

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****ИНСТРУКЦИЯ****по применению лекарственного препарата для медицинского применения****Берлиприл® 10****Регистрационный номер:****Торговое патентованное название препарата:** Берлиприл® 10**Международное непатентованное название препарата:** эналаприл**Лекарственная форма:** таблетки**Состав:**

В одной таблетке содержится:

*Действующее вещество:* эналаприла малеат - 10,00 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 165,75 мг, желатин – 6,00 мг, магния карбонат – 25,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг, магния стеарат – 2,00 мг, краситель железа оксид коричневый, Е 172 – 0,25 мг.**Описание:** Круглые слегка двояковыпуклые таблетки светло-коричневого цвета со скошенными краями и насечкой для деления на одной стороне, возможны вкрапления белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензинпревращающего фермента ингибитор**Код АТХ:** C09AA02**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Эналаприл является гипотензивным средством из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эналаприла малеат представляет собой соль малеиновой кислоты и эналаприла, производного L-аланина и L-пролина. Эналаприл является пролекарством: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который непосредственно ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I, что приводит к увеличению активности ренина (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшению выделения альдостерона.

АПФ идентичен ферменту кининаза II, поэтому эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина - пептида, обладающего выраженным вазодилатирующим действием. Клиническое значение данного эффекта не установлено.

Несмотря на то, что основным механизмом антигипертензивного действия эналаприла считается подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющей важную роль в регулировании артериального давления (АД), эналаприл проявляет антигипертензивное действие также и у пациентов со сниженной активностью ренина.

Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД как в положении «стоя», так и в положении «лежа» без значимого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Симптоматическая постуральная гипотензия развивается нечасто. У некоторых пациентов для достижения оптимального снижения АД может потребоваться несколько недель терапии. Прерывание терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно развивается через 2-4 ч после приема внутрь однократной дозы эналаприла. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 ч, максимальное снижение АД наблюдается через 4-6 ч после приема препарата. Продолжительность действия зависит от величины дозы. При применении рекомендованных доз эналаприла антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты поддерживаются в течение 24 ч.

В клинических исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса и отсутствием изменений или незначительными изменениями ЧСС. После приема эналаприла наблюдалось увеличение почечного кровотока. При этом скорость клубочковой фильтрации не менялась, признаки задержки натрия или жидкости не наблюдались. Однако у пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией ее скорость обычно увеличивалась.

В коротких клинических исследованиях у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом или без него наблюдалось снижение уровня альбуминурии, выведения почками иммуноглобулина G (IgG), а также снижение содержания общего белка в моче после приема эналаприла.

При одновременном применении эналаприла и тиазидных диуретиков наблюдается более выраженное антигипертензивное действие. Эналаприл уменьшает или предупреждает развитие гипокалиемии, вызванной применением тиазидных диуретиков.

У пациентов с сердечной недостаточностью на фоне терапии сердечными гликозидами и диуретиками применение эналаприла (как внутрь, так и внутривенно) приводило к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД. Сердечный выброс увеличивался, в то время как ЧСС (обычно повышенная у пациентов с сердечной недостаточностью) снижалась. Давление заклинивания легочных капилляров также снижалось. Толерантность к физической нагрузке и степень тяжести сердечной недостаточности, оцененные по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), улучшались. Данные эффекты наблюдались при длительной терапии.

У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести сердечной недостаточности применение эналаприла замедляло прогрессирование дилатации сердца и сердечной недостаточности, что подтверждалось снижением диастолического и систолического объемов левого желудочка и улучшением фракции выброса левого желудочка.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60%. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание эналаприла. Время достижения максимальной концентрации эналаприла в плазме крови (ТС<sub>max</sub>) 1 ч после приема внутрь.

После всасывания эналаприл быстро гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Время достижения максимальной концентрации эналаприлата составляет 4 ч после приема внутрь. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприла в плазме крови достигается к 4 дню приема эналаприла.

#### *Распределение*

В диапазоне терапевтических доз связывание эналаприлата с белками плазмы крови не превышает 60%.

#### *Метаболизм*

Нет данных о других значимых путях метаболизма эналаприла, кроме гидролиза до эналаприлата.

#### *Выведение*

Выведение эналаприлата осуществляется преимущественно через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (приблизительно 20%).

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) эналаприлата при курсовом применении эналаприла внутрь

составляет 11 ч.

#### *Фармакокинетика в особых группах пациентов*

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Экспозиция эналаприла и эналаприлата увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 40-60 мл/мин) после приема эналаприла в дозе 5 мг 1 раз в сутки значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизменной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК не более 30 мл/мин) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести увеличивался и наступление равновесного состояния концентрации эналаприлата задерживалось. Эналаприлат может быть выведен из общего кровотока с помощью гемодиализа. Клиренс при гемодиализе составляет 62 мл/мин.

##### *Грудное вскармливание*

После однократного приема внутрь эналаприла в дозе 20 мг у пациенток в послеродовом периоде средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 1,7 мкг/л (от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4-6 часов после приема. Средняя максимальная концентрация эналаприлата составляла 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л) и наблюдалась в различное время в течение 24 часов после приема. С учетом данных о максимальных концентрациях в грудном молоке оценочное максимальное потребление эналаприла ребенком, находящемся на полном грудном вскармливании, составляет 0,16 % от дозы, рассчитанной с учетом массы тела матери.

У женщины, которая принимала эналаприл внутрь в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 11 месяцев, максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 2 мкг/л через 4 часа после приема, максимальная концентрация эналаприлата – 0,75 мкг/л приблизительно через 9 часов после приема. Средняя концентрация эналаприла в грудном молоке в течение 24 ч после приема составляла 1,44 мкг/л и эналаприлата – 0,63 мкг/л.

У одной женщины, которая приняла эналаприл в дозе 5 мг однократно, и у двух женщин, которые приняли эналаприл в дозе 10 мг однократно, концентрация эналаприла в грудном молоке была ниже определяемого уровня (менее 0,2 мкг/л) через 4 часа после приема. Концентрация эналаприлата у них не определялась.

**Показания к применению**

- артериальная гипертензия;
- клинически выраженная сердечная недостаточность;
- профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (с фракцией выброса (ФВ)  $\leq 35\%$ ).

