

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### Де-Криз®

**Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать применение этого препарата, так как она содержит важную для Вас информацию.**

● **Сохраняйте инструкцию, она может понадобиться вновь.**

● **Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.**

● **Лекарственное средство, которым Вы лечитесь, предназначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.**

Регистрационный номер: ЛП-004671

Торговое наименование препарата: Де-Криз®

Группировочное наименование: амлодипин + лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

*Действующие вещества:* амлодипина бесилат (амлодипина бесилат) (в пересчёте на амлодипин) – 7 мг (5 мг) и 14 мг (10 мг); лизиноприла дигидрат (в пересчёте на лизиноприл) – 10,89 мг (10 мг) и 21,78 мг (20 мг);

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат; повидон К-30 (поливинилпирролидон); повидон К-17 (поливинилпирролидон); крахмал картофельный; краскармеллоза натрия; кальция стеарат.

**Описание:** Крупные плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.

**Фармакотерапевтическая группа:**

комбинированное гипотензивное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензинпревращающего фермента ингибитор).

**Код АТХ:** С09ВВ03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Комбинированный препарат, содержащий действующие вещества: лизиноприл и амлодипин. *Амлодипин* – производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: - при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда, расширяя периферические артерии, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде; - расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением). У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительное дозозависимое гипотензивное действие. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 ч (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аорто-коронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН); снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока. Не повышает показатель смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

*Лизиноприл* – ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов (ПГ). Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

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

Начало действия препарата – через 1 ч, достигает максимума через 6–7 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта зависит от величины принятой дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1–2 месяца терапии. При резкой отмене лизиноприла не наблюдалось выраженного повышения АД.

Лизиноприл уменьшает альбуминурию. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии. *Амлодипин + лизиноприл* – сочетание лизиноприла с амлодипином в одном лекарственном препарате позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных одним из действующих веществ. Так, БМКК, непосредственно расширяя артериолы, может привести к задержке натрия и жидкости в организме, и, следовательно, может активизировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс.

**Фармакокинетика**

**Амлодипин**

**Абсорбция**

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80 %, максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается через 6 – 12 ч. Равновесная концентрация достигается после 7–8 дней терапии.

Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

**Распределение**

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. Большая часть препарата, находящегося в крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови.

**Метаболизм**

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

**Выведение**

После однократного приема внутрь период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) варьирует от 35 до 50 ч, при повторном назначении T<sub>1/2</sub> составляет приблизительно 45 ч. Около 60 % принятой дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % в неизменном виде, а 20 – 25 % – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

**Особые группы пациентов**

**Применение у пожилых пациентов**

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено (T<sub>1/2</sub> – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

**Применение у пациентов с печеночной недостаточностью**

Удлинение T<sub>1/2</sub> у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше (T<sub>1/2</sub> – до 60 ч). У пациентов с печеночной недостаточностью время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (T<sub>сmax</sub>) составляет 2–8 ч.

**Применение у пациентов с почечной недостаточностью**

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

**Лизиноприл**

**Всасывание**

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в среднем на 25%, но абсорбция может варьировать от 6 до 60%. Биодоступность составляет 29%. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 7 ч. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

**Распределение**

Лизиноприл незначительно связывается с белками плазмы крови. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

**Метаболизм**

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

**Выведение**

Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) составляет 12,6 ч. Клиренс лизиноприла составляет 50 мл/мин. Снижение сывороточной концентрации лизиноприла происходит двукратно. Терминальная фаза длится дольше начальной из-за связывания молекул ингибитора с АПФ, это не приводит к кумуляции препарата.

**Фармакокинетика у отдельных групп пациентов**

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)**

У пациентов с ХСН абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16%; однако АУС (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивается в среднем на 125% по сравнению со здоровыми добровольцами.

**Нарушение функции почек**

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается повышенная концентрация лизиноприла в плазме крови, отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации и увеличение периода полувыведения.

Нарушение функции почек приводит к увеличению АУС и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 31 до 80 мл/мин) среднее значение АУС увеличивается на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения АУС в 4,5 раза.

