаш билан ўтказилган анестезия вақтида, эналаприл ренинни компенсатор ажралиб чиқишига нисбатан иккиламчи ангиотензин II ни ҳосил бўлишини блоклайди. Агар юқорида келтирилган механизм натижасида артериал гипотензия ривожланса, уни суяқлик ҳажмини ошириш билан мувофиқлаштириш мумкин.

Этник фарқлар

Эналаприл гипертензияси бўлган негроид ирқига мансуб пациентларда артериал босимни пасайтиришда, бошқа ирққа мансуб пациентларга нисбатан камроқ самаралидир, бу эҳтимол, ушбу пациентлар қонида ренин даражасининг пастлиги билан тушунтирилади.

Гидрохлоротиазид

Буйрак функцияси бузилиши.

Тиазидлар буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларни, шунингдек кретинин клиренси минутага 30 мл ва ундан кам бўлганида (яъни ўртача ёки оғир буйрак етишмовчилигида) даволаш учун етарли самарали диуретиклар ҳисобланмаслиги мумкин.

Эналозид® 12,5 таблеткасини буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси <80 мл/мин) бўлган пациентларга, препаратнинг алоҳида компонентларини титрлаш ушбу препаратнинг дозасига етмагунча, буюриш керак эмас.

Жигар функцияси бузилиши.

Тиазидларни жигар функцияси бузилишлари ёки жигарнинг авж олувчи касалликлари бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан қўллаш керак, чунки сув ва электролит мувозанатининг хатто озгина силжишларида ҳам жигар комаси юз бериши мумкин.

Метаболик ва эндокрин самаралар.

Тиазидлар билан даволаш глюкозага толерантликни ўзгартириши мумкин. Антидиабетик препаратлар, шу жумладан инсулиннинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилиши мумкин. Тиазидлар билан даволашда яширин қандли диабет авж олиши мумкин.

Тиазидлар қон зардобидида натрий, магний ва калийнинг даражасини пасайтириши мумкин. Холестерин ва триглицеридлар даражасини ошириши тиазид диуретиклар билан даволаш билан ассоциацияланиши мумкин, бироқ кичик дозаларни (12,5 мг) қўллаш давомида минимал самара тўғрисида ёки уни йўқлиги тўғрисида хабар берилган.

Тиазидлар кальцийни сийдик билан чиқарилишини камайтириши ва қон зардобидида кальцийни бироз ошишини чақириши мумкин. Яққол гиперкальциемия яширин гиперпаратиреоидизмнинг кўриниши бўлиши мумкин. Тиазидларни қўллашни қалқонсимон олди беши фаолияти юзасидан тестларни ўтказишдан олдин тўхтатиш керак. Тиазид диуретиклар билан даволаш айрим пациентларда гиперурикемияни ва/ёки подаграни зўрайишини чақириши мумкин. Бироқ эналаприл сийдикда сийдик кислотаси даражасини ошириши ва шу тариқа гидрохлортиазиднинг гиперурикемик самарасини сусайтириши мумкин.

Гарчи Эналозид® 12,5, қабул қилаётган пациентларга нисбатан ўтказилган назоратли клиник тадқиқотлардан олинган маълумотлар бўлмасада, уларда ҳам ва диуретиклар билан даволанаётган пациентларда ҳам қон зардобидида электролитлар даражасини мунтазам текшириб туриш керак.

Тиазидлар (шу жумладан гидрохлортиазид) суяқлик ва электролитларнинг дисбалансини (гипокалиемия, гипонатриемия ва гипохлоремик алкалоз) чақириши мумкин. Сув-туз баланси бузилишининг хавфли белгилари ксеростомия, чанқоқ, ҳолсизлик, летаргик уйку, уйкучанлик, толиқиш, мушак оғриқлари ёки тиришишлар, мушак кучсизлиги, артериал гипотензия, олигурия, тахикардия, меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар (кўнгил айланиши, қусиш) бўлиши мумкин.