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к эналаприлу, другим ингибиторам АПФ и другим компонентам препарата;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека на фоне применения ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

**С осторожностью**

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- реноваскулярная гипертензия;
- состояние после трансплантации почки;
- аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания;
- почечная недостаточность (КК < 80 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола и прокаиамида, или комбинация указанных осложняющих факторов;

- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.);
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;
- одновременное проведение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (напр., AN69®);
- одновременное проведение плазмафереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-аферез) с использованием декстран сульфата;
- одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых;
- ангионевротический отек в анамнезе;
- при хирургических вмешательствах, проведение общей анестезии с применением препаратов, способствующих развитию артериальной гипотензии;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления пищевой соли, проведении гемодиализа, диарее и рвоте);
- применение у пациентов негроидной расы.

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

Применение препарата Берлиприл® 10 во время беременности противопоказано.

Пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное лечение с применением гипотензивных препаратов с подтвержденным профилем безопасности для применения у беременных, за исключением случаев, когда применение ингибиторов АПФ является необходимым.

При подтверждении беременности применение препарата Берлиприл® 10 следует прекратить и назначить пациентке гипотензивные препараты другой группы с подтвержденным профилем безопасности для применения у беременных.

Эпидемиологические данные относительно риска возникновения врожденных пороков при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не может быть исключено.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может сопровождаться отрицательным воздействием на плод и новорожденного, включая развитие артериальной

гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии, олигогидрамниона и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Развитие олигогидрамниона, по-видимому, связано со снижением функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактурам конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких.

При применении препарата Берлиприл® 10 необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода.

При невозможности отмены препарата Берлиприл® 10 в период беременности необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали Берлиприл® 10, для выявления возможного снижения АД, олигурии и гиперкалиемии, контроля состояния почечной функции, а также костей черепа новорожденного с помощью ультразвукового исследования.

Эналаприл может быть удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа; теоретически - посредством обменного переливания крови.

Эналаприл и эналаприлат выделяются в грудное молоко в следовых количествах, но безопасность их не изучена. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь. Таблетки препарата Берлиприл® 10 принимают независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата - 5 мг, 10 мг или 20 мг (возможно применение препаратов Берлиприл® 5, Берлиприл® 10 или Берлиприл® 20, соответственно). Препарат применяют как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.

#### *Артериальная гипертензия*

Начальная доза составляет от 5 мг до 20 мг эналаприла 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и состояния пациента.

При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая начальная доза составляет 1/2 - 1 таблетка препарата Берлиприл® 10 (5 - 10 мг эналаприла) 1 раз в сутки, при артериальной гипертензии умеренной и тяжелой степени тяжести - 2 таблетки препарата Берлиприл® 10 (20 мг эналаприла) 1 раз в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2 таблетки препарата Берлиприл® 10 (20 мг эналаприла) 1 раз в сутки. Доза препарата подбирается индивидуально для каждого

пациента, максимальная суточная доза составляет 40 мг эналаприла однократно или в два приема.

У пациентов с выраженной активацией РААС (например, при реноваскулярной гипертензии, недостаточном поступлении в организм натрия и/или жидкости, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии тяжелой степени тяжести) возможно чрезмерное снижение АД в начале применения препарата Берлиприл® 10. У пациентов этой группы рекомендуется начинать применение под медицинским наблюдением с дозы 5 мг эналаприла (1/2 таблетки препарата Берлиприл® 10) 1 раз в сутки.

*Пациентам, одновременно принимающим диуретики, необходимо временно отменить терапию диуретиками за 2 - 3 дня до начала применения препарата Берлиприл® 10. В случае, если это невозможно, начальная доза должна составлять не более 5 мг эналаприла (1/2 таблетки препарата Берлиприл® 10) один раз в сутки. Препарат рекомендуется назначать с осторожностью, так как у таких пациентов может наблюдаться дефицит жидкости и/или гипонатриемия; в дальнейшем доза подбирается индивидуально. Необходим контроль функции почек и содержания калия в плазме крови.*

*Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка*

Начальная доза у пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или с бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг эналаприла (1/2 таблетки препарата Берлиприл® 5) один раз в сутки. Применение препарата должно проводиться под тщательным врачебным контролем для определения первичного эффекта препарата на значение АД.

У пациентов с *клинически выраженной сердечной недостаточностью* препарат Берлиприл® 10 применяется в составе комбинированной терапии одновременно с диуретиками и, если необходимо, сердечными гликозидами или бета-адреноблокаторами. В случае отсутствия симптоматической артериальной гипотензии (возникшей в результате применения препарата Берлиприл® 10) или после ее коррекции дозу препарата следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы - 20 мг эналаприла (2 таблетки препарата Берлиприл® 10), которая принимается либо однократно, либо делится на два приема в зависимости от переносимости лечения пациентом. Подбор дозы может проводиться в течение 2-4 недель. Максимальная суточная доза составляет 40 мг эналаприла, разделенных на два приема.



Рекомендованная схема титрования эналаприла при  
сердечной недостаточности/бессимптомной дисфункции левого желудочка

Неделя	Доза (мг/сутки)
Неделя 1	День 1–3: 2,5 мг/сутки* однократно
	День 4–7: 5 мг/сутки за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сутки однократно или за 2 приема
Недели 3 и 4	20 мг/сутки однократно или за 2 приема

\*следует соблюдать особую осторожность у пациентов с почечной недостаточностью или принимающих диуретики

Как до, так и после начала применения препарата Берлиприл® 10 следует проводить регулярный контроль АД и функции почек, поскольку сообщалось о развитии на фоне применения препарата артериальной гипотензии с последующим (более редко) возникновением острой почечной недостаточности. У пациентов, принимающих диуретики, доза диуретиков по возможности должна быть снижена до начала применения препарата Берлиприл® 10. Развитие артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата Берлиприл® 10 не означает, что артериальная гипотензия повторно разовьется при длительном применении, и не указывает на необходимость прекращения приема препарата. При применении препарата Берлиприл® 10 следует контролировать почечную функцию и содержание калия в сыворотке крови.

*Применение при почечной недостаточности*

Рекомендуется увеличить интервал между приемами препарата Берлиприл® 10 и/или уменьшить дозу.