**Нарушение функции печени**

У пациентов с циррозом печени биодоступность лизиноприла снижена примерно на 30%, однако экспозиция препарата (АУС) увеличивается на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

**Пожилые возраст**

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) концентрация лизиноприла в плазме крови и АУС в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

**Амлодипин + лизиноприл**

Взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата, маловероятно. Значения АУС, времени достижения и величины C<sub>max</sub> и T<sub>1/2</sub> не претерпевают изменений по сравнению с показателями каждого отдельно взятого действующего вещества. Прием пищи не влияет на всасывание действующих веществ.

## Показания к применению

Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к лизиноприлу и/или другим ингибиторам АПФ;
- повышенная чувствительность к амлодипину и/или другим производным дигидропиридина;
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в том числе на фоне применения ингибиторов АПФ;
- наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отёк;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжёлый аортальный стеноз, гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию), гемодинамически значимый митральный стеноз;
- тяжёлая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- шок (включая кардиогенный);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

Нарушение функции почек; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; реноваскулярная гипертензия; состояние после трансплантации почки; азоотемия; аортальный стеноз, митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA; острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него); первичный гиперальдостеронизм; артериальная гипотензия (цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца (ИБС); коронарная недостаточность; аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение алопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза); одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен или антагонистами рецепторов ангиотензина II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде РААС, ко-тримоксазол, ингибиторы mTOR, гиперкалиемия; гипонатриемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли; одновременное применение с препаратами лития; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), диабет; отягощенный аллергологический анамнез; применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; применение у пациентов негроидной расы; одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; гемодиализ, одновременное проведение процедуры аллфереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-фереза) с использованием раствора сульфата, пожилой возраст (старше 65 лет); печеночная недостаточность, синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; нестабильная стенокардия, стенокардия Принцметала; миелосупрессия.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата Де-Криз® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

**Беременность**

Лизиноприл проникает через плацентарный барьер.

При диагностированном беременности препарата Де-Криз® следует немедленно прекратить прием.

Прим ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данные о негативном влиянии лизиноприла на плод в случае применения во время I триместра беременности нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется установить тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии. Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена, поэтому применение амлодипина не рекомендуется во время беременности.

**Период грудного вскармливания**

Данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко нет.

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, получаемая ребенком, оценивалась в межквартальном диапазоне от 3% до 7%, максимум 15%. Применение препарата Де-Криз® в период грудного вскармливания не рекомендуется. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

## Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Препарат Де-Криз® имеет дозировки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг.

Рекомендуемая начальная доза препарата Де-Криз® составляет 1 таблетка 5 мг + 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза препарата Де-Криз® составляет 1 таблетка 10 мг + 20 мг.

Примем диуретиков должен быть прекращен за 2-3 дня до начала терапии препаратом Де-Криз®.

В случаях, если отмена диуретиков невозможна, рекомендуемая начальная доза составляет ½ таблетки препарата Де-Криз® в дозировке 5 мг + 10 мг.

**Пациенты с почечной недостаточностью**

Рекомендуемая доза у пациентов с почечной недостаточностью составляет ½ таблетки препарата Де-Криз® в дозировке 5 мг + 10 мг.

Во время лечения препаратом необходимо контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек прием препарата необходимо отменить и заменить его на лизиноприл и амлодипин в адекватных дозах.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с нарушением функции печени. Рекомендуемая доза у пациентов с печеночной недостаточностью составляет ½ таблетки препарата Де-Криз® в дозировке 5 мг + 10 мг.

**Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)**

В клинических исследованиях не было обнаружено связанных с возрастом изменений эффективности или профиля безопасности для амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя в монотерапии лизиноприл и амлодипин. Препарат Де-Криз® показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг или 20 мг и 10 мг, соответственно.

**Применяйте препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции по применению препарата.**

**Побочное действие**

Частота побочных реакций у пациентов, получавших комбинированную терапию, была не выше, чем у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Побочные реакции соответствовали полученным ранее данным по амлодипину и/или лизиноприлу. Побочные реакции были легкими, транзиторными и редко требовали отмены лечения. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями при приеме комбинации амлодипин/лизиноприл были: головная боль (8%), кашель (5%), головокружение (3%). Частота побочных реакций приведена отдельно для амлодипина и лизиноприла. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (частота невозможно определить по имеющимся данным).

**Побочные эффекты амлодипина**

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:**

очень редко: тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

**Нарушения со стороны иммунной системы:**

нечасто: крапивница, аллергические реакции,

очень редко: ангионевротической отек.

