МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-010489/08- 141117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Нолипрел® А форте

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,25 мг + 5 мг

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

ООО «Сердикс», Россия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «____» 141117 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Международное непатентованное или группировочное наименование: Периндоприла аргинин+индапамид **Состав**: 1 таблетка содержит активных веществ периндоприла аргинина - 5 мг, что соответствует 3,395 мг периндоприла и индапамида 1,25 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 71,33 мг, магния стеарат 0,45 мг, мальтодекстрин 9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,27 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 2,7 мг. *Оболочка пленочная:* макрогол 6000 0,087 мг, премикс для пленочной оболочки белого цвета SEPIFILM 37781 RBC (глицерол 4,5 %, гипромеллоза 74,8 %, макрогол 6000 1,8 %, магния стеарат 4,5 %, титана диоксид (Е 171) 14,4 %) 2,913 мг.	**Международное непатентованное или группировочное наименование: Индапамид + Периндоприл** **Состав**: 1 таблетка содержит **действующих** веществ периндоприла аргинина - 5 мг, что соответствует 3,395 мг периндоприла и индапамида 1,25 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 71,33 мг, магния стеарат 0,45 мг, мальтодекстрин 9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,27 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 2,7 мг. *Оболочка пленочная:* макрогол 6000 0,087 мг, премикс для пленочной оболочки белого цвета SEPIFILM 37781 RBC (глицерол 4,5 %, гипромеллоза 74,8 %, макрогол 6000 1,8 %, магния стеарат 4,5 %, титана диоксид (Е 171) 14,4 %) 2,913 мг.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** Нолипрел® А форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов. ***Механизм действия*** ***Нолипрел® А форте*** Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. ***Периндоприл*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл: - снижает секрецию альдостерона; - по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови; - при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием ре-	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** **Лекарственный препарат** Нолипрел® А форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства **лекарственного** препарата Нолипрел® А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов. ***Механизм действия*** ***Нолипрел® А форте*** Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. ***Периндоприл*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл: - снижает секрецию альдостерона; - по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови; - при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой

Старая редакция	Новая редакция
флекторной тахикардии. Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку. При изучении показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено: - снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца; - снижение ОПСС; - увеличение сердечного выброса; - усиление мышечного периферического кровотока. ***Индапамид*** Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление (АД). ***Антигипертензивное действие*** ***Нолипрел® А форте*** Нолипрел® А форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».	ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии. Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку. При изучении показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено: - снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца; - снижение ОПСС; - увеличение сердечного выброса; - усиление мышечного периферического кровотока. ***Индапамид*** Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление (АД). ***Антигипертензивное действие*** ***Нолипрел® А форте*** **Лекарственный препарат** Нолипрел® А форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилак-

Старая редакция	Новая редакция
Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов). Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг. Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндо-	сией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены». **Лекарственный препарат** Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (**ГЛЖ**), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов). Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на **ГЛЖ** в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и **ГЛЖ**, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг. Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин

Старая редакция	Новая редакция
прила/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %). У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приёма внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА- редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %). После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства).	(HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %). У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приёма внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА- редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %). После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (**лекарственный препарат** Диабетон® МВ с возможностью увеличения до-

Старая редакция	Новая редакция
В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений. Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %. Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК. ***Периндоприл*** Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ. Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов, как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови. Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также	зы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства). В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений. Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %. Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК. ***Периндоприл*** Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ. Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов, как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови. Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензив-

Старая редакция	Новая редакция
приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.	ного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.
Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)	**Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**
Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).	Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с **антагонистами рецепторов ангиотензина II** (АРА II).
Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.	Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.
Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или сердечно-сосудистых событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.	Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или сердечно-сосудистых событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.
Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.	Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.
Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабе-	

Старая редакция	Новая редакция
тической нефропатией. Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо. ***Индапамид*** Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНВ, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом). **Фармакокинетика**	**Поэтому противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.** Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо. ***Индапамид*** Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. Индапамид уменьшает **ГЛЖ**, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНВ, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с со-

Старая редакция	Новая редакция
Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов. ***Периндоприл*** При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65-70 %. Приблизительно 20 % общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения). Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Связь с белками плазмы крови меньше 30 % и зависит от концентрации периндоприла в крови. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого «эффективный» период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 25 часов. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом, равновесное состояние достигается через 4 суток. Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3-5 часов. Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью. Диализный клиренс периндоприлата составляет	путствующим сахарным диабетом). **Фармакокинетика** Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов. ***Периндоприл*** При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65-70 %. Приблизительно 20 % общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения). Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Связь с белками плазмы крови меньше 30 % и зависит от концентрации периндоприла в крови. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого «эффективный» период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 25 часов. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом, равновесное состояние достигается через 4 суток. Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3-5 часов. Выведение периндоприлата замедлено в пожи-