Клиренс креатинина мл/мин	Начальная доза, мг/сутки
30 < КК < 80	5–10 мг
10 < КК ≤ 30	2,5 мг
КК ≤ 10	2,5 мг в день проведения диализа*

\* Эналаприлат поддается диализу. В дни, когда диализ не проводится, коррекция дозы эналаприла проводится в зависимости от степени снижения АД.

У пациентов пожилого возраста доза препарата подбирается в зависимости от состояния функции почек.

**Побочное действие**

Возможные побочные эффекты приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения случая: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота не установлена (по имеющимся данным оценка невозможна).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Нечасто:* анемия (включая апластическую и гемолитическую анемию);

*Редко:* нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, подавление функции костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы

*Частота не установлена:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Нечасто:* гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы и нарушения психики

*Часто:* головная боль, депрессия;

*Нечасто:* спутанность сознания, сонливость, бессонница, повышенная нервозность, парестезия, системное головокружение;

*Редко:* необычные сновидения, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа зрения

*Очень часто:* нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

*Очень часто:* головокружение;

*Часто:* выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию), синкопальные состояния, боль в груди, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия;

*Нечасто:* ортостатическая гипотензия; ощущение сердцебиения; инфаркт миокарда или инсульт\*, возможно, вторичные по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска;

*Редко:* синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Очень часто:* кашель;

*Часто:* одышка;

*Нечасто:* ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма.

*Редко:* ринит, легочные инфильтраты, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы*

*Очень часто:* тошнота;

*Часто:* диарея, боль в животе, нарушение вкуса;

*Нечасто:* кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки;

*Редко:* стоматит/афтозные язвы, глоссит;

*Очень редко:* интестинальный ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

*Редко:* печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный и холестатический), гепатит (включая некроз), холестаза (включая желтуху).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Часто:* кожная сыпь, реакция гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани;

*Нечасто:* повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция;

*Редко:* многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигиус, эритродермия.

Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию, лейкоцитоз. Также возможно появление кожной сыпи, реакций фотосенсибилизации и других кожные реакции.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

*Нечасто:* нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия;

*Редко:* олигурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочных желез*

*Нечасто:* импотенция;

*Редко:* гинекомастия.

*Общие расстройства*

*Очень часто:* астения;

*Часто:* повышенная утомляемость;

*Нечасто:* мышечные судороги, «приливы» крови к коже лица, шум в ушах, чувство дискомфорта, лихорадка.

### Лабораторные и инструментальные данные

*Часто:* гиперкалиемия, повышение содержания креатинина в плазме крови;

*Нечасто:* повышение концентрации мочевины в плазме крови, гипонатриемия;

*Редко:* повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в плазме крови.

\*Частота случаев была сравнима с частотой, наблюдавшейся в клинических исследованиях при приеме плацебо или другого препарата сравнения.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и *препаратов золота* следует соблюдать осторожность в связи с возможностью развития «нитратоподобных» реакций (симптомы вазодилатации, включая «приливы» крови к лицу, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которые могут носить весьма тяжелый характер).

### **Передозировка**

Сведения о передозировке ограничены.

Наиболее характерные симптомы передозировки: выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 ч после приема препарата, и ступор.

Передозировка ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием следующих симптомов: шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Концентрация эналаприлата в плазме крови, превышающая в 100-200 раз концентрации, наблюдающиеся при назначении терапевтических доз, возникали после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла.

### *Лечение:*

Применение препарата Берлиприл® 10 следует немедленно прекратить. Тактика проводимой терапии зависит от выраженности преобладающих симптомов и степени их тяжести. Лечебные мероприятия должны быть направлены на элиминацию эналаприла и эналаприлата и коррекцию выраженного снижения АД.

В случае относительно недавнего приема препарата показаны: провокация рвоты, промывание желудка, назначение адсорбентов и прием внутрь раствора натрия сульфата. При выраженном снижении АД пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем и проводят мероприятия, направленные на стабилизацию АД: внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости следует рассмотреть возможность внутривенного введения катехоламинов. Эналаприлат может быть удален из

системного кровообращения с помощью гемодиализа (следует избегать использования полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью).

При неэффективности терапии следует рассмотреть вопрос о постановке искусственного водителя ритма.

В случае передозировки пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача, показан мониторинг функции жизненно важных органов и систем, контроль содержания электролитов и креатинина в плазме крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)*, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), возможно снижение антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ, в том числе, эналаприла. При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВП возможно повышение содержания калия в плазме крови, что может приводить к нарушению функции почек. Как правило, данные изменения носят обратимый характер. В редких случаях у некоторых пациентов (например, у пожилых или пациентов с обезвоживанием, в т.ч., вследствие приема диуретиков), принимающих НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может привести к развитию острой почечной недостаточности. В случае одновременного применения необходимо осуществлять регулярный контроль функции почек (как на начальном этапе терапии, так и периодически во время лечения). Пациенты должны получать достаточное количество жидкости.

Использование *калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей пищевой соли и/или применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид)*, а также *гепарина* может приводить к значительному повышению содержания калия в плазме крови. При необходимости одновременного применения перечисленных препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

При одновременном применении препарата Берлиприл® 10 и *тиазидных диуретиков*, гипокалиемия, вызванная приемом последних, как правило, уменьшается под действием эналаприла.

Предшествующая терапия *высокими дозами диуретиков* (тиазидными или «петлевыми») может привести к гиповолемии и риску развития артериальной гипотензии в начале применения эналаприла. Чрезмерное антигипертензивное действие эналаприла может быть

уменьшено либо с помощью отмены диуретика, либо за счет увеличения потребления жидкости или пищевой соли, а также при условии применения эналаприла в начале лечения в низких дозах.

Одновременное применение препарата Берлиприл® 10 и *препаратов лития* не рекомендуется из-за риска развития литиевой интоксикации. Одновременное применение тиазидных диуретиков с препаратами лития может повышать вероятность развития литиевой интоксикации и усиливать уже существующий риск на фоне применения АПФ. В случае применения данной комбинации необходим регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

Антигипертензивное действие эналаприла может усиливаться при одновременном применении с диуретиками, а также гипотензивными препаратами других групп, в том числе, *бета-адреноблокаторами, метилдопой, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, нитроглицерином и другими нитратами, а также другими вазодилаторами.*

Одновременное применение *некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов, антипсихотических и наркотических препаратов* может привести к чрезмерному снижению АД (см. раздел «Особые указания»).