**Нарушения со стороны обмена веществ и питания:**

нечасто: увеличение/снижение массы тела;

очень редко: гипергликемия.

**Нарушения психики:**

нечасто: необычные сновидения, тревожность, депрессия, деперсонализация, бессонница, изменения настроения.

**Нарушения со стороны нервной системы:**

нечасто: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость;

нечасто: астенция, гистестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, лабильность настроения, повышенная возбудимость, извращение вкуса;

очень редко: мигрень, апатия, атаксия, амнезия;

частота неизвестна: экстрапирамидные нарушения.

**Нарушения со стороны органа зрения:**

нечасто: диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, боль в глазах, нарушения зрения.

**Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:**

нечасто: шум в ушах, вертиго.

**Нарушения со стороны сердца:**

часто: ощущение сердцебиения;

очень редко: нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), развитие или усугубление течения ХСН, инфаркт миокарда, боли в грудной клетке, отек легких.

**Нарушения со стороны сосудов:**

очень часто: периферические отеки (лодыжки и стопы);

часто: «приливы» крови к коже лица;

нечасто: чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия;

очень редко: васкулит.

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

нечасто: одышка, ринит, носовое кровотечение;

очень редко: кашель.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:**

нечасто: тошнота, боль в животе;

нечасто: рвота, запор, диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, вздутие живота;

редко: гиперплазия десен, повышение аппетита;

очень редко: гастрит, панкреатит.

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:**

частота неизвестна: желтуха (обычно холестатическая), гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:**

нечасто: кожный зуд, кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь), повышенное потоотделение;

редко: дерматит;

очень редко: мультиформная эритема, алопеция, ксеродермия, нарушение пигментации кожи.

**Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:**

нечасто: артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз;

редко: миастения, мышечная слабость.

**Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:**

нечасто: учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия;

очень редко: дизурия, полиурия.

**Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:**

нечасто: гинекомастия, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция (у мужчин и женщин).

**Общие расстройства и нарушения в месте введения:**

нечасто: озноб, общее недомогание, астенция;

очень редко: обморок, паросмия.

**Побочные эффекты лизиноприла**

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:**

редко: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, очень редко: подавление деятельности костного мозга, анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, эритропения, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

**Нарушения со стороны иммунной системы:**

очень редко: анафилактическая/ анафилактоидная реакция.

**Нарушения со стороны эндокринной системы:**

редко: неадекватная секреция антидиуретического гормона.

**Нарушения со стороны обмена веществ и питания:**

очень редко: гипогликемия.

**Нарушения со стороны нервной системы:**

нечасто: головокружение, головная боль;

нечасто: лабильность настроения, парестезия, изменения вкуса, нарушения сна, галлюцинации, вертиго;

редко: спутанность сознания, нарушение обон



*Глюкокортикостероиды*

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

*Трициклические антидепрессанты, нейролептики*

Существует повышенный риск ортостатической гипотензии и усиления антигипертензивного эффекта (ваддиктивный эффект).

*Такролимус*

При одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

*Тасонермин*

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию тасонермина в плазме крови. В таких случаях необходим регуляторный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

## Другие взаимодействия с амлодипином

Амлодипин может безопасно применяться при артериальной гипертензии совместно с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина не было обнаружено при совместном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)*, в том числе и с *индометацином*.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с *тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами*, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с *альфа 1-адреноблокаторами, нейролептиками*.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия *антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин)*.

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с *антибиотиками и пероральными гипогликемическими средствами*.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

При однократном применении с *силденафилом* необходим контроль АД (риск развития артериальной гипотензии).

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

*Этанол (напитки, содержащие алкоголь)*

Амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились.

Различные исследования взаимодействия амлодипина с *циклоспорин*ом у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

При одновременном применении амлодипина и *дигоксина* почечный клиренс и концентрация дигоксина в сыворотке крови не меняются.

При одновременном применении *варфарина* с амлодипином протромбиновое время не изменяется.

*Циметидин* не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не взаимодейывает с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина*.

*Алюминий- или магнийсодержащие антациды*

Однократный прием таких антацидов одновременно с амлодипином не оказывает существенно-го влияния на фармакокинетику амлодипина.

