НД РБ

4636 -2018

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
(информация для специалиста)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «10» 01 2019 № 22
КЛС № 13 от «20» 12 2018

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Энаренал®

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: эналаприла малеат

Краткая характеристика готовой лекарственной формы
Энаренал 5 мг: таблетки белые, продолговатые, двояковыпуклые, с делительными рисками с обеих сторон. Таблетки можно поделить пополам.
Энаренал 10 мг и 20 мг: таблетки белые, круглые, плоские, со скошенными краями.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Одна таблетка содержит
действующее вещество: 5 мг, 10 мг или 20 мг эналаприла малеата.
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал модифицированный, кроскармеллоза натрия, натрия гидрокарбонат, магния стеарат.

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки.

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ.
Код АТХ: C09AA02

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика
Эналаприла малеат – это соль малеиновой кислоты и эналаприла, производного двух аминокислот (L-аланин и L-пролин). После всасывания эналаприл подвергается гидролизу до эналаприлата, который ингибирует АПФ, что приводит к снижению плазменной концентрации прессорного соединения ангиотензина II и, как следствие, к повышению активности ренина в плазме и снижению секреции альдостерона. Препарат также может блокировать распад брадикинина – мощного вазодепрессорного (сосудорасширяющего) пептида.
Не смотря на то, что механизм, посредством которого эналаприл оказывает гипотензивное действие, в первую очередь заключается в супрессии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет наиболее важную роль в регуляции кровяного давления, препарат оказывает гипотензивное действие также и у пациентов с низким уровнем ренина.

Прием эналаприла пациентами с гипертензией приводит к снижению артериального давления (АД) как в положении «лежа», так и «стоя», без увеличения частоты сердечных сокращений.
Симптоматическая постуральная гипотензия встречается редко. У некоторых пациентов достижение оптимального уровня снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Резкая отмена эналаприла не сопровождается быстрым повышением АД.
Эффективное подавление активности АПФ обычно развивается в течение 2-4 часов после приема внутрь индивидуальной дозы эналаприла. Начало антигипертензивной активности обычно наблюдается в течение часа, максимальное снижение АД достигается в течение 4-6 часов после приема. Продолжительность действия зависит от дозы – в рекомендуемых количествах антигипертензивные и гемодинамические эффекты препарата сохраняются, по меньшей мере, в течение 24 часов.
В исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось уменьшением периферического сопротивления в артериях с увеличением сердечного выброса и малыми изменениями частоты сердечных сокращений или без таковых. После введения эналаприла происходило увеличение почечного кровотока; скорость клубочковой фильтрации не менялась; признаков задержки натрия или воды не наблюдалось. Однако у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией отмечалось увеличение данного показателя. В краткосрочных клинических исследованиях пациентов с заболеваниями почек с сахарным диабетом или без такового после приема эналаприла наблюдалось снижение альбуминурии и уменьшение экскреции с мочой IgG и общего белка.
При совместном применении с диуретиками тиазидного типа гипотензивный эффект является аддитивным. При этом эналаприл может уменьшить или предотвратить развитие гипокалиемии, вызванной приемом тиазидов. У пациентов с сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратами наперстянки и диуретиками эналаприл снижает периферическое сопротивление и кровяное давление. Сердечный выброс увеличивается, в то время как частота сердечных сокращений (как правило, повышенная у больных с сердечной недостаточностью) уменьшается; давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) понижается.
Терапия эналаприлом нормализует состояние при сердечной недостаточности и улучшает переносимость физических нагрузок. Эти эффекты сохраняются на протяжении всей терапии. У пациентов с легкой или умеренной сердечной недостаточностью препарат замедляет прогрессирование дилатации сердца и сердечной недостаточности (снижение конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка и улучшение фракции изгнания (выброса)).