В редких случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ и внутривенном введении *препаратов золота (натрия ауротиомалат)* были описаны случаи развития «нитратоподобных» реакций (симптомы вазодилатации, включая «приливы» крови к лицу, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию).

*Симпатомиметики* могут ослаблять антигипертензивное действие эналаприла.

*Этанол* усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Эналаприл можно применять одновременно с *ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.*

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и *гипогликемических средств (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)* может дополнительно способствовать снижению концентрации глюкозы крови, приводя к развитию гипогликемии. Этот феномен наиболее часто отмечается в течение первых недель одновременного применения вышеуказанных препаратов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы крови, особенно тщательный - в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС при

одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена, ассоциирована с более высокой частотой возникновения таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в т.ч., развитие острой почечной недостаточности), чем при применении только одного препарата, воздействующего на РААС. Таким образом, одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена и алискиренсодержащих препаратов не рекомендуется.

Одновременное применение эналаприла с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (при скорости клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>).

У пациентов с диабетической нефропатией не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

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

### **Особые указания**

#### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих препарат Берлиприл<sup>®</sup> 10, артериальная гипотензия развивается чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например в результате терапии диуретиками, ограничения потребления пищевой соли, у пациентов находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой. Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью при наличии и без почечной недостаточности. Артериальная гипотензия развивается чаще у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности с гипонатриемией или нарушениями функции почек, у которых применяются более высокие дозы «петлевых» диуретиков. У данных пациентов применение препарата Берлиприл<sup>®</sup> 10 следует начинать под врачебным контролем, который также должен быть тщательным при изменении дозы препарата Берлиприл<sup>®</sup> 10 и/или диуретика. Аналогичным образом следует осуществлять наблюдение за пациентами с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение и, в случае необходимости, ввести внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при применении препарата Берлиприл® 10 не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, которое может быть продолжено после восполнения объема жидкости и нормализации АД.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или сниженным АД препарат Берлиприл® 10 может вызвать дополнительное снижение АД. Данная реакция на прием препарата ожидаема и не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить применение диуретика и/или препарата Берлиприл® 10.

#### *Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с гипертрофией левого желудочка и клапанной обструкцией и воздерживаться от их применения в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

#### *Нарушение функции почек*

В случаях нарушения функции почек (КК < 80 мл/мин) необходим тщательный мониторинг содержания калия и креатинина в плазме крови. У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы препарата и/или увеличение интервалов между приемами. Сообщалось о развитии почечной недостаточности при назначении ингибиторов АПФ, главным образом, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии. При своевременной постановке диагноза и соответствующем лечении почечная недостаточность при терапии эналаприлом имеет, как правило, обратимый характер.

У некоторых пациентов без признаков патологии со стороны почек было отмечено повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, особенно при одновременном применении диуретиков. Может потребоваться снижение дозы ингибитора АПФ и/или прекращение применения диуретика. В данной ситуации необходимо исключить наличие стеноза почечных артерий.

Существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Почечная недостаточность может сопровождаться лишь небольшими изменениями содержания креатинина в плазме крови. Терапию препаратом Берлиприл® 10 у пациентов этой группы следует начинать с низких доз под тщательным медицинским наблюдением. Последующее увеличение дозы



следует проводить с осторожностью, под контролем содержания креатинина в плазме крови. Опыт применения препарата Берлиприл® 10 у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Применение препарата Берлиприл® 10 у пациентов этой категории не рекомендуется.

#### *Печеночная недостаточность*

В редких случаях применение ингибиторов АПФ было связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульмитантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ следует прекратить применение препарата и назначить соответствующую вспомогательную терапию, при этом пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

#### *Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек*

Зарегистрированы сообщения об ангионевротическом отеке (отек Квинке) лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, в том числе препарат Берлиприл® 10, в разные периоды лечения. В таких случаях лечение препаратом Берлиприл® 10 следует немедленно прекратить, должно осуществляться надлежащее врачебное наблюдение до полного исчезновения соответствующих симптомов. Даже в тех случаях, когда возникает только затруднение глотания без затруднения дыхания, пациенты должны длительное время находиться под медицинским наблюдением, поскольку терапия антигистаминными препаратами и кортикостероидами может оказаться недостаточной. В очень редких случаях ангионевротический отек гортани или языка приводил к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей (особенно у пациентов, перенесших операции на дыхательных путях), соответствующая терапия, включающая подкожное введение 0,1% раствора адреналина (0,3-0,5 мл) и/или меры для обеспечения проводимости дыхательных путей, должна быть проведена в самые короткие сроки.

У пациентов негроидной расы частота развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ выше, чем у представителей других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск его возникновения при применении ингибиторов АПФ.

*Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых*

Имеются сообщения о развитии угрожающих жизни анафилактических реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ при проведении процедуры десенсибилизации ядом перепончатокрылых (геминоптера). Подобных реакций можно избежать, если до начала десенсибилизации временно прекратить применение ингибитора АПФ. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом.

*Анафилактические реакции при проведении ЛПНП-афереза*

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (LDL) с декстран сульфатом, наблюдались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Если применяется LDL-аферез, ингибиторы АПФ следует временно заменить лекарственными средствами из других фармакотерапевтических групп для лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности из других групп.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе с использованием мембран высокой пропускной способности*

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например, AN69<sup>®</sup>) на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдались анафилактоидные реакции. Поэтому у данной категории пациентов рекомендуется либо использование диализных мембран другого типа, либо применение гипотензивных препаратов из других фармакотерапевтических групп.

*Нейтропения/агранулоцитоз*

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия могут развиваться на фоне терапии ингибиторами АПФ. При нормальной функции почек и отсутствии других осложнений нейтропения возникает редко. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, системной красной волчанкой, склеродермией), находящихся на иммуносупрессивной терапии, принимающих аллопуринол или прокаинамид или имеющих комбинацию указанных осложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. У некоторых пациентов из этой категории развились серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. В случае применения препарата Берлиприл<sup>®</sup> 10 у таких пациентов рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов в крови, а во время лечения все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать врачу о любых признаках развития

возможной инфекции.