Старая редакция	Новая редакция
70 мл/мин. Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется. Периндоприл проникает через плаценту. ***Индапамид*** Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь. Связь с белками плазмы крови – 79 %. $T_{1/2}$ составляет 14-24 часа (в среднем 19 часов). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов. Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.	лом возрасте, а также у **пациентов** с сердечной и почечной недостаточностью. Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Фармакокинетика периндоприла изменена у **пациентов** с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется. Периндоприл проникает через плаценту. ***Индапамид*** Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь. Связь с белками плазмы крови – 79 %. $T_{1/2}$ составляет 14-24 часа (в среднем 19 часов). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов. Фармакокинетика препарата не изменяется у **пациентов** с почечной недостаточностью.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата, ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** ***Периндоприл*** - Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ; - **Ангионевротический** отек **(отек Квинке) в анамнезе на фоне приема других ингибиторов АПФ** (см. «Особые указания»);

Старая редакция	Новая редакция
АПФ) (см. «Особые указания»); наследственный/ идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.), двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки, тяжелая печеночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией), одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT, одновременное применение с не антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), беременность и период кормления грудью, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу), одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Нолипрел® А не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.	- Наследственный/ идиопатический ангионевротический отек. - Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); - **Одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).** - Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»). - Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). ***Индапамид*** **- Повышенная чувствительность к индапамиду и другим сульфонамидам;** - Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.); - Тяжелая печеночная недостаточность, - Печеночная энцефалопатия; - Гипокалиемия; - Одновременное применение с не антиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать **полиморфную желудочковую**

Старая редакция	Новая редакция
	тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); - Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); - Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). ***Нолипрел® А форте*** **- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата (см. раздел «Состав»).** - Из-за отсутствия достаточного клинического опыта **лекарственный препарат** Нолипрел® А не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью. - Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) - Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); терапия препаратами лития; угнетение костномозгового	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**») Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сопутствующая терапия препаратами лития; препара-

Старая редакция	Новая редакция
кроветворения; сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ); стенокардия; цереброваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); печеночная недостаточность; гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом); лабильность АД; пожилой возраст; проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почки; анестезия; стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; атеросклероз; представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения); спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле).	тами золота, нестероидными противоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами; **препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, лекарственными препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», кроме не антиаритмических лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания»);** угнетение костномозгового кроветворения; сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ); стенокардия; цереброваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); печеночная недостаточность; гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом); лабильность АД; пожилой возраст; проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почки; анестезия; стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; атеросклероз; представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения); спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, **сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содер-**

Старая редакция	Новая редакция
	жанием калия в плазме.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Препарат противопоказан при беременности. Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата. *Беременность* **Периндоприл** Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности свидетельствуют, что приём ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя. При планировании беременности или при её наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А форте следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию разрешенную для применения при беременности. Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалие-	**Беременность и период грудного вскармливания** Препарат противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»). **Лекарственный препарат** Нолипрел® А форте противопоказан в **период грудного вскармливания.** Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата. *Беременность* **Периндоприл** Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. **В настоящий момент нет убедительных эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.** Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление

Старая редакция	Новая редакция
мия). Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек. У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). **Индапамид** Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных отмечалась гипогликемия и тромбоцитопения. *Период лактации* Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации. **Периндоприл** В настоящий момент не установлено, выделяется ли периндоприл в грудное молоко. Ввиду отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, его прием не рекомендован, предпочтительнее применять другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.	оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек. У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). **Индапамид** **Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.** **Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического действия на репродуктивную функцию.** **В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.** ***Период грудного вскармливания***

Старая редакция	Новая редакция
Индапамид Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и «ядерная желтуха».	**Лекарственный препарат** Нолипрел® А форте противопоказан в период грудного вскармливания. **Периндоприл** В настоящий момент не установлено, выделяется ли периндоприл в грудное молоко. Ввиду отсутствия информации, касающейся применения периндоприла **в период грудного вскармливания**, его прием не рекомендован, предпочтительнее применять другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей. **Индапамид** **В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его метаболитов с грудным молоком.** У новорожденного может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия. **Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.** **Индапамид близок по структуре к тиазидным диуретикам, прием которых вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.** **Индапамид противопоказан в период грудного вскармливания.** ***Фертильность*** **Общее для периндоприла и индапамида:** **Изучения репродуктивной токсичности пока-**