У пациентов с мягкой до умеренной формой сердечной недостаточности эналаприл задерживал возникновение гипертрофии сердца и сердечной недостаточности, о чем свидетельствует уменьшение конечного диастолического и систолического объема левого желудочка и улучшение фракции выброса.
В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (SOLVD Prevention trial) оценке была подвержена популяция с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (LVEF<35%). 4228 пациентов были распределены в группы, получающие плацебо (n=2117) или эналаприл (n=2111). В группе плацебо сердечная недостаточность или смерть имели место для 818 (38,6%) больных, по сравнению с 630 (29,8%) в группе эналаприла (снижение риска 29%, 95% CI: 21-36%, p<0,001). 518 (24,5%) пациентов в группе плацебо и 434 (20,6%) в группе эналаприла умерли или были госпитализированы в связи с возникновением или

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ухудшения симптомов сердечной недостаточности (снижение риска на 20%, 95% CI: 9-30%, p<0,001).

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (под акронимом SOLVD) оценке была подвержена популяция с застойной сердечной недостаточностью, возникшей в результате систолической дисфункции (фракция выброса <35%). 2569 пациентов, которых лечили традиционным способом по поводу сердечной недостаточности, были случайно распределены в группы, получающие плацебо (n=1284) или эналаприл (n=1285). В группе, получавшей плацебо, имело место 510 летальных исходов (39,7%) по сравнению с 452 (35,2%) в группе, получавшей эналаприл (снижение риска 16%, 95% CI: 5-26%, p=0,0036). В группе, получавшей плацебо, имел место 461 случай летального исхода по сердечно-сосудистых причинах, по сравнению с 399 в группе, получавшей эналаприл (снижение риска 18%, 95% CI: 6-28%, p<0,002), в основном за счет уменьшения числа смертей, вызванных прогрессирующей сердечной недостаточностью (251 в группе плацебо по сравнению с 209 в группе эналаприла, снижение риска 22%; 95% CI: 6-35%). Кроме того, меньшее число пациентов умерли или были госпитализированы в связи с ухудшением сердечной недостаточности (736 в группе, получавшей плацебо, по сравнению с 613 в группе, получавшей эналаприл, снижение риска 26%, 95% CI: 18-34%, p<0,0001). В общем результате исследования SOLVD у пациентов с дисфункцией левого желудочка эналаприл снизил риск возникновения сердечного приступа на 23% (95% CI, 11-34%, p<0,001) и снизил риск госпитализации по причине нестабильной стенокардии на 20% (95% CI: 9-29%, p<0,001).

Сочетанное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II изучалось в двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях: ONTARGET (продолжающееся исследование влияния телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом на глобальные конечные точки) и VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при сахарном диабете в медицинских центрах Министерства по делам ветеранов).

ONTARGET – это исследование, проведенное с участием пациентов, у которых в анамнезе есть сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа, причем эти заболевания сопровождались поражением органов-мишеней. VA NEPHRON-D – это исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.
В данных исследованиях не был продемонстрирован статистически значимый благоприятный эффект на исход заболеваний почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, однако наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.
Следовательно, пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.
ALTITUDE (Исследование алискирена при диабете 2 типа с оценкой кардиоренальных конечных точек) – это исследование, разработанное для проверки положительного влияния введения алискирена в стандартную терапию ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием или их сочетанием. Исследование было завершено досрочно из-за повышенного риска

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт в количественном выражении чаще регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотония и нарушение функции почек), чаще наблюдались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Около 60% введенной дозы эналаприла малеата всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови обычно достигается примерно через 1 час после приема внутрь. Присутствие пищи не влияет на всасывание эналаприла из желудочно-кишечного тракта.

Эналаприл подлежит гидролизу в печени до биологически активного метаболита – эналаприлата.

Максимальная концентрация активного метаболита – эналаприлата в плазме крови обычно достигается примерно через 4 часа после приема пероральной дозы.

Средний период полувыведения эналаприлата составляет 11 часов. У пациентов с нормальной функцией почек устойчивое состояние концентраций эналаприлата в плазме крови достигается через 4 дня приема препарата. Примерно 60% эналаприлата связывается с белками плазмы. В основном препарат выводится через почки. Около 60% принятой пероральной дозы препарата (эналаприла малеата) выводится с мочой (40% в виде эналаприлата и 20% в виде эналаприла).