#### *Кашель*

Сообщается о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Развитие сухого кашля вследствие терапии ингибиторами АПФ должно учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

#### *Хирургические вмешательства/Общая анестезия*

У пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству и/или общей анестезии с применением препаратов снижающих АД, эналаприл может блокировать образование ангиотензина II под влиянием компенсаторного выброса ренина. Если предполагается, что артериальная гипотензия развивается по этому механизму, она может быть скорректирована увеличением ОЦК. Перед хирургическими вмешательствами (включая стоматологические процедуры) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении препарата Берлиприл® 10.

#### *Сахарный диабет*

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы плазмы крови, особенно в течение первого месяца лечения эналаприлом.

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в т.ч. эналаприл, наблюдалось повышение содержания калия в плазме крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся: почечная недостаточность и нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные заболевания и состояния, в том числе дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (*спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид*) или калийсодержащих заменителей пищевой соли или других лекарственных средств, повышающих содержание калия в плазме крови (например, гепарин). Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным, аритмиям. При необходимости одновременного применения перечисленных выше лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

**Этнические различия**

Подобно другим ингибиторам АПФ, эналаприл может быть менее эффективным в снижении АД у представителей негроидной расы по сравнению с представителями других рас, возможно, из-за низкой активности ренина у пациентов с артериальной гипертензией в данной популяции.

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

Препарат содержит лактозу, поэтому его применение у пациентов с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы противопоказано.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами**

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, а также при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (т.к. возможно развитие таких побочных эффектов как сонливость, повышенная утомляемость и головокружение).

**Форма выпуска**

Таблетки, 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер), изготовленную из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольги алюминиевой.

По 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Берлин - Хемп АГ

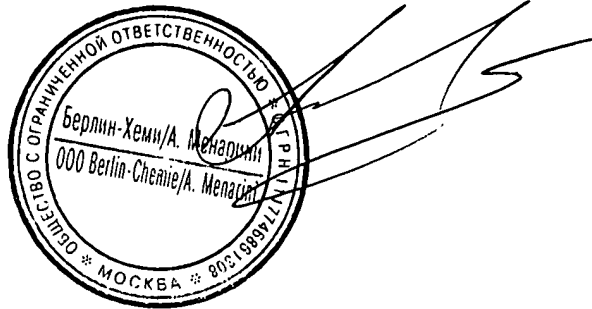
Темпельхофер Вег 83

12347, Берлин, Германия

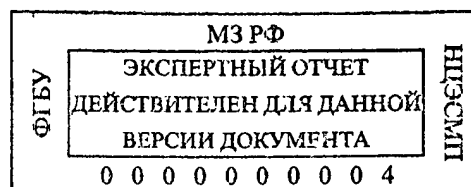
**Адрес для предъявления претензий:**

123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,  
тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

Медицинский директор



Аксенова О.Г.



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения  
Берлиприл® 20**

**Регистрационный номер:**

**Торговое патентованное название препарата:** Берлиприл® 20

**Международное непатентованное название препарата:** эналаприл

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав:**

В одной таблетке содержится:

*Действующее вещество:* эналаприла малеат - 20,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 155,75 мг, желатин – 6,00 мг, магния карбонат – 25,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг, магния стеарат – 2,00 мг, краситель железа оксид красный, Е 172 – 0,25 мг.

**Описание:** круглые, слегка двояковыпуклые таблетки бледно-розового цвета, со скошенными кромками и насечкой для деления на одной стороне, возможны вкрапления белого и темно-розового цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензинпревращающего фермента ингибитор.

**Код АТХ:** C09AA02.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Эналаприла малеат является гипотензивным средством из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эналаприла малеат представляет собой соль малеиновой кислоты и эналаприла, производного L-аланина и L-пролина. Эналаприл является пролекарством: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который непосредственно ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I, снижение содержания которого ведет к

прямоу уменьшению выделения альдостерона. При этом снижаются общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), пост- и преднагрузка на миокард.

Эналаприл расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) не отмечается. Уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез простагландинов.

Гипотензивный эффект эналаприла более выражен при высокой концентрации ренина в плазме крови, чем при нормальной или сниженной. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение, кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного артериального давления. Эналаприл улучшает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении эналаприл уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка.

Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Обладает слабо выраженным диуретическим эффектом.

Время наступления гипотензивного действия при приеме внутрь – 1 ч, достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется до 24 ч. У некоторых больных для достижения оптимального уровня АД необходима терапия эналаприлом на протяжении нескольких недель. При хронической сердечной недостаточности значимый клинический эффект наблюдается при длительном лечении эналаприлом – 6 месяцев и более.

#### **Фармакокинетика**

После приема внутрь абсорбируется 60% эналаприла. Прием пищи не влияет на его всасывание. Эналаприл быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – эналаприлата. Связь с белками плазмы крови до 60%.

Максимальная концентрация эналаприла в плазме крови достигается через 1 ч, эналаприлата – через 3-4 ч. Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический, небольшое его количество проникает через плаценту и в грудное молоко. Период полувыведения эналаприлата около 11 ч. Выводится эналаприл преимущественно почками – 60% (20% – в виде эналаприла, и 40% – в виде эналаприлата), через кишечник – 33% (6% – в виде эналаприла и 27% – в виде эналаприлата).

Удаляется при гемодиализе (скорость выведения 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

**Показания к применению**

- артериальная гипертензия (в том числе реноваскулярная гипертензия);
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ или компонентам препарата;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, на фоне приема ингибиторов АПФ;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

Первичный гиперальдостеронизм, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, гиперкалиемия, аортальный стеноз, митральный стеноз (с нарушением показателей гемодинамики), идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, системные заболевания соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 80$  мг/мин), печеночная недостаточность, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли или находящихся на гемодиализе, при одновременном применении с иммунодепрессантами и салуретиками, у пациентов старше 65 лет, при угнетении костномозгового кроветворения; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в том числе диарея, рвота;

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

Применение препарата Берлиприл® 20 во время беременности противопоказано.

Пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное лечение с подтвержденным профилем безопасности для применения у беременных.