Старая редакция	Новая редакция
	зало отсутствие влияния на фертильность у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему «ренин- ангиотензин-альдостерон» (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приёма индапамида. Гипокалиемия (содержание калия менее 3,4 ммоль/л) развивается у 4 % пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А форте. Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным). **Со стороны кровеносной и лимфатической системы** *Очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»), апластическая анемия, гемолитическая анемия. Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. раздел «Особые указания»). **Со стороны центральной нервной системы** *Часто:* парестезия, головная боль, головокружение, астения, вертиго. *Нечасто:* нарушение сна, лабильность настроения.	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **а. Общие данные о профиле безопасности** Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приёма индапамида. Гипокалиемия (содержание калия менее 3,4 ммоль/л) развивается у 4 % пациентов на фоне применения **лекарственного** препарата Нолипрел® А форте. Наиболее частыми побочными эффектами являются: - для периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия (извращение вкуса), нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, кожная сыпь, **спазмы мышц** и астения. - для индапамида: реакции гиперчувствительности, в основном кожные, у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям, и макулопапулёзная сыпь. **б. Табличный список побочных эффектов** Частота побочных реакций, наблюдавшихся во время клинических исследований и/или при постмаркетинговом наблюдении, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Старая редакция

Очень редко: спутанность сознания.

Неуточненной частоты: обморок.

Со стороны органа зрения

Часто: нарушение зрения.

Со стороны органа слуха

Часто: шум в ушах.

Со стороны сердечно – сосудистой системы

Часто: выраженное снижение АД, в том числе, ортостатическая гипотензия (см. раздел «Особые указания»).

Очень редко: нарушения ритма сердца, в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»).

Неуточненной частоты: аритмии типа «пируэт» (возможно, с летальным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: на фоне применения ингибито́ров АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены. Одышка.

Нечасто: бронхоспазм.

Очень редко: эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея.

Новая редакция

MedDRA класс органов	Побочное действие	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Очень редко	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко
	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (в основном кожные реакции, у пациентов **с предрасположенностью** к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**»)	Нечасто*	-

Старая редакция	Новая редакция			
Очень редко: ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит, гепатит цитолитический или холестатический (см.раздел «Особые указания»). *Неуточненной частоты:* печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). **Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки.** *Часто:* кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь. *Нечасто:* ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. раздел «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура. У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания. *Очень редко:* мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. раздел «Особые указания»). **Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани** *Часто:* спазмы мышц. **Со стороны мочевыделительной системы** *Нечасто:* почечная недостаточность. *Очень редко:* острая почечная недостаточность. **Со стороны репродуктивной системы**		Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*	-
		Гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*	Неуточненной частоты
		Гиперкальциемия	-	Очень редко
		Снижение содержания **калия** и гипокалиемия, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
	Нарушения психики	Лабильность настроения	Нечасто	-
		Нарушение сна	Нечасто	-
		Спутанность сознания	Очень редко	-
	Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
		Головная боль	Часто	Редко
		Парестезия	Часто	Редко
		Дисгевзия (извращение вкуса)	Часто	-
		Сонливость	Нечасто*	-
		Обморок	Нечасто*	Неуточненной частоты
		Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациен-	Очень редко	-

Старая редакция	Новая редакция			
Нечасто: импотенция. **Общие расстройства и симптомы** *Часто:* астения. *Нечасто:* повышенное потоотделение. **Лабораторные показатели** *Редко:* гиперкальциемия. *Неуточненной частоты:* увеличение QT интервала на ЭКГ (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка), гиперкалиемия, чаще преходящая, незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности. **Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований** Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалие-		тов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)		
		Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
	Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Неуточненной частоты
		Миопия **(см. раздел «Особые указания»)**	-	Неуточненной частоты
		Нечеткость зрения	-	Неуточненной частоты
	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Часто	Редко
		Звон в ушах	Часто	-
	Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто *	-
		Тахикардия	Нечасто *	-
		Стенокардия (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
		Нарушения ритма сердца (в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
		Инфаркт мио-	Очень редко	-