Гарчи тиазид диуретикларни қўллаш давомида гипокалиемия юз берсада, эналаприл билан биргаликда даволашда, диуретикни қўлланиши оқибатида келиб чиққан гипокалиемияни камайтириши мумкин. Гипокалиемия хавфи жигар циррози бўлган пациентларда, диурези кучайган, электролитларни етарли даражада истеъмол қилмаётган пациентларда ва кортикостероидлар ёки адренкортикотроп гормон (АКТГ) билан бир вақтда даволанаётган пациентларда ошиши мумкин.

Иссиқ об-ҳавода шишларга мойиллиги бўлган пациентларда қонни суюлиши туфайли гипонатриемия юз бериши мумкин. Хлоридлар танқислиги одатда ўртача бўлиб, даволашни талаб этмайди.

Тиазидлар сийдик билан магнийни чиқарилишини оширади, бу гипомагниемияга олиб келиши мумкин.

Препарат қуйидаги лаборатор таҳлилларнинг натижаларига таъсир қилиши мумкин:

- препарат қон плазмасида оксил билан боғланган йод даражасини пасайтириши мумкин;
- препарат билан даволашни қалқонсимон олди беши фаолиятини баҳолаш юзасидан лаборатор текширишни ўтказишдан олдин тўхтатиш керак;
- препарат қон зардобидида эркин билирубиннинг концентрациясини ошириши мумкин.
- гидрохлортиазид антидопинг тестда ижобий натижа бериши мумкин.

Юқори сезувчанлик.

Аллергияга мойиллиги бўлган пациентларда ёки анамнезида бронхиал астмаси бўлган беморларда гидрохлортиазидга юқори сезувчанлик реакциялари юз бериши мумкин.

Тиазид диуретиклар қўлланганда тизимли қизил югурикни зўрайиши ёки фаоллашиши кузатилган.

Терининг немеланом раки.

Охирги икки фармакоэпидемиологик тадқиқотлар натижалари (датский умуммиллий манбалари, шу жумладан датский рак ҳолатлари бўйича реестри ва давлат белгиланган дорилар реестри маълумотларига кўра) шуни кўрсатадики, гидрохлоротиазидни қўллаш ва базал ҳужайрали карцинома ва ясси ҳужайрали карциномаларни юзага келиши орасида умумий дозага қарамлилик боғлиқлик мавжуд. Гидрохлоротиазиднинг фотосенсибилизацияловчи таъсири ушбу патологияни ривожланишига сабабчи бўлиши мумкин.

Гидрохлоротиазидни алоҳида қабул қилаётган ёки бошқа дори воситалари билан мажмуада қўллаётган пациентларни терининг немеланом раки ривожланиш хавфи ҳақида хабардор этиш керак ва уларга терида янги шикастланиш ўчоқлари мавжудлигига мунтазам текшириш, шунингдек мавжудларидаги ўзгаришларида ва терининг ҳар қандай шубҳали шикастланишлари ҳақида хабар бериш кераклигига тавсия этиш керак.

Терининг шубҳали шикастланишлари бўлганда биопсия орқали гистологик тадқиқотлар ўтказилади.

Пациентларга, куёш нурлари ва УФ- нурлари остида бўлишни чегаралаши, ва тери раки хавфини минимизацияси мақсадида куёш нурлари ва УФ- нурлари остида бўлганда тегишли ҳимоялардан фойдаланиш лозимлигини тавсия этиш керак.

Шунингдек, анамнезида тери раки бўлган пациентлар учун гидрохлоротиазидни қўллашни синчков қайта кўриб чиқиш мақсадга мувофиқдир.

Препаратнинг ёрдамчи моддалари юзасидан махсус эҳтиёткорликлар.

Эналозид® 12,5 лактоза саклайди. Галактоза етишмовчилиги, Лапп лактаза етишмовчилигининг ёки глюкозо-галактоза мальабсорбция синдроми бўлган пациентлар бу препаратни қабул қилмасликлари керак.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши.

ААФ ингибиторларини ҳомиладор ва ҳомиладорликни режалаштираётган аёлларда қўллаш мумкин эмас.

Ҳомиладорликни режалаштираётган пациентларни ҳомила учун потенциал хавфи юзасидан хабардор этиш зарур, шунинг учун уларда ҳомиладорлик вақтида тасдиқланган қўллаш хавфсизлиги профилига эга муқобил антигипертензив даволашга ўтказиш керак. Агар ҳомиладорлик аниқланса, ААФ ингибиторлари билан даволашни дарҳол тўхтатиш, ва агар имкони бўлса муқобил даволашни бошланади.