При подтверждении беременности применение препарата Берлиприл® 20 должно быть немедленно прекращено, и, в случае необходимости, должна быть начата альтернативная



терапия. Применение ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности сопровождалось отрицательным воздействием на плод, включая развитие артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Возможно развитие олигогидрамниона, по-видимому, вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких. При применении препарата Берлиприл® 20 необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода.

При невозможности отмены препарата Берлиприл® 20 в период беременности необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали Берлиприл® 20 для выявления возможного снижения АД, олигурии и гиперкалиемии, контроля состояния почечной функции, а также костей черепа новорожденного с помощью ультразвукового исследования.

Эналаприл и эналаприлат выделяются в грудное молоко в следовых количествах, но безопасность их не изучена. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Эналаприл может быть удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа; теоретически – посредством обменного переливания крови.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь. Таблетки препарата Берлиприл® 20 принимают независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Для подбора подходящего режима дозирования целесообразно использовать наиболее подходящую дозировку препарата – 5 мг, 10 мг или 20 мг (Берлиприл® 5, Берлиприл® 10 или Берлиприл® 20, соответственно). Препарат применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами:

#### *Артериальная гипертензия.*

Начальная доза составляет от 5 мг до 20 мг эналаприла малеата 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии.

При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая поддерживающая доза составляет 5-10 мг эналаприла малеата (1/2 - 1 таблетка препарата Берлиприл® 10) 1 раз в сутки, при артериальной гипертензии умеренной степени тяжести – 10 - 20 мг эналаприла малеата (1/2 - 1 таблетка препарата Берлиприл® 20) 1 раз в сутки.

При более выраженной артериальной гипертензии рекомендуемая поддерживающая

суточная доза эналаприла малеата составляет 20 мг (1 таблетка препарата Берлиприл® 20) 1 раз в сутки. Дозировка подбирается индивидуально для каждого пациента, но не должна превышать 40 мг в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляет 40 мг однократно или в два приема.

*Реноваскулярная гипертензия.*

Начальная доза – 5 мг эналаприла малеата (1/2 таблетки препарата Берлиприл® 10) 1 раз в сутки. После приема первой дозы препарата необходим тщательный контроль АД. Затем доза подбирается в соответствии с терапевтическим эффектом. Максимальная суточная доза составляет 20 мг (1 таблетка препарата Берлиприл® 20) 1 раз в сутки при ежедневном применении. В дальнейшем необходимо тщательное наблюдение за пациентом, включая обязательный контроль состояния функции почек.

*Пациентам, одновременно принимающим диуретики,* необходимо временно отменить мочегонную терапию за 2-3 дня до назначения препарата. В случае, если это невозможно, начальная доза эналаприла малеата должна составлять не более 5 мг/сут. Препарат рекомендуется назначать с осторожностью, так как у таких пациентов может наблюдаться дефицит жидкости и/или гипонатриемия; в дальнейшем дозировка подбирается индивидуально.

*При хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка* препарат Берлиприл® 20 применяется в составе комбинированной терапии одновременно с диуретиками, и, если необходимо, сердечными гликозидами или бета-адреноблокаторами. Начальная минимальная доза препарата составляет 2,5 мг (1/2 таблетки препарата Берлиприл® 5) однократно в сутки, лечение нужно начинать под тщательным контролем врача. Увеличение дозы эналаприла малеата, следует проводить постепенно, обычно на 2,5-5 мг каждые 3-4 дня в соответствии с индивидуальной реакцией пациента до максимально переносимых доз, но не выше 40 мг/сут. при хронической сердечной недостаточности, и 20 мг/сут. – при бессимптомной дисфункции левого желудочка, однократно или в два приема. Подбор поддерживающей дозы проводится в течение 2-4 недель.

Лечение эналаприлом длительное, при хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка оценить эффект полностью возможно не ранее, чем через 6 месяцев после начала терапии. В случаях слишком выраженного снижения АД поддерживающую дозу препарата постепенно уменьшают.

*У пожилых пациентов* чаще наблюдается более выраженный гипотензивный эффект и удлинение времени действия препарата, что связано со снижением скорости выведения

эналаприла, поэтому рекомендуемая начальная доза эналаприла малеата для пожилых пациентов - не более 2,5 мг (1/2 таблетки препарата Берлиприл® 5). Поддерживающую суточную дозу следует подбирать в зависимости от концентрации креатинина сыворотки крови.

#### **Побочное действие**

Возможное побочное действие при применении препарата Берлиприл® 20 приведено ниже по нисходящей частоте возникновения: *очень часто* ( $>1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* *нечасто:* анемия (включая апластическую и гемолитическую), *редко:* нейтропения, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита в сыворотке крови, эозинофилия, тромбоцитопения, увеличение лимфоузлов, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, аутоиммунные заболевания.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* *нечасто* – гипогликемия.

*Со стороны центральной нервной системы:* *часто:* головная боль, депрессия, *нечасто* – спутанность сознания, бессонница, повышенная возбудимость, парестезии, вертиго, шум в ушах, *редко* – изменение характера сновидений, расстройства сна.

*Со стороны органа зрения:* *редко* – нечеткость зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* *очень часто* – головокружение, *часто* – гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль в грудной клетке, нарушения ритма сердца, стенокардия, *нечасто* – ортостатическая гипотензия, ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или церебральный инсульт, возможно, обусловленные резким падением АД у пациентов из группы высокого риска, *редко* – синдром Рейно.

*Со стороны дыхательной системы:* *очень часто* – непродуктивный сухой кашель, *нечасто* – ринорея, боль в горле и осиплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма, *редко* – одышка, ринит, легочные инфильтраты, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Со стороны пищеварительной системы:* *очень часто* – тошнота, *часто* – диарея, боль в животе, изменение вкусового восприятия, *нечасто* – кишечная непроходимость, панкреатит, отсутствие аппетита, сухость слизистой оболочки полости рта, изменение вкусового восприятия, пептическая язва, *редко* – стоматит/афтозные язвы, глоссит, *очень редко* – ангионевротический отек кишечника.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко* – печеночная недостаточность, гепатит – гепатоцеллюлярный или холестатический, включая печеночный некроз, холестаза (включая желтуху).

