

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «12» \_\_\_\_\_ 04 \_\_\_\_\_ 2016 г.  
№ 001392

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
НОЛИПРЕЛ® БИ-ФОРТЕ**

**Торговое название**

Нолипрел® Би-форте

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* периндоприла аргинин 10 мг (эквивалентно 6,79 мг периндоприла) и индапамид 2,5 мг,

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, магния стеарат, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмала гликолят (тип А),

*пленочное покрытие:* глицерол, гипромеллоза, макрогол 6000, магния стеарат, титана диоксид Е171.

**Описание**

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета

**Фармакотерапевтическая группа**

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. АКФ ингибиторы в комбинации с другими препаратами. АКФ ингибиторы в комбинации с другими диуретиками. Периндоприл в комбинации с диуретиками.

Код АТХ С09ВА04

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетические свойства периндоприла и индапамида не меняются по сравнению с их раздельным применением.

#### Периндоприл

##### *Всасывание и метаболизм*

После приема внутрь периндоприл быстро абсорбируется. Биодоступность препарата – 65-70%. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 ч. Периндоприл гидролизуется с образованием периндоприлата, который является ингибитором АКФ. Другие продукты метаболизма неактивны. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч. Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, поэтому препарат рекомендуется принимать один раз в сутки, утром перед завтраком.

##### *Распределение*

Связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной. Объем распределения ( $V_d$ ) свободного периндоприлата близок к 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови, в основном, с АКФ, составляет 20% и зависит от концентрации препарата.

##### *Выведение*

Периндоприлат выводится из организма через почки; период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) его свободной фракции составляет около 17 ч, что позволяет достичь стационарного состояния за 4 дня.

##### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У пожилых пациентов, а также у больных с почечной и сердечной недостаточностью, выведение периндоприлата замедляется. Подбор дозы проводится с учетом степени нарушения функции почек (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

У больных с циррозом печеночный клиренс исходной молекулы периндоприла замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозы не требуется.

#### Индапамид

##### *Всасывание*

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

$C_{max}$  в плазме достигается приблизительно через 1 час после приема.

##### *Распределение*

Связывание с белками плазмы составляет 79%. Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме.

##### *Выведение*

$T_{1/2}$  составляет 14 -24 часа (в среднем 18 часов). Выводится, в основном, с мочой (70% от дозы) и калом (22%) в форме неактивных метаболитов.

##### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Фармакокинетика индапамида не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

### **Фармакодинамика**

Нолипрел® Би-форте – комбинация аргининовой соли периндоприла, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, и индапамида, хлорсульфамоилового диуретика. Фармакологическое действие препарата обусловлено свойствами каждого из компонентов и аддитивным синергизмом обоих компонентов при их сочетании.

#### *Механизм действия*

##### Связанный с периндоприлом:

Периндоприл - ингибитор АКФ, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II - вещество, обладающее сосудосуживающими свойствами. Кроме того, АКФ стимулирует секрецию альдостерона и усиливает распад сосудорасширяющего соединения брадикинина до неактивных гептапептидов. Это приводит к снижению секреции альдостерона, вследствие этого, по принципу обратной связи, увеличивается активность ренина в плазме крови. При длительном применении уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. При этом не наблюдается задержки солей и воды или рефлекторной тахикардии. Периндоприл оказывает гипотензивное действие и у больных с низким или нормальным уровнем ренина в крови.

Действие периндоприла обусловлено активностью метаболита периндоприлата. Периндоприл снижает нагрузку на сердце, оказывая сосудорасширяющее действие на вены (по-видимому, путем изменения метаболизма простагландинов), в результате снижается преднагрузка и уменьшается конечно-диастолическое давление; уменьшая ОПСС, что приводит к снижению постнагрузки.

Периндоприл вызывает снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца, снижение ОПСС, увеличение сердечного выброса и сердечного индекса, усиление регионарного кровотока в мышцах. В результате значительно улучшаются результаты пробы с физической нагрузкой.

##### Связанный с индапамидом:

Индапамид - сульфонамидное производное с индольным кольцом, фармакологически связанное с тиазидной группой диуретиков. Обладает способностью ингибировать реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Вызывает дозозависимое увеличение выделения натрия и хлоридов и, в меньшей степени калия и магния с мочой, тем самым усиливая диурез и оказывая гипотензивное действие.

#### *Характеристики гипотензивного действия*

Независимо от возраста пациентов Нолипрел® Би-форте оказывает дозозависимое гипотензивное действие на систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) как в положении лежа, так и стоя.

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование PISCHEL, в котором проводилась оценка влияния комбинации периндоприла и индапамида на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с эналаприлом при монотерапии (по результатам эхо-КГ), доказало преимущества комбинации периндоприла и индапамида относительно снижения индекса массы левого желудочка (по результатам эхо-КГ) и снижения АД по сравнению с эналаприлом при монотерапии.

Периндоприл эффективен при любой степени артериальной гипертензии: мягкой, умеренной и тяжелой. Снижение диастолического и систолического АД наступает как в положении лежа, так и стоя. Максимум гипотензивного эффекта наблюдается через 4