Старая редакция	Новая редакция			
мия (0,1 %), острая почечная недостаточность (0,1 %), артериальная гипотензия (0,1 %) и кашель (0,1 %). У трех пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).		карда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»))		
		Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**» и «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
	Нарушения со стороны сосудов	**Артериальная** гипотензия **(избыточное снижение АД)** и симптомы, связанные с этим (см. раздел «Особые указания»)	Часто	Очень редко
		Васкулит	Нечасто*	-
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел «Особые указания»)	Часто	-
		Одышка	Часто	-
		Бронхоспазм	Нечасто	-
		Эозинофильная пневмония	Очень редко	-
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного	Боль в животе	Часто	-
		Запор	Часто	Редко
		Диарея	Часто	-
		Диспепсия	Часто	-

Старая редакция	Новая редакция			
	тракта	Тошнота	Часто	Редко
		Рвота	Часто	Нечасто
		Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко
		Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Неуточненной частоты
		Нарушение функции печени	-	Очень редко
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Часто	-
		Обострение псориаза	**Редко***	-
		Кожная сыпь	Часто	-
		Макулопапулезная сыпь	-	Часто
		Крапивница (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	Очень редко
		Ангионевротический отёк (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	Очень редко
		Пурпура	-	Нечасто
		Повышенное потоотделение	Нечасто	-
		Реакция фоточувствительности	Нечасто*	Неуточненной частоты
		Пемфигоид	Нечасто*	-
		Многоформная эритема	Очень редко	-
		Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
		синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
	Нарушения со стороны ске-	Спазмы мышц	Часто	-
		Возможно	-	Неуточненной

Старая редакция	Новая редакция			
	летно-мышечной и соединительной ткани	ухудшение уже имеющейся системной красной волчанки		частоты
		Артралгия	Нечасто*	-
		Миалгия	Нечасто*	-
	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-
		Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко
	Нарушения со стороны половых органов и железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	-
	Общие расстройства и симптомы	Астения	Часто	-
		Боль в грудной клетке	Нечасто*	-
		Недомогание	Нечасто*	-
		Периферические отеки	Нечасто*	-
		Лихорадка	Нечасто*	-
		Повышенная утомляемость	-	Редко
	Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*	-
		Повышение концентрации креатинина в крови	Нечасто*	-
		Гипербилирубинемия	Редко	-
		Повышение активности печеночных **ферментов**	Редко	Неуточненной частоты
		Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел	Очень редко	-

Старая редакция	Новая редакция

	«Особые указания»)		
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неуточненной частоты
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неуточненной частоты
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	-	Неуточненной частоты
Травмы, отравления, осложнения после вмешательств	Падение	Нечасто*	-

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нолипрел® А форте

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способство-

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Общее для периндоприла и индапамида

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида

Старая редакция	Новая редакция
вать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявлений токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует регулярно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»). **<u>Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности</u>** **Баклофен:** возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки):** одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации препарата и НПВП, особенно у пожи-	с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует регулярно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»). **<u>Лекарственные препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности</u>** **Баклофен:** Усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и, при необходимости, **корректировать** дозы **гипотензивных** препаратов. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки):** одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации препарата и НПВП, особенно у пожилых пациентов: пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале

Старая редакция	Новая редакция
лых пациентов: пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения. **<u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u>** **Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):** препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект). **Кортикостероиды, тетракозактид:** снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов). **Другие гипотензивные средства:** возможно усиление антигипертензивного эффекта. ***Периндоприл*** Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»).	совместной терапии, так и периодически в процессе лечения. **<u>Сочетание лекарственных препаратов, требующее внимания</u>** **Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):** препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект). ***Периндоприл*** Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»). **Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию** Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингбиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, имунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), **лекарственные препараты, содержащие триме-**

Старая редакция	Новая редакция
Комбинации, не рекомендуемые к применению **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия:** ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. **Эстрамустин:** одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания** **Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин:** указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за	**топрим, в том числе фиксированную комбинацию триметоприма и сульфометоксазола.** Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. ***Одновременное применение противопоказано*** **Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен** **Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано** у пациентов с сахарным диабетом **и**/или **умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания»). Возрастает** риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. **Комбинации, не рекомендуемые к применению** **Алискирен:** У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел «Особые указания»). **Сочетание терапии с ингбиторами АПФ и АРА II**: По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременный прием ингибиторов

Старая редакция	Новая редакция
счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине). <u>**Сочетание препаратов, требующее внимания**</u> **Гипотензивные средства и вазодилататоры:** одновременное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД. **Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении. **Средства для общей анестезии:** одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта. **Диуретики (тиазидные и «петлевые»):** применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии. **Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):** при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) глиптином. **Симпатомиметики:** могут ослаблять антиги-	АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибитора АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел «Особые указания»). **Эстрамустин**: одновременное применение может привести к повышению риска развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек. **Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия:** гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Тем не менее, если одновременное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности см. в подразделе «Сочетание препаратов, требующего особого внимания».

