Нолипрел А форте



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Периндоприла аргинин
- Индапамид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[мнн] [мнн] Википедия[мнн] [мнн] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	3.395 мг
индапамид	1.25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 71.33 мг, магния стеарат - 450 мкг, мальтодекстрин - 9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 270 мкг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 2.7 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 - 87 мкг, 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 (Е171) - 14.4%) - 2.913 мг.

14 шт. - флаконы полипропиленовые с дозатором (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.
30 шт. - флаконы полипропиленовые с дозатором (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Нолипрел А форте - комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индаламид.

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 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 ОПСС, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии. Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью 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 АД.

Антигипертензивное действие

Нолипрел А форте

Нолипрел А форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении стоя и лежа.

Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП, 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 1 раз/сут, 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 1 раз/сут, 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 (HbA_{1c}) 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 HbA_{1c}< 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 приема 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/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4.8 лет, средний HbAlc 6.5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbAlc 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 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч 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 приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

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, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры периндоприла и индапамида при комбинации не меняются по сравнению с их раздельным применением.

Периндоприл

Всасывание и метаболизм

После приема внутрь периндоприл быстро абсорбируется. Биодоступность составляет 65-70%. Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в активный метаболит периндоприлат. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч. При приеме препарата во время еды уменьшается превращение периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

Распределение и выведение

Связывание с белками плазмы составляет менее 30% и зависит от концентрации периндоприла в плазме крови. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составляет 25 ч. 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 сут. Периндоприл проникает через плацентарный барьер.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ периндоприлата составляет 3-5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с почечной

недостаточностью и с сердечной недостаточностью.

Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменяется у больных с циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Однако количество образовавшегося периндоприлата не изменяется, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови - 79%.

Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 14-24 ч (в среднем 19 ч). Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика индапамида не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

Показания к применению:

— эссенциальная гипертензия;

— для снижения риска развития микрососудистых осложнений со стороны почек и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Сахарный диабет

Противопоказания:

— ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);

— наследственный/идиопатический ангионевротический отек;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин);

— гипокалиемия;

— двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;

— выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);

— одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;

— одновременный прием антиаритмических средств, которые могут вызывать желудочковую аритмию типа "пируэт";

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, к индапамиду и сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.

Не рекомендуется одновременный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития

и при гиперкалиемии.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточности и у пациентов, находящихся на гемодиализе.

С *осторожностью* следует назначать препарат при системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия), терапии иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетении костномозгового кроветворения, сниженном ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардии, цереброваскулярных заболеваниях, реноваскулярной гипертензии, сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемии (особенно сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильности АД; проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизации, перед процедурой афереза ЛПНП; при состоянии после трансплантации почек; стенозе аортального клапана/гипертрофической кардиомиопатии; наличии лактазной недостаточности, галактоземии или синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции; а также пациентам пожилого возраста или пациентам в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы:

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

Назначают по 1 таб. 1 раз/сут.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел А форте сразу после монотерапии.

Для *снижения риска развития микрососудистых осложнений со стороны почек и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа*

Рекомендуется начинать терапию с комбинации периндоприл/индапамид в дозе 2.5 мг/0.625 мг (препарат Нолипрел А) 1 раз/сут. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы - по 1 таб. Нолипрел А форте 1 раз/сут.

Пациентам пожилого возраста следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Препарат противопоказан **пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).** Для **пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин)** рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав Нолипрел А форте. **Пациентам с КК ≥ 60 мл/мин**, коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Препарат противопоказан **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью**. При **умеренно выраженной печеночной недостаточности** коррекции дозы не требуется.

Нолипрел А форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Побочное действие:

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел А форте развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3.4 ммоль/л).

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 (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. В определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию.

Со стороны ЦНС: часто - парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто - нарушение сна, лабильность настроения; 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 т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко - нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска; неуточненной частоты - аритмии типа "пируэт" (возможно с летальным исходом).

Со стороны дыхательной системы: часто - на фоне применения ингибиторов 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; очень редко - ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит; неуточненной частоты - печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, гепатит.

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, реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям, пурпура. У пациентов с острой формой СКВ возможно ухудшение течения заболевания. Очень редко - многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - почечная недостаточность; очень редко - острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто - астения; нечасто - повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: 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; редко - гиперкальциемия; неуточненной частоты - увеличение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

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: гиперкалиемия (0.1%), острая почечная недостаточность (0.1%), артериальная гипотензия (0.1%) и кашель (0.1%). У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

Передозировка:

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвота, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии), нарушения водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: промывание желудка и/или введение активированного угля, коррекция водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести больного в горизонтальное положение с приподнятыми ногами. При необходимости проводить коррекцию гиповолемии - в/в вливание физиологического раствора.