*Со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – кожная сыпь, крапивница, реакции повышенной чувствительности/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, *нечасто*: повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция, *редко* – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Сообщалось о симптомокомплексе, который может сопровождаться некоторыми и/или всеми из следующих побочных явлений: лихорадкой, серозитом, васкулитом, миалгией/миозитом, артралгией/артритом, повышением титра антинуклеарных антител, повышением скорости оседания эритроцитов, эозинофилией и лейкоцитозом. Могут иметь место кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто* – нарушение функции почек, протеинурия, почечная недостаточность, *редко* – олигурия.

*Со стороны половых органов и молочных желез: нечасто* – эректильная дисфункция, *редко* – гинекомастия.

*Нарушения общего характера: очень часто* – астения, *часто* – усталость, *нечасто* – мышечные судороги, приливы крови к лицу, шум в ушах, лихорадка.

*Лабораторные показатели: часто* – гиперкалиемия, повышение концентрации сывороточного креатинина, *нечасто* – повышение концентрации мочевины сыворотки крови, гипонатриемия, *редко* – повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия.

В редких случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ (включая эналаприл) и внутривенном введении препаратов золота (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий покраснение кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

### **Передозировка**

*Симптомы:* приблизительно через 6 часов после приема внутрь – выраженное снижение АД, вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, учащение дыхания, тахикардия, ощущение

сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, чувство страха, мышечные судороги, кашель, ступор. Концентрация в плазме крови эналаприлата в 100-200 раз выше, чем после применения терапевтических доз, наблюдалась после приема внутрь соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла малеата.

*Лечение:* применение препарата следует немедленно прекратить; лечебные мероприятия должны быть направлены на элиминацию эналаприла и эналаприлата, и коррекцию артериальной гипотензии. Пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием активированного угля, в более тяжелых случаях – внутривенная инфузия физиологического раствора, плазмозаменителей, при необходимости – введение ангиотензина II или катехоламинов; гемодиализ (скорость выведения эналаприлата – 62 мл/мин). Пациентам с брадикардией, устойчивым к терапии, показана постановка водителя ритма.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)*, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), возможно снижение гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ, в том числе, эналаприла. У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек одновременное применение НПВП и ингибиторов АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Эти изменения обычно обратимы.

Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли и/или применение калийсберегающих диуретиков, а также гепарина может приводить к значительному повышению концентрации ионов калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек и/или сахарным диабетом. При необходимости одновременного с эналаприлом применения перечисленных выше препаратов следует проводить регулярный контроль концентрации ионов калия в сыворотке крови.

При одновременном применении препарата Берлиприл® 20 и *тиазидных диуретиков*, гипокалиемия, вызванная приемом последних, как правило, уменьшается под действием эналаприла.

Предшествующая терапия *высокими дозами диуретиков* может привести к гиповолемии и риску развития гипотензии, во время начала терапии эналаприлом. Чрезмерное гипотензивное действие эналаприла может быть уменьшено либо с помощью отмены диуретика, либо за счет увеличения ОЦК или употребления поваренной соли, а также при условии начала лечения эналаприлом с низкой дозы. Одновременное применение

*диуретиков тиазидового ряда* и ингибиторов АПФ может привести к гиповолемии и, таким образом, повысить риск развития артериальной гипотензии.

Одновременное применение препарата Берлиприл® 20 и *препаратов лития* не рекомендуется из-за риска развития литиевой интоксикации. При необходимости использования данной комбинации необходим тщательный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Одновременное применение с *жаропонижающими и болеутоляющими средствами* может уменьшить эффективность препарата.

Эналаприл ослабляет действие препаратов, содержащих *теофиллин*.

Гипотензивное действие эналаприла усиливают диуретики, а также гипотензивные препараты других групп, в том числе *бета-адреноблокаторы, метилдопа, нитроглицерин и другие нитраты, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидралазин, празозин, а также некоторые препараты для анестезии, этанол, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства*.

Ингибиторы АПФ могут усиливать гематотоксичность *иммунодепрессантов, аллопуринола, цитостатиков*.

*Препараты, вызывающие угнетение костномозгового кроветворения*, повышают риск развития нейтропении и агранулоцитоза.

Ингибиторы АПФ повышают биодоступность *дигоксина*, увеличивая его концентрацию в крови. В связи с этим при одновременном назначении ингибиторов АПФ и *сердечных гликозидов* дозу последних следует несколько уменьшать во избежание развития нежелательных эффектов или эффекта относительной передозировки.

*Нейролептики* могут усиливать гипотензивный эффект эналаприла.

*Симпатомиметики* могут ослаблять гипотензивное действие эналаприла.

Одновременное применение *антацидов, адсорбентов* может привести к снижению биодоступности ингибиторов АПФ почти на 50%, а также к замедлению и ослаблению их гипотензивного действия, поэтому следует соблюдать интервал между приемами препаратов, как минимум, в 2 часа.

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах менее 300 мг/сут.), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и *гипогликемических средств (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)* может дополнительно способствовать снижению концентрации глюкозы крови, приводя к развитию гипогликемии. Этот феномен наиболее часто отмечается в течение

первых недель одновременного применения вышеуказанных препаратов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы крови, особенно тщательный – в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

### Особые указания

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов со сниженным ОЦК (в том числе, при одновременном применении с диуретиками, в условиях ограничения потребления поваренной соли, при гемодиализе, диарее, рвоте), у которых внезапное и выраженное снижение АД может развиваться в ответ на применение ингибитора АПФ. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью легкой степени, с хронической почечной недостаточностью или без нее, симптоматическая артериальная гипотензия обычно не наблюдается. Развитие артериальной гипотензии наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью хронической сердечной недостаточности вследствие применения высоких доз диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. У этих пациентов лечение следует начинать под наблюдением врача вплоть до оптимальной коррекции дозы препарата Берлиприл® 20 и/или диуретика. Аналогичная тактика может применяться к пациентам с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное падение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или мозговому инсульту.

В случае развития выраженной артериальной гипотензии, пациент должен быть уложен в горизонтальное положение и, при необходимости, должна быть начата внутривенная инфузия физиологического раствора.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения эналаприлом после стабилизации АД. В случае повторного выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат. Перед началом и во время лечения ингибиторами АПФ необходим динамический контроль АД, некоторых биохимических и электролитных показателей крови (концентрации гемоглобина, ионов калия, ионов натрия, креатинина, мочевины, «печеночных» ферментов в сыворотке крови), а также мочи на наличие белка.