Почечная недостаточность

Концентрация эналаприлата и эналаприла увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с мягкой до умеренной формы почечной недостаточности (КК от 40 до 60 мл/мин), значение AUC эналаприлата в устойчивом состоянии было в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек после введения 5 мг один раз в день. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤30 мл/мин.) значение AUC повышается примерно в 8 раз. После многократного введения эналаприла период полувыведения эналаприлата удлиняется, а устойчивое состояние достигается с задержкой (смотри раздел 8).

Эналаприлат может выводиться из крови методом гемодиализа. Клиренс диализа составляет 62 мл/мин.

Лактация

После приема 20 мг препарата однократно средний пиковый уровень эналаприла в грудном молоке пяти женщин был равен 1,7 мкг/л (0,54-5,9 мкг/л) через 4-6 часов после приема; средний пиковый уровень эналаприлата составил 1,7 мкг/л (1,2-2,3 мкг/л); максимумы наблюдали в разное время в течение 24-часового периода. Учитывая вышесказанное, расчетное максимальное потребление препарата ребенком, находящимся только на грудном вскармливании, составит около 0,16% от дозы матери с поправкой на вес. У женщины, которая принимала 10 мг эналаприла ежедневно в течение 11 месяцев, пиковый уровень эналаприла в грудном молоке составлял 2 мкг/л через 4 часа после приёма препарата, эналаприлата - 0,75 мкг/л через 9 часов. Общие количества эналаприла и эналаприлата, измеренные в грудном молоке за 24-часовой период, составили 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л, соответственно. Уровни эналаприлата в грудном молоке были ниже предела определения (< 0,2 мкг/л) через 4 часа после приема однократной дозы эналаприла 5 мг у одной женщины и 10 мг - у двух; уровни эналаприла определены не были.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями.
- Профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤35%).

(Смотри раздел 6)

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Пища не влияет на всасывание эналаприла.
Дозу лекарственного средства следует подбирать индивидуально в зависимости от потребностей пациента (см. раздел 12) и от динамики уровня артериального давления.

Артериальная гипертензия
В зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента (смотри ниже) начальная доза лекарственного средства составляет от 5 до максимально 20 мг. Лекарственное средство принимают один раз в сутки. При легкой форме артериальной гипертензии рекомендуемая начальная доза составляет от 5 до 10 мг. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с реноваскулярной артериальной гипертензией, с недостатком солей и (или) жидкостей, декомпенсированной сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией тяжелой степени) после приема начальной дозы возможно падение артериального давления. У таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг или меньше, а лечение следует начинать под врачебным наблюдением.

Применение высоких доз диуретиков до начала лечения эналаприлом может привести к дефициту жидкости в организме и риску развития артериальной гипотензии. У таких пациентов лечение рекомендуется начинать с дозы 5 мг или меньше. По возможности, применение диуретика следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения Энареналом. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Обычно поддерживающая доза препарата составляет 20 мг в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка
Для лечения клинически выраженной сердечной недостаточности Энаренал применяют в комбинации с диуретиками, а также, при необходимости, с гликозидами наперстянки или β-адреноблокаторами.
Начальная доза препарата Энаренал у пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг; ее следует принимать под тщательным контролем врача, чтобы установить влияние на артериальное давление в начале лечения. Если в начале лечения сердечной недостаточности препаратом Энаренал симптоматическая гипотензия отсутствует или проведено ее эффективное лечение, дозу эналаприла необходимо постепенно повысить до обычной поддерживающей дозы 20 мг, которую принимают однократно или в два приема, в зависимости от переносимости лекарственного средства пациентом.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рекомендуется модифицировать дозы не ранее чем за период 2-х до 4-х недель. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки, в 2 приема.

Неделя	Доза (мг/сутки)
Неделя 1	**1-3 день:** 2,5 мг / сутки* в единичной дозе **4-7 день:** 5 мг / сутки двумя раздельными дозами
Неделя 2	10 мг / сутки в единичной дозе либо двумя раздельными дозами
Неделя 3 и 4	20 мг / сутки в единичной дозе либо двумя раздельными дозами

*Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек или принимающих диуретики (см. раздел 12).