Периндоприлат может быть удален из организма с помощью диализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел А форте следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел А форте в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел А форте противопоказан во II и III триместрах беременности. Известно, что длительное 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, гиперкалиемия). 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 развивается гипогликемия и тромбоцитопения. Если пациентка получала препарат Нолипрел А форте во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование новорожденного 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 наблюдением.

Нолипрел А форте противопоказан в период лактации. Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком. 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.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 способствовать 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 постоянно контролировать содержание лития в плазме крови.

Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек в начале лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

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

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, 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.

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 счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные 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.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла пациентами, получающими в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий 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 (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, 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 избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), 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

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема 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: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

Особые указания и меры предосторожности:

Нолипрел А форте

Применение препарата Нолипрел А форте не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах. В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Для сведения к минимуму такого риска, следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) данная комбинация противопоказана.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии Нолипрелом А форте могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови - через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Содержание калия

Сочетание периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью. Как и при приеме любого антигипертензивного препарата в сочетании с диуретиком, при лечении данной комбинацией следует регулярно контролировать содержание 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.

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно. Для избежания развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно соотносить фактор польза/риск.

Ангионевротический отек (отек Квинке)

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек лица, конечностей, рта, языка, глотки и/или гортани. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием периндоприла и обеспечить контроль состояния пациента до полного исчезновения отека. Если отек затрагивает только лицо и рот, то проявления обычно проходят без специального лечения, однако для более быстрого купирования симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) п/к в дозе 1:1000 (от 0.3 до 0.5 мл) и принять другие меры неотложной помощи. У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, имеется повышенный риск развития отека Квинке при приеме этих препаратов.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (в т.ч. пчелиным, осиным). Ингибиторы АПФ необходимо с осторожностью назначать пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения препарата пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактических реакций можно избежать путем временной отмены препарата не менее чем за 24 ч до начала курса десенсибилизирующей терапии.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в т.ч. в случае сердечной недостаточности, дефицита воды и электролитов)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной 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 уровня 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 использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, но с особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с ИБС или недостаточностью мозгового кровообращения. В таких случаях лечение следует начинать с низкой дозы.

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование 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 концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия) и больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения уровня калия) лечение препаратом следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача.

У пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью не следует отменять бета-адреноблокаторы: ингибиторы АПФ следует применять вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у пациентов, перенесших трансплантацию почки, или у пациентов, находящиеся на гемодиализе. Чем выше был исходный уровень гемоглобина, тем более выражено его снижение. Данный эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Снижение содержания гемоглобина незначительно, оно наступает в течение первых 6 мес лечения, а затем стабилизируется. При отмене лечения уровень гемоглобина полностью восстанавливается. Лечение может быть продолжено под контролем картины периферической крови.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие 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 пациенту следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию 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.

Использование в педиатрии

Нолипрел А форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Нарушения водно-электролитного баланса

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 больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста.

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: лиц пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или 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 концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в крови

Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты в крови на фоне терапии Нолипрелом А форте повышается частота возникновения приступов подагры.

Функция почек и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц <2.5 мг/дл или 220 мкмоль/л). В начале лечения диуретиком у больных 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 неизмененной 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. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел А форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

При нарушениях функции почек

При **почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин)** применение препарата противопоказано. При **почечной недостаточности средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин)** рекомендуется начинать лечение с адекватной дозы свободной комбинации. При **КК ≥ 60 мл/мин** коррекция дозы препарата не требуется. В период лечения следует проводить частый контроль содержания сывороточного креатинина и калия.

При нарушениях функции печени

При **умеренном нарушении функции печени** коррекция дозы препарата не требуется. При **тяжелом нарушении функции печени** применение препарата противопоказано.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам пожилого возраста (после контроля функции почек и АД).

Применение в детском возрасте

Не следует назначать Нолипрел А форте **детям и подросткам в возрасте до 18 лет**, т.к. эффективность и безопасность применения у данной категории пациентов не установлены.

Условия хранения:

Специальных условий хранения не требуется. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Noliprel_A_forte