Старая редакция	Новая редакция
пертензивный эффект ингибиторов АПФ. **Препараты золота:** при применении ингибиторов АПФ, в том числе, периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (ауротиомалат натрия), были описаны нитратоподобные реакции, включающие в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию. ***Индапамид*** **Сочетание препаратов, требующее особого внимания** **Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»:** из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например, антиаритмическими средствами класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), и класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол; некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует контролировать содержание калия в плазме крови при необходимости проводить	**Сочетание препаратов, требующее особого внимания** **Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин:** эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. **Калийнесберегающие диуретики:** у пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД. Риск развития гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. *При артериальной гипертензии* у пациентов с гиповолемией или сниженной концентрацией солей на фоне терапии диуретиками, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть

Старая редакция	Новая редакция
коррекцию; контролировать интервал QT. **Препараты, способные вызывать гипокалиемию:** амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника. **Сердечные гликозиды:** гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию. **<u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u>** **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин. **Йодсодержащие контрастные вещества:** обез-	назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. *При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности* ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ. **Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)**: применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: При терапии хронической сердечной недостаточности II - IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем. **Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эве-**

Старая редакция	Новая редакция
воживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости. **Соли кальция:** при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками. **Циклоспорин:** возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.	**ролимус, темсиролимус)** **У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).** **Рацекадотрил** **Ингибиторы АПФ (включая периндоприл) могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск развития ангионевротического отека может возрасти при одновременном применении рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).** **<u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u>** **Гипотензивные средства и вазодилататоры:** одновременное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД. **Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды для системного применения и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении (см. раздел «Особые указания»). **Средства для общей анестезии:** ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект ряда средств для общей анестезии (см. раздел «Особые указания»). **Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, си-**

Старая редакция	Новая редакция
	таглиптин, вилдаглиптин): при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы 4 (DPP-IV) глиптином. **Симпатомиметики:** могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. **Препараты золота:** при применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (ауротиомалат натрия), были описаны нитритоидные реакции, проявляющиеся гиперемией лица, тошнотой, рвотой, артериальной гипотензией. ***Индапамид*** **Сочетание препаратов, требующее особого внимания** **Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»:** из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать **полиморфную желудочковую тахикардию** типа «пируэт», например, антиаритмическими средствами класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), и класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими

Старая редакция	Новая редакция
	нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует контролировать содержание калия в плазме крови и при необходимости проводить коррекцию; контролировать интервал QT. **Препараты, способные вызывать гипокалиемию:** амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника. **Сердечные гликозиды:** гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию. **Сочетание препаратов, требующее внимания** **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** такое сочетание обоснованно применяется у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия

Старая редакция	Новая редакция
	или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо одновременное применение индапамида и калийсберегающих диуретиков, следует проводить контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена. **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин. **Йодсодержащие контрастные вещества:** обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости. **Соли кальция:** при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками. **Циклоспорин, такролимус:** возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

Старая редакция	Новая редакция
	Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении): уменьшение антигипертензивного эффекта (задержка соли и воды на фоне применения кортикостероидов).
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ ***Нолипрел® А форте*** Применение препарата Нолипрел® А форте 5 мг + 1,25 мг не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах (см. раздел «Побочное действие»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму. **Нарушение функции почек** Терапия противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креати-	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** ***Общие для периндоприла и индапамида*** Применение **лекарственного** препарата Нолипрел® А форте не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по **сравнению с приемом отдельных компонентов препарата в наименьших разрешенных для применения дозах** (см. раздел «Побочное действие»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму. **Нарушение функции почек** Терапия противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только одни из препаратов. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креати-

Старая редакция	Новая редакция
нина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса** В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. **Содержание калия** Комбинированное применение периндоприла и	нина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии. **Лекарственный препарат** Нолипрел® А форте не рекомендуется в случаях двустороннего стеноза почечных артерий или **стеноза артерии единственной** функционирующей почки. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса** В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, особенно у пациентов со стенозом **почечной артерии**. Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо приме-