Артериальное давление и функцию почек следует контролировать как до начала лечения, так и в ходе терапии препаратом Энаренал, поскольку имеются сообщения о случаях артериальной гипертензии и (реже) о последующем развитии почечной недостаточности (см. раздел 12). По возможности, до начала лечения препаратом Энаренал, следует снизить дозу принимаемых диуретических препаратов. Наличие артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата Энаренал не означает, что гипотензия может развиться снова в течение длительной терапии, и не исключает дальнейшего применения препарата. В этом случае также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек.

Дозирование у пациентов с почечной недостаточностью
Обычно требуется удлинение интервалов между приемами доз препарата и (или) снижение дозы.

Клиренс креатинина (КК) мл/мин	Начальная доза (мг/сутки)
30<КК<80 мл/мин	5-10 мг
10 <КК≤ 30 мл/мин	2,5 мг
КК≤10 мл/мин	2,5 мг во время диализа *

* см. раздел 12
Эналаприл выводится во время диализа. Дозу препарата в период между процедурами диализа следует подобрать в зависимости от значений артериального давления.

Применение у пациентов пожилого возраста
Дозу следует подбирать в зависимости от функционального состояния почек пациента (см. раздел 12).

Дети и подростки
Имеется ограниченный опыт проведения клинических исследований применения эналаприла у детей с артериальной гипертензией (см. раздел 12).

Для детей, которые могут проглотить таблетки, дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от состояния пациента и показателей артериального давления. Рекомендуемая начальная доза для детей с массой тела от 20 кг до <50 кг составляет 2,5 мг, а для пациентов с массой тела ≥50 кг - 5 мг. Энаренал применяют один раз в сутки. В зависимости от потребностей, можно увеличить применяемую дозу максимально до 20 мг в сутки для пациентов с массой тела от 20 кг до <50 кг и до 40 мг для пациентов с массой тела ≥50 кг (см. раздел 12).

ОДОБРЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Не рекомендуется применять эналаприл у новорожденных, а также детей и подростков со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2 в связи с отсутствием соответствующих данных.

9. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Следующие побочные действия наблюдались при применении эналаприла с ниже представленной частотой: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании доступных данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
Нечасто: анемия (в том числе апластическая и гемолитическая анемия).
Редко: нейтропения, снижение концентрации гемоглобина, снижение значения гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, депрессия костного мозга, панцитопения, общее увеличение лимфатических узлов, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы:
Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:
Нечасто: гипогликемия (см. раздел 12).

Нарушения со стороны нервной системы:
Часто: головная боль, депрессия.
Нечасто: дезориентация, сонливость, бессонница, нервозность, парестезия, периферические головокружения.
Редко: патологические сновидения, нарушение сна.

Нарушения со стороны органа зрения:
Очень часто: нечеткое зрение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:
Очень часто: центральные головокружения.
Часто: гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), обморок, боль в грудной клетке, нарушения сердечного ритма, стенокардия, тахикардия.
Нечасто: ортостатическая гипотензия, пальпитация сердца, инфаркт миокарда или цереброваскулярный инсульт, возможно вторичный, вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 12).
Редко: симптом Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
Очень часто: кашель.
Часто: одышка.
Нечасто: выделения из носа, боль в горле и охриплость, бронхоспазм или астма.
Редко: инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Очень часто: тошнота.
Часто: диарея, боль в животе, нарушение вкуса.
Нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, расстройство желудка, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, пептическая язва.
Редко: стоматит/язвы (афты) ротовой полости, глоссит.
Очень редко: ангионевротический отек желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:
Редко: печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), гепатит, включая цирроз, холестаз (включая желтуху).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
Часто: сыпь, повышенная чувствительность/ангионевротический отек: наблюдался ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и (или) гортани (см. раздел 12).
Нечасто: повышенная потливость, зуд, крапивница, выпадение волос.
Редко: полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Описан также синдром, который может включать некоторые или все последующие симптомы: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный титр антинуклеарных антител, повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Могут возникать сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические изменения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
Нечасто: нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия.
Редко: олигурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:
Нечасто: импотенция
Редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:
Очень часто: слабость.
Часто: ощущение усталости.
Нечасто: мышечные судороги, покраснение лица, шум в ушах, плохое самочувствие, лихорадка.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:
Часто: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в плазме.
Нечасто: увеличение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия.
Редко: повышение уровня ферментов печени, билирубина в плазме крови.