Ҳомиладорликнинг I уч ойлиги давомида ААФ ингибиторларининг таъсиридан кейинги тератогенлик хавфи юзасидан эпидемиологик хулосалар бир тўхтамга келмаган, бироқ хавфни биров ошишини инкор этиб бўлмайди. Маълумки, ААФ ингибиторларини ҳомиладорликнинг II ва III уч ойликларида қўлланиши фетотоксикликни (буйрак фаолиятини пасайиши, олигогидрамнион, калла суягининг суякланишини кечикиши) ва неонатал токсикликни (буйрак етишмовчилиги, артериал гипотензия, гиперкалиемия) ривожланишини чақириши мумкин.

Агар ҳомиладорлик даврида ААФ ингибиторлари қўлланган бўлса, интраамниотик бўшлиқни баҳолаш учун вақти вақти билан ультра товуш текширувини ўтказиш керак. Бироқ шифокорлар ҳам пациентлар ҳам, олигогидрамнион ҳомилада қайтмас шикастланишлар пайдо бўлгандан кейин ривожланиши ҳақида билишлари зарур.

Агар ҳомиладорликнинг II уч ойлигида ААФ ингибиторлари қўлланган бўлса, эмбрион буйрак функцияси ва калла суяги ҳолатини текшириш учун ультра товуш текширувини ўтказиш тавсия қилинади.

Оналари ААФ ингибиторларини қўллаган янги туғилган чақалоқларни, артериал гипотензия, олигурия ва гиперкалиемия юз бериши юзасидан синчков текшириш керак. Эналаприл йўлдош орқали ўтиш қобилятига эга, янги туғилган чақалоқлар организмидан қисман перитонеал диализ йўли билан чиқариш мумкин; гарчи охирги ўтказилган муолажалар тажрибаси бўлмасада, теоретик уни қуйиш билан алмаштириш йўли орқали чиқариш мумкин.

Гидрохлортиазид

Ҳомиладорлик даврида, айниқса I уч ойлик даврида гидрохлортиазидни қўллаш тажрибаси чекланган. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар етарли эмас.

Гидрохлортиазид йўлдош тўсиғи орқали ўтади. Гидрохлортиазидни ҳомиладорликнинг II ва III уч ойликларида қўлланиши ҳомила ва йўлдош ўртасидаги қон билан таъминланишига зарар келтириши ва ҳомилада ва янги туғилган чақалоқда сариқликни, электролит балансни бузилишини ҳамда тромбоцитопенияни чақириши мумкин.

Гидрохлортиазидни ҳомиладорларда шишлар ва артериал гипертензия ёки презклампсияни даволаш учун қўллаш мумкин эмас, чунки касалликни кечишига ижобий таъсири ўрнига, у плазма ҳажмини камайиши хавфини оширади ва бачадон-йўлдошнинг қон билан таъминланишини ёмонлаштиради.

Гидрохлортиазидни ҳомиладорлардаги эссенциал артериал гипертензияни даволаш учун қўллаш мумкин эмас.

Гидрохлортиазидни ҳомиладорларга қўллаш мумкин эмас.

Эмизиш даври

Эналаприл

Чекланган фармакокинетик маълумотлар препаратнинг кўкрак сутидаги концентрацияси жуда пастлигидан далолат беради. Гарчи бу концентрациялар клиник аҳамиятли бўлмасада, Эналозид® 12,5 препаратини чала туғилган чақалоқларни эмизиш даврида, шунингдек туғруқдан кейинги биринчи ҳафта давомида, юрак-қон томир тизимига, буйракка гипотетик жихатдан таъсир хавфи мавжудлиги, шунингдек етарли даражада клиник тажриба йўқлиги туфайли қўллаш тавсия этилмайди. Каттароқ ёшдаги болалар юзасидан, агар бундай даво она учун зарур бўлса ва бола нохуш реакцияларни юз бериши юзасидан шифокор кузатуви остида бўлса, эмизикли аёл томонидан Эналозид® 12,5 препаратини қўллаш тўғрисидаги масала кўриб чиқилиши мумкин.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид оз миқдорларда кўкрак сутига ўтади. Тиазидлар юқори дозаларда жадал диурезга олиб келади ва кўкрак сутини ишлаб чиқарилишини сусайтириши мумкин. Эналозид® 12,5 препаратини эмизиш даврида қўллаш тавсия қилинмайди. Агар Эналозид® 12,5 препарати эмизиш даврида қўлланса, унда унинг дозаси минимал бўлиши керак.