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с гипертрофией левого желудочка и клапанной обструкцией и воздерживаться от их применения в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

В случаях нарушения функции почек (клиренс креатинина  $< 80$  мл/мин) необходим тщательный мониторинг концентрации калия и креатинина сыворотки крови.

У пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость снижения дозы и/или частоты приема препарата. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки наблюдалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Изменения были обычно обратимы и возвращались к норме после прекращения лечения.

У некоторых пациентов, у которых не обнаруживалось заболеваний почек до начала лечения, наблюдалось незначительное и преходящее увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, когда эналаприл применялся одновременно с диуретиками. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмены эналаприла и/или диуретика.

Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, находящихся на терапии ингибиторами АПФ. На снижение функции почек могут указывать только умеренные изменения концентрации креатинина сыворотки крови. У этих пациентов лечение следует начинать с малых доз под тщательным врачебным наблюдением, точным постепенным подбором индивидуальной дозы и контролем концентрации креатинина в сыворотке крови.

Опыт применения препарата Берлиприл® 20 у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому лечение таких пациентов данным препаратом не рекомендуется.

Применение препарата Берлиприл® 20 у больных с печеночной недостаточностью обычно не требует коррекции дозы. Редко прием ингибиторов АПФ ассоциируется с синдромом, начинающимся с развития холестатической желтухи вплоть до развития фульминантного некроза печени. При появлении симптомов желтухи или повышении активности ферментов печени у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить терапию препаратом и провести соответствующее обследование.

Имеются сообщения о развитии угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ при проведении процедуры десенсибилизации ядом перепончатокрылых (геминоптера). Подобных реакций можно избежать, если до начала десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом.

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия могут развиваться на фоне терапии



ингибиторами АПФ. При нормальной функции почек и отсутствии других осложнений нейтропения возникает редко.

Ингибиторы АПФ назначаются только в экстренных случаях при наличии у пациента системных заболеваний соединительной ткани, во время проведения иммуносупрессивной терапии, в случаях одновременного применения аллопуринола или прокаинамида, а также при сочетании всех перечисленных факторов, особенно на фоне имеющейся почечной недостаточности. У некоторых из этих пациентов наблюдалось развитие тяжелых инфекций, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. Если эналаприл все-таки применяется у таких пациентов, рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов в формуле крови, а пациенты должны быть соответственно проинструктированы, чтобы незамедлительно сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Сообщается о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибиторами АПФ должен учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Зарегистрированы сообщения об ангионевротическом отеке (отек Квинке) лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, в том числе Берлиприл® 20, в разные периоды лечения. В таких случаях лечение препаратом Берлиприл® 20 следует немедленно прекратить, должно осуществляться надлежащее врачебное наблюдение до полного исчезновения соответствующих симптомов. Даже в тех случаях, когда возникает только затруднение глотания без затруднения дыхания, пациенты должны длительное время находиться под медицинским наблюдением, поскольку терапия антигистаминными препаратами и кортикостероидами может оказаться недостаточной. Ангионевротический отек гортани или языка может быть фатальным. Отек языка, голосовой щели или гортани могут привести к обструкции дыхательных путей, соответствующая терапия, включающая подкожное введение 0,1% раствора адреналина (0,3-0,5 мл) и/или меры для обеспечения проводимости дыхательных путей, должна быть проведена в самые короткие сроки.

У пациентов негроидной расы частота развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ выше, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл, по-видимому, менее эффективен в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у других, возможно, из-за высокой распространенности низкого уровня ренина в данной популяции пациентов с артериальной гипертензией.

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. алкоголь усиливает гипотензивное действие препарата.

У пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству или общей анестезии с применением препаратов, снижающих АД, эналаприл может блокировать повышение образования ангиотензина II под влиянием компенсаторного выброса ренина. Если предполагается, что артериальная гипотензия развивается по этому механизму, она может быть скорректирована увеличением ОЦК.

Перед хирургическими вмешательствами (включая стоматологические процедуры) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении препарата Берлиприл® 20.

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (LDL) с сульфатом декстрана наблюдались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Если применяется LDL-аферез, ингибиторы АПФ следует временно заменить лекарственными средствами для лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности из других групп.

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например, AN69®) на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется либо использование диализных мембран другого типа, либо применение гипотензивных препаратов другой группы.

У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови в течение первого месяца лечения эналаприлом.

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в т.ч. эналаприл, наблюдается повышение концентрации ионов калия в сыворотке крови. К группе риска развития гиперкалиемии относятся пациенты, страдающие почечной недостаточностью или сахарным диабетом, принимающие калийсберегающие диуретики или калийсодержащие заменители соли, другие лекарственные средства, повышающие концентрацию ионов калия в сыворотке крови (например, гепарин). Если применение перечисленных выше лекарственных средств на фоне лечения препаратом Берлиприл® 20 признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль концентрации ионов калия в сыворотке крови.

Подобно другим ингибиторам АПФ, эналаприл может быть менее эффективным в снижении АД у представителей негроидной расы по сравнению с лицами других рас, возможно, из-за низкого уровня ренина у пациентов с артериальной гипертензией в данной популяции.

Внезапное прекращение лечения эналаприлом не приводит к развитию синдрома «отмены»

(резкому подъему АД).

*Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими механизмами*

Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение вследствие резкого снижения АД, особенно после приема начальной дозы эналаприла у больных, принимающих диуретики).

#### **Форма выпуска**

Таблетки, 20 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер), изготовленную из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольги алюминиевой.

По 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Лекарственное средство хранить в месте недоступном для детей!

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Берлин - Хеми АГ

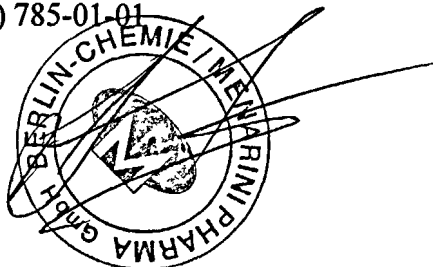
Темпельхофер Вег 83

12347, Берлин, Германия

#### **Адрес для предъявления претензий:**

123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б  
тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01

Медицинский директор



Аксенова О.Г.