* Частота развития в клинических исследованиях в группе плацебо и в группе, получающей действующее вещество, была сопоставимой.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь 8

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, какому-либо вспомогательному веществу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек, связанный с терапией ингибитором АПФ в анамнезе.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместр беременности (см. раздел 12).
- Сочетанное применение Энаренала с алискирен-содержащими препаратами противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) (см. разделы 6 и 13).

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Существуют ограниченные данные о передозировке у людей.
В зависимости от степени передозировки могут возникнуть следующие симптомы: тяжелая форма артериальной гипотонии примерно через шесть часов после приема таблеток, с сопутствующим блокированием системы ренин-ангиотензин и состоянием ступора. Другими симптомами могут быть: циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сильное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.
После приема эналаприла в дозах 300 мг и 440 мг, концентрация эналаприлата в плазме крови составляла соответственно в 100 и 200 раз больше, чем после приема терапевтических доз.
Если возникнет симптоматическая артериальная гипотензия, пациента следует уложить в горизонтальное положение с приподнятыми ногами, ввести внутривенно физиологический раствор натрия хлорида. Следует рассмотреть возможность введения ангиотензина II в форме внутривенного вливания и (или) внутривенного введения катехоламинов. Если препарат был принят недавно, следует провести мероприятия по выведению эналаприла малеата (например, вызвать рвоту, провести промывание желудка, ввести абсорбенты и сульфат натрия).
Эналаприлат может выводиться из системы кровообращения с помощью гемодиализа (см. также раздел 12).
При развитии брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии, показана установка искусственного водителя ритма. Необходимо контролировать жизненные параметры, часто проверять концентрацию креатинина и электролитов в плазме крови.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Симптоматическая артериальная гипотензия
Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих Энаренал, риск появления симптоматической гипотензии возрастает в случае уменьшения объема жидкости, например, вследствие терапии диуретиками, диеты с ограничением употребления пищевой соли, диализотерапии, диареи или рвоты (см. разделы 9 и 13).
Симптоматическая гипотензия наблюдалась также у пациентов с сердечной недостаточностью, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Ее развитие наиболее вероятно у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, принимающих высокие дозы петлевых диуретиков, на фоне гипонатриемии или нарушения функции почек. Таким пациентам следует начинать лечение под наблюдением врача при соблюдении тщательного контроля при модификации дозы эналаприла и (или) диуретика. При возможности

СОГЛАСОВАНО
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

применение диуретического препарата рекомендуется временно прекратить. Приведенные выше рекомендации можно также применить по отношению к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых избыточное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития гипотензии пациента следует уложить в горизонтальном положении с приподнятыми ногами и при необходимости ввести внутривенно физиологический раствор. Временная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии после нормализации артериального давления путем увеличения объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или низким артериальным давлением во время терапии препаратом Энаренал может наступить избыточное снижение артериального давления. Этот эффект является ожидаемым и обычно не является противопоказанием для продолжения лечения. Если появятся симптомы артериальной гипотензии, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретического препарата и (или) препарата Энаренал.

Стеноз устья аорты или митрального клапана сердца/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других вазодилататоров, следует соблюдать осторожность при применении эналаприла у пациентов со стенозом устья аорты или иной обструкцией выходного тракта левого желудочка. Следует избегать применения эналаприла в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушение функции почек

В случае нарушения функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 8), а далее – в зависимости от ответа пациента на препарат. Для таких пациентов необходим рутинный контроль концентрации калия и креатинина в сыворотке крови.