Старая редакция	Новая редакция
индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае **сочетания** гипотензивного препарата и диуретика, необходим регулярный контроль **содержания** калия в плазме крови. **Вспомогательные вещества** Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Препараты лития** Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Дети и подростки** Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и индапамида, как в монотерапии, так и при комбинированном применении, у пациентов данной возрастной группы. ***Периндоприл*** **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)** Имеются данные об увеличении риска возник-	нять только один из препаратов. **Содержание калия** Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае сочетания любого гипотензивного препарата и диуретика, необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови. **Вспомогательные вещества** Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Препараты лития** Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**»). **Детский возраст** Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и индапамида, как раздельно, так и совместно, у пациентов данной возрастной группы.

Старая редакция	Новая редакция
новения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРАII или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРАII или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания калия в плазме крови и АД. Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с АРАII у пациентов с диабетической нефропатией. **Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки** Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Нейтропения/агранулоцитоз** Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска, нейтропения возникает	***Периндоприл*** **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)** Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРАII или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРАII или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**» и «Фармакодинамика»). Если двойная блокада **абсолютно** необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания **электролитов** в плазме крови и АД. **Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).** **Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки** Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**»).

Старая редакция	Новая редакция
редко. С особой осторожность следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системной красной волчанки, склеродермии), а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).	**Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения** Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска нейтропения возникает редко. С **крайней** осторожностью следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системной красной волчанки, склеродермии), а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**» и «Побочное действие»).
Повышенная чувствительность /ангионевротический отек При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходят самостоятельно, в качестве симптоматической терапии могут применяться	**Анемия** Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не

Старая редакция	Новая редакция
антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно начать проводить соответствующую терапию, например, ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. **Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.** У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»). В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэто-	является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. **Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.** **Повышенная чувствительность / ангионевротический отек** При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходит самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно начать проводить соответствующую терапию, например, ввести подкожно эпинефрин

Старая редакция	Новая редакция
му у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника. **Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации** Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирущей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее, чем за 24 часа до начала процедуры. **Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП** В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.	(адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 - 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. **Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.** У пациентов, в анамнезе которых отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»). В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника. **Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)** **У пациентов, одновременно получающих те-**

Старая редакция	Новая редакция
Гемодиализ У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы. **Кашель** На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препарата. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата. **Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)** При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечных артерий, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками.	**рапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушениями функции дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).** **Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации** Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирущей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее, чем за 24 часа до начала процедуры. **Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП** В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингиби-

Старая редакция	Новая редакция
ком и асцитом. Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. **Пациенты пожилого возраста** Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД. **Атеросклероз** Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.	тором АПФ перед каждой процедурой афереза. **Гемодиализ** У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы. **Кашель** На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препарата. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата. **Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)** При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов **в плазме** крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом **почечной артерии**, хронической сердеч-

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты с реноваскулярной гипертензией Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно. Лечение препаратом Нолипрел® А форте пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и содержание калия в плазме крови. У некоторых пациентов может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата. **Сердечная недостаточность** У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) и пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания калия)–лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем. Пациенты с артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета- адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами.	ной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом. Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. В редких случаях эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. **Пожилой возраст** Перед началом приема **периндоприла** необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД. **Атеросклероз** Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз **препарата**.

Старая редакция	Новая редакция
Сахарный диабет В первый месяц терапии ингибиторами АПФ концентрация глюкозы в плазме крови должен тщательно отслеживаться у пациентов с сахарным диабетом и получающих лечение гипогликемическими препаратами для приема внутрь или инсулином. **Этнические различия** Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина. **Анемия** Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.	**Реноваскулярная гипертензия** Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может **оказывать положительное** действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно. Лечение **лекарственным** препаратом Нолипрел® А форте не показано у пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии, т. к. терапию следует начинать в условиях стационара с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида. **Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность** У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем. Пациенты с артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета- адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами. **Сахарный диабет** У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания калия) лечение должно начинаться с низкой дозы