Автотранспортни ёки бошқа механизмларни бошқаришда реакция тезлигига таъсир этиш қобилияти.

Автотранспортни ва механизмларни бошқаришда бош айланиши ёки толиқишни юз бериши мумкинлигини унутмаслик керак.

Дозани ошириб юборилиши

Даволаш – симптоматик ва эришилган самарани бир маромда ушлаб турувчи даволаш ўтказилади. Препаратни қўллашни тўхтатиш ва пациентни синчковлик билан текшириш лозим.

Такдим этилган чораларга: агар препарат яқинда қабул қилинган бўлса, қусишни чақириш, шунингдек умум қабул қилган чора-тадбирлар ёрдамида сув ва электролит дисбалансини ва артериал гипотензияни мувофиқлаштиришни амалга ошириш лозим.

Эналаприл малеати. Дозани ошириб юборилишининг асосий кўринишлари, яққол артериал гипотензия бўлиб, у препаратни қабул қилгандан кейин тахминан 6 соатдан сўнг бошланади ва ренин-ангиотензин тизимининг блокадаси ва ступор билан кечади.

ААФ ингибиторларининг дозасини ошириб юборилиши билан боғлиқ симптомлар, циркулятор шок, электролит балансини бузилиши, ўпка гипервентиляция, тахикардия, тезлашган юрак уриши, бош айланиши, хавотирлик ва йўтални ўз ичига олиши мумкин.

Терапевтик дозаларда қабул қилганда эналаприлатни қон плазмасидаги максимал даражаларидан 100 ва 200 марта юқори даражалари, мувофиқ равишда 300 ва 440 мг эналаприл малеатини қабул қилингандан кейин қайд этилган. Артериал гипотензия юз

берганди, ангиотензин II ни ваёки катехоламинларни вена ичига юбориш зарурат туғилиши мумкин.

Дозани ошириб юборилишини даволаш учун физиологик эритмани вена ичига юбориш тавсия қилинади.

Терапевтик воситаларга резистент бўлган брадикардияда кардиостимулятор ёрдамида даволаш ўтказиш кўрсатилган.

Гидрохлоротиазид. Дозани ошириб юборилишини энг кўп симптомлари гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия ва хаддан ташқари диурез оқибатида келиб чиққан дегидратация ҳисобланади. Агар шунингдек дигиталис препаратлари қўлланилган бўлса, гипокалиемия юрак аритмия кўринишларини кучайтириши мумкин. Шунингдек дозани ошириб юборилишининг кўринишларига тахикардия, артериал гипотензия, шок, ҳолсизлик, онгни чалкашиши, бош айланиши, мушаклар спазми, парестезия, ҳолдан тойиш, эс-ҳушни бузилишлари, кўнгил айланиши, қусиш, чанқоқлик, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, қонда азот мочевино даражасини ошиши (асосан буйрак етишмовчилиги) киради.

Организмнинг ҳаёт учун зарур фаолиятларининг муҳим кўрсаткичлари, қон зардобидида электролитлар концентрацияси ва креатинин даражасини доимо назорат қилиш керак.

Чиқарилиш шакли

10 таблеткадан блистерда. 2 ёки 3 блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга кутида.

Сақлаш шароити

Оригинал ўрамида, 25°C дан юқори бўлган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

«Фармак» ЖАЖ Украина, 04080, Киев ш., Фрунзе кўчаси, 63.

Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва фаолият кўрсатаётган жойнинг манзили
Украина, 04080, Киев ш., Фрунзе кўчаси, 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида доривор воситаларнинг сифати бўйича шикоятларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили
"Фармак" ЖАЖ нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

100000, Тошкент ш., А.Қодирий кўчаси, 39.

Тел./факс: 71 235-77-13, 71 235-67-05