Имеются сообщения о развитии почечной недостаточности на фоне применения эналаприла, особенно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеванием почек в анамнезе, включая стеноз почечной артерии. При своевременном выявлении и соответствующем лечении почечная недостаточность, вызванная применением эналаприла, обычно имеет обратимый характер.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, без ранее выявленного заболевания почек, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в крови при применении эналаприла совместно с сопутствующей терапией диуретиком. Может потребоваться снижение дозы препарата Энаренал и (или) прекращение приема диуретика. Такая ситуация указывает на повышенную вероятность существования стеноза почечной артерии (см. раздел 12 – *Реноваскулярная гипертензия*).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной функционирующей почки, принимающих ингибиторы АПФ, существует повышенный риск развития артериальной гипотензии или почечной недостаточности.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ
4636 -2018

Нарушения функции почек могут выражаться только незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови. Лечение таких пациентов следует начинать под тщательным наблюдением врача с очень низких доз, с очень осторожным повышением дозы и проводить мониторинг функции почек.

Трансплантация почки
Отсутствует опыт по применению эналаприла у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почки, поэтому таким больным не рекомендуется назначать эналаприл.

Печеночная недостаточность
Во время лечения ингибиторами АПФ в редких случаях может возникнуть синдром, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до молниеносного некроза печени и (иногда) приводит к летальному исходу. Механизм этого синдрома неизвестен. У пациентов, у которых на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается желтуха или выраженное повышение уровня ферментов печени, применение ингибиторов АПФ следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Нейтропения/агранулоцитоз
У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропении или агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Эналаприл следует с особой осторожностью применять у пациентов с коллагенозами, одновременно получающих терапию антидепрессантами, аллопуринол или прокаинамид, или при комбинации этих факторов, особенно если ранее имелось нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, иногда не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. При применении эналаприла у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови и предупреждать пациента о необходимости информировать врача о появлении любых симптомов инфекции.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек
Наблюдались случаи развития ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и (или) гортани у пациентов на фоне лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл. Ангионевротический отек может развиться в любой момент лечения. В случае появления вышеприведенных симптомов следует безотлагательно прекратить применение эналаприла и проводить соответствующее наблюдение за пациентом до полного исчезновения симптомов.
Даже если отмечается только отек языка, без сопутствующего нарушения дыхания, может понадобиться более длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Очень редко описывались летальные случаи, вызванные ангионевротическим отеком гортани или языка. У пациентов с отеком языка, голосовой щели или гортани более часто наблюдается обструкция дыхательных путей, особенно если они ранее перенесли хирургическое вмешательство на дыхательных путях. При отеке языка, голосовой щели или гортани, который может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующее лечение, заключающееся, в частности, в

подкожном введении раствора адреналина 1:1000 (0,3 мл до 0,5 мл) и (или) обеспечении проходимости дыхательных путей.

Ангионевротический отек на фоне приема ингибиторов АПФ чаще встречается у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас.
Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ (см. также раздел 10).

Пациенты принимающие одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы MPM (ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих), например темсиролимус, сиролимус, эверолимус, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротиеского отека.

Анафилактоидные реакции при десенсибилизации к яду перепончатокрылых насекомых
У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении десенсибилизации к яду перепончатокрылых насекомых (например, яд пчел и ос) в редких случаях развивались псевдоанафилактические реакции, представлявшие угрозу для жизни. Их развития можно избежать, временно прервав курс лечения ингибитором АПФ перед каждым случаем десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции во время афереза ЛПНП
У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время процедуры афереза ЛПНП (липопротеин низкой плотности) с применением сульфата декстрана в редких случаях развивались псевдоанафилактические реакции, представлявшие угрозу для жизни. Их развития можно избежать, временно прервав курс лечения ингибитором АПФ, перед каждым аферезом.

Пациенты, которые проходят процедуры гемодиализа
У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69) и принимающих одновременно ингибиторы АПФ, развивались псевдоанафилактические реакции. Для таких пациентов необходимо рассмотреть возможность применения других типов диализных мембран или антигипертензивных лекарственных средств другой группы.

Гипогликемия
Следует проинформировать пациентов с сахарным диабетом, которые применяют пероральные гипогликемические препараты или инсулин и начинают принимать ингибитор АПФ, о необходимости тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно на протяжении первого месяца комбинированного лечения (см. раздел 13).