*Противовирусные средства (ритонавир)*: увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

*Нейролептики и изофлуран*: усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

## Лизиноприл

### Противопоказанные лекарственные комбинации

*Алискирен*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

### Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

У пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибиторов АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС.

Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и регулярным контролем АД.

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

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

*Препараты лития*

При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выведение лития из организма замедляется (риск усиления кардиотоксического и нейротоксического действия лития). Одновременное применение лизиноприла с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости применения данной комбинации следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

**Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении.**

*Гипогликемические лекарственные средства*

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

*Баклофен*

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

*Диуретики*

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости и/или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения препарата Де-Криз®. Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения препарата Де-Криз®.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сутки)* и нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки, снижают антигипертензивный эффект лизиноприла.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективных ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемии. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

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

*Эстрамусти*

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

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

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

**Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении.**

*Другие гипотензивные лекарственные средства и вазодилаторы*

При одновременном применении с вазодилаторами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальцевых каналов, диуретиками и другими гипотензивными лекарственными средствами усиливается выраженность антигипертензивного действия лизиноприла. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилаторами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД. *Калийсберегающие диуретики*

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками гипокалиемия, вызванная их применением, может быть усилена.

*Фармакокинетические взаимодействия*

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

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

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

*Этанол*

При одновременном применении этанола усиливается антигипертензивное действие лизиноприла.

*Альфа- и бета-адреномиметики*

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

*Миорелаксанты*

Одновременное применение миорелаксантов с ингибиторами АПФ может приводить к выраженному снижению артериального давления.

*Препараты золота*

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

*Ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол)*

Повышенный риск развития гиперкалиемии.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*

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

*Эстрогены*

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости. *Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)*

Совместное применение ингибиторов АПФ с аллопуринолом, прокаинамидам, цитостатиками увеличивает риск развития нейтропении и агранулоцитоза.

*Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)*

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

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

*Ключевые активаторы плазминогена*

У observationalных исследований выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

*Ингибиторы mTOR (mammalian target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)*

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

**Если Вы принимаете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Де-Криз® проконсультируйтесь с врачом.**

## Особые указания

### Артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванной терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, а также у пациентов с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией. При хронической сердечной недостаточности, с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД. Чаще всего выраженное снижение АД выявляется у пациентов с сердечной недостаточностью в тяжелой степени, как следствие применения «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемии или нарушения функции почек. У таких пациентов лечение препаратом надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков). Подобранных правил следует придерживаться при назначении препарата пациентам с ИБС, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

При применении лизиноприла, у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что, обычно, не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения лизиноприлом, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на АД пациента.

При возникновении симптоматической артериальной гипотензии может быть необходимо снижение дозы или прекращение приема лизиноприла.

### Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

При остром инфаркте миокарда нельзя начинать терапию лизиноприлом, если из-за предыдущего лечения сосудорасширяющими препаратами существует риск дальнейшего серьезного ухудшения гемодинамических показателей. Это касается пациентов с систолическим артериальным давлением ≤ 100 мм рт.ст. или с кардиогенным шоком. В первые три дня после инфаркта следует снизить дозу препарата, если систолическое артериальное давление ≤ 120 мм рт.ст. При систолическом артериальном давлении ≤ 100 мм рт.ст. поддерживающую дозу следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое АД < 90 мм рт.ст. на протяжении более 1 часа) терапию лизиноприлом следует прекращать.

Показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота (в дозах, применяемых в качестве антиагрегантного средства), β-адреноблокаторы).

Возможно, применение лизиноприла совместно с внутривенным введением или с применением тепловых/химических трансдермальных систем нитроглицерина.

### Аортальный и митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случаях с другими ингибиторами АПФ, препарат Де-Криз® следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

### Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть подобрана в соответствии с КК пациента. Регулярный контроль КК и концентрация креатинина в плазме крови является обязательной тактикой лечения таких пациентов.