Старая редакция	Новая редакция
Хирургическое вмешательство/ Общая анестезия Проведение общей анестезии на фоне ингибиторов АПФ, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием. Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ. **Аортальный или митральный стеноз / Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия** Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка. **Печеночная недостаточность** В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»).	препарата и под тщательным врачебным контролем. В первый месяц терапии ингибиторами АПФ концентрация глюкозы в плазме крови должен тщательно отслеживаться у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение гипогликемическими препаратами для приема внутрь или инсулином (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**»). **Этнические различия** Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает **явно** менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина. **Хирургическое вмешательство/ Общая анестезия** Проведение общей анестезии на фоне ингибиторов АПФ, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием. Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Старая редакция	Новая редакция
Гиперкалиемия Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид и др.), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержа-	**Аортальный или митральный стеноз / Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия** Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией **выносящего** тракта левого желудочка. **Печеночная недостаточность** В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или **при** значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ **пациенту** следует прекратить прием **ингибитора АПФ** и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»). **Гиперкалиемия** Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной **деятельности**, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих замените-

Старая редакция	Новая редакция
ния калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). ***Индапамид*** **Печеночная энцефалопатия** При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата. **Водно-электролитный баланс** **Содержание ионов натрия в плазме крови** До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).	лей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарины, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота **в дозе** 3 г/сутки и более, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм. Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными **средствами**»). ***Индапамид*** **Печеночная энцефалопатия** При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. **В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.** **Водно-электролитный баланс** **Содержание ионов натрия в плазме крови**

Старая редакция	Новая редакция
	Содержание ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»). Лечение любыми диуретиками может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьёзными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развтию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременное снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности проявления незначительные.
Содержание ионов калия в плазме крови Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов (как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию), пациентов с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно, аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии. При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.	**Содержание ионов калия в плазме крови** Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов (как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию), пациентов с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает ток-

Старая редакция	Новая редакция
Содержание ионов кальция в плазме крови Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств. **Концентрация глюкозы в плазме крови** Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. **Мочевая кислота** При повышении концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. **Диуретические средства и функция почек** Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пожилых пациентов нормативный показатель концентрации креатинина в плазме крови должен быть скорректирован с учетом возраста,	сическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно, аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более **частый** контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии. При выявлении гипокалиемии должна **проводиться** соответствующая **коррекция**. **Содержание ионов кальция в плазме крови** Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств. **Концентрация глюкозы в плазме крови** Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Старая редакция	Новая редакция
веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта: *КК=(140 – возраст) х вес/0,814 х концентрация креатинина в плазме* где: возраст в годах, вес в кг., концентрация креатинина в плазме в мкмоль/л Формула подходит для мужчин пожилого возраста; для женщин пожилого возраста следует умножить результат на коэффициент 0,85. В начале лечения диуретиком у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с исходно нормальной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться. **Фоточувствительность** На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приёма препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. **Спортсмены**	**Мочевая кислота** При повышении концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. **Диуретические средства и функция почек** Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пожилых пациентов уровень креатинина в плазме крови должен оцениваться с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта: *Клиренс креатинина (КК)=(140 – возраст) х вес/0,814 х концентрация креатинина в плазме* где: возраст в годах, вес в кг, концентрация креатинина в плазме в мкмоль/л Формула подходит для мужчин пожилого возраста; для женщин пожилого возраста следует умножить результат на коэффициент 0,85. В начале лечения диуретиком у пациентов из-за гиповолемии **(вследствие выведения воды и ионов натрия)** может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с исходно нормальной функцией

Старая редакция	Новая редакция
Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.	почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться. **Фоточувствительность** На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приёма препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. **Спортсмены** Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля. **Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома** Сульфонамиды и их производные могут вызывать развитие идиосинкразических реакций, приводящих ко временной (преходящей) миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Без надлежащей терапии острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. В первую очередь, необходимо **как можно скорее** прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. К факторам риска, которые могут приве-

Старая редакция	Новая редакция
	сти к развитию острой закрытоугольной глаукомы, можно отнести аллергию на сульфонамид или пенициллин.
ФОРМА ВЫПУСКА Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25 мг. По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14 или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеок) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: По 14, 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14, 29 или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Форма выпуска 29 таблеток представлена только при производстве на ООО «Сердикс». Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с	**ФОРМА ВЫПУСКА** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,25 мг + 5 мг. По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14 или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: По 14, 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14, 29 или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Форма выпуска 29 таблеток представлена только при производстве на ООО «Сердикс». Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Старая редакция	Новая редакция
контролем первого вскрытия.	
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ Специальных условий хранения не требуется.	**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Менеджер по регистрации ЛС **Андреева В.В.**