Кашель
На фоне терапии ингибитором АПФ может развиться упорный, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены лечения. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Хирургические операции/анестезия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

У пациентов, которые подвергаются хирургическим операциям или анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, эналаприл тормозит образование ангиотензина II в ответ на компенсаторный выброс ренина. Артериальную гипотензию, вызванную таким механизмом, можно скорректировать посредством увеличения объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия
У некоторых пациентов на фоне лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, наблюдается повышение уровня калия в сыворотке крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся: почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, особенно дегидратация, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, метаболический ацидоз, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или заменителей соли с калием, а также прием других лекарственных средств, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови (например, гепарин).
Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови.
Гиперкалиемия может вызвать развитие серьезной, иногда фатальной сердечной аритмии.
Следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови, если необходимо одновременное применение эналаприла и какого-либо из вышеупомянутых продуктов (см. раздел 13).

Литий
Совместное применение солей лития и эналаприла не рекомендуется (см. раздел 13).

Лактоза
Энаренал содержит лактозы моногидрат. Его не следует применять у пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Дети и подростки
Имеется ограниченный опыт анализа эффективности и безопасности применения у детей с артериальной гипертензией в возрасте старше 6 лет, но нет никакого опыта применения препарата при других показаниях. Доступны ограниченные данные, касающиеся фармакокинетики у детей в возрасте старше 2 месяцев (см. также раздел 8). Не рекомендуется применять препарат Энаренал у детей при иных, чем артериальная гипертензия, показаниях.

В связи с отсутствием соответствующих данных не рекомендуется применять препарат Энаренал у новорожденных, а также детей и подростков с показателем клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2 (см. раздел 8).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Беременность и лактация
Лечение ингибиторами АПФ не следует начинать во время беременности. У пациенток, планирующих беременность, следует перейти на альтернативное антигипертензивное лечение с установленным профилем безопасности применения во время беременности, разве что дальнейшее лечение ингибиторами АПФ считается необходимым. В случае

подтверждения беременности лечение ингибиторами АПФ следует прекратить и назначить альтернативное лечение, если это необходимо (см. разделы 10 и 12).

Не рекомендуется применять эналаприл в период грудного вскармливания (см. раздел 12).

Этнические особенности
Подобно другим ингибиторам АПФ, эналаприл значительно менее эффективен в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас, вероятно, про причине большой распространенности состояний, характеризующихся низким уровнем ренина плазмы крови, в популяции пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)
Существуют свидетельства того, что сочетанное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС, возникающая при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, не рекомендуется (см. разделы 6 и 13).
Если терапия в виде двойной блокады представляется совершенно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии постоянного и тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления.
Пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Применение во время беременности и в период кормления грудью
Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 12) и противопоказано в период второго и третьего триместра (см. разделы 10 и 12).

Эпидемиологические данные, касающиеся риска тератогенности после введения ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не были убедительными, тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. У пациенток, планирующих беременность следует применять альтернативное антигипертензивное лечение с подтвержденным профилем безопасности применения при беременности, разве что дальнейшее лечение ингибиторами АПФ является необходимым.
В случае подтверждения беременности лечение ингибиторами АПФ следует безотлагательно прекратить и, при необходимости, начать альтернативное лечение.
Экспозиция ингибиторами АПФ во втором и третьем триместре беременности может увеличить риск фетотоксичности (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, задержка окостенения костей черепа) и токсического действия на новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). 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 почек.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В случае экспозиции ингибиторами АПФ, начиная со второго триместра беременности рекомендуются контрольные ультразвуковые исследования функции почек и развития костей черепа. За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно наблюдать на предмет развития артериальной гипотензии (см. разделы 10 и 12).