У пациентов с ХСН, артериальной гипертензией, возникающая вследствие применения ингибиторов АПФ, может привести к дальнейшему нарушению функции почек. У таких пациентов описаны случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

При стенозе почечной артерии (в особенности при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровоснабжения вследствие недостатка ионов натрия и/или жидкости, применение препарата может привести к увеличению концентрации сывороточного креатинина и мочевины в плазме крови, нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

При наличии реноваскулярной гипертензии высок риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Для таких пациентов лечение следует начинать под тщатель-

ным медицинским наблюдением с малых доз, которые должны быть точно подобраны. Поскольку диуретики могут внести вклад в описанную выше клиническую динамику, в течение лечения лизиноприлом их прием должен быть прекращен, а функция почек нуждается в тщательном наблюдении в течение первых недель.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, в большинстве случаев минимальное или транзитное, более выраженное при одновременном приеме ингибитора АПФ и диуретика. Это наиболее характерно для пациентов с заболеваниями почек в анамнезе. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо режим дозирования определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин, с одновременным мониторингом функции почек. Препарат показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 5 мг и 10 мг, или 10 мг и 20 мг, соответственно. В случае снижения функции почек прием препарата следует прекратить и заменить его на монотерапию лизиноприлом и/или амлодипином в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.

При остром инфаркте миокарда терапию лизиноприлом не следует начинать пациентам с признаками нарушения функции почек, т.е. при концентрации креатинина в плазме крови 177 мкмоль/л и/или протеинурии 500 мг/сут. Если функция почек нарушается на фоне применения лизиноприла (концентрация креатинина в плазме крови превышает 265 мкмоль/л или удаивается ее значение до начала лечения), необходимо решить вопрос об отмене препарата.

### Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок, глотки и/или гортани, который может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у пациентов, лечившихся ингибитором АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях прием препарата Де-Криз® следует как можно скорее прекратить, за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов.

Даже в тех случаях, когда отек затрагивает только язык без признаков нарушения дыхания, может понадобиться длительное наблюдение за пациентом, поскольку терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами может быть недостаточна.

В редких случаях ангионевротический отек с отеком гортани или языка может быть летальным. Отек языка, надгортаника или гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания, поэтому необходимо немедленно проводить соответствующую терапию (0,3-0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина) подожко или 0,1 мг внутривенно медленно, с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно) и антигистаминных препаратов) и одновременным наблюдением за функциями жизненно важных органов. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптоматики.

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

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

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом не должно начинаться ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана.

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

Следует проявлять осторожность при начале лечения рацекадротрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

### Анафилактичные реакции при гемодиализе

Анафилактичные реакции отмечаются и у пациентов, подвергнутых гемодиализу с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN 69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

### Анафилактичные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут развиться угрожающие жизни анафилактичные реакции. Для предупреждения развития анафилактичной реакции следует прекратить применение ингибиторы АПФ перед каждым сеансом афереза.

### Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, на фоне десенсибилизирующей терапии (например, против яда перепончатокрельных), развиваются анафилактичные реакции. Это можно избежать, если временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед каждой десенсибилизацией на гемонептеру, однако случайное применение АПФ может спровоцировать анафилактичную реакцию.

### Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ может приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени, и (в редких случаях) летального исхода. Механизм развития этого синдрома не ясен. Поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови и появлении симптомов холестаза.

### Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени T<sub>1/2</sub> амлодипина удлинен. В настоящий момент рекомендации по режиму дозирования отсутствуют, поэтому данный лекарственный препарат следует применять с осторожностью, предварительно оценив ожидаемую пользу и потенциальный риск лечения.

### Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. При нормальной функции почек и в отсутствии осложненной нейтропении развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы и проходят после прекращения приема ингибитора АПФ.

С особой осторожностью необходимо применять препарат у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения иммунодепрессантами, а также в комбинации с аллопуринолом или прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

У таких пациентов вследствие большой вероятности развития выраженной нейтропении и агранулоцитоза повышен риск развития тяжелых инфекций, в некоторых случаях устойчивой к интенсивной терапии антибиотиками. Во время лечения препаратом Де-Криз® у таких пациентов, рекомендуется проводить регулярный контроль лейкоцитов крови, прием пациентов следует предупредить о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

### Кашель

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

**Хирургические вмешательства/общая анестезия**

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

Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением ОЦК.

### Пожилые возраст

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

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек следует провести коррекцию дозы, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

### Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект обычно незначительный, однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки (включая калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм, ко-тримоксазол [триметоприм+сульфаметоксазол], и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина возможно возникновение гиперкалиемии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать почечную функцию и содержание калия в сыворотке крови. Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибитором АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

### Этнические различия

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности. Как и другие ингибит