Лактация
Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации препарата в грудном молоке (см. раздел 6). Хотя такие концентрации и считают клинически незначимыми, не рекомендуется применение эналаприла во время грудного вскармливания недоношенных детей и новорожденных в первые несколько недель после рождения, ввиду возможного нежелательного влияния на сердечно-сосудистую систему и почки, а также недостаточного клинического опыта. Для более старших грудных детей применение эналаприла в период кормления грудью может рассматриваться в случае, если лечение необходимо для матери, при условии что за ребенком будет проводиться тщательное наблюдение в связи с возможным развитием нежелательных явлений.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы
В ходе управления транспортными средствами или обслуживания механизмов следует принять во внимание возможность спорадического возникновения головокружения и усталости.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Калийсберегающие диуретики или препараты калия
Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, вызванную приемом диуретиков. Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препараты калия или заменители соли с калием, могут привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если вследствие гипокалиемии одновременный прием этих препаратов и эналаприла является абсолютно необходимым, их следует применять с особой осторожностью и регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел 12).

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)
Предшествующее применение диуретиков в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска развития артериальной гипотензии в начале лечения эналаприлом. (см. раздел 12). Гипотензивный эффект можно снизить путем прекращения приема диуретиков, увеличения объема жидкостей и потребления соли или начать терапию с низкой дозы эналаприла.

Другие антигипертензивные лекарственные средства
Одновременное применение этих продуктов может увеличить гипотензивный эффект эналаприла. Совместный прием с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снижать артериальное давление.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Литий
При совместном применении ингибиторов АПФ и лития отмечалось обратимое повышение уровня лития в сыворотке крови и усиление его токсического действия.

Одновременный прием тиазидных диуретиков может дополнительно повышать уровень лития, а тем самым токсическое действие лития, применяемого с ингибиторами АПФ. Не рекомендуется применять эналаприл с препаратами лития. Но если такая комбинация лекарственных средств необходима для пациента, следует регулярно контролировать уровень лития в сыворотке крови (см. раздел 12).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/опиоиды
Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел 12).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), способны снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Таким образом, применение нестероидных противовоспалительных средств, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), способно уменьшить антигипертензивный эффект антагонистов ангиотензиновых рецепторов типа II или ингибиторов АПФ.
Совместное применение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с блокаторами ангиотензиновых рецепторов типа II или ингибиторов АПФ обладает аддитивным эффектом в отношении увеличения уровня калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер. В редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности, в особенности у больных с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов с гиповолемией, включая получающих диуретики пациентов). Таким образом, эту комбинацию следует применять с осторожностью у больных с нарушением функции почек. Пациентам необходима адекватная гидратация, кроме того, следует рассмотреть вопрос о мониторинге функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически в дальнейшем.

Соли золота
У пациентов, одновременно получающих инъекции солей золота (натрия ауротиомалат) и ингибиторы АПФ, включая эналаприл, наблюдались редкие случаи реакций, подобных реакциям на нитриты (симптомы включают: внезапное покраснение лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (МРМ)
Пациенты принимающие одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы МРМ, например темсиролимус, сиролимус, эверолимус, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротиеского отека.

Симпатомиметики
Симпатомиметики могут уменьшить выраженность гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Гипогликемические лекарственные средства
Эпидемиологические исследования указывают на то, что совместный прием ингибиторов АПФ и гипогликемических лекарственных средств (инсулина или гипогликемических препаратов для приема внутрь) может усилить гипогликемический

эффект, с риском развития гипогликемии. Появление этого симптома более вероятно в первые недели комбинированного лечения у пациентов с нарушениями функции почек (см. разделы 9 и 12).

Этанол
Этанол усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, блокаторы β-адренорецепторов
Эналаприл можно безопасно применять параллельно с ацетилсалициловой кислотой (в дозах по кардиологическим показаниям), тромболитиками и блокаторами β-адренорецепторов.

Совместная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина II или алискиреном
Результаты клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при сочетанном применении ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается более высокой частотой нежелательных явлений, таких как гипотония, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией препаратом, действующим на РААС (см. разделы 6, 10 и 12).

14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года
Не применять лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на упаковке. Срок годности означает последний день указанного месяца.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

16. УПАКОВКА

Энаренал упаковывают в блистеры из фольги Al/OPA/Al/PVC по 20 таблеток (2 блистера по 10 таблеток), которые помещают вместе с инструкцией по применению в картонную коробку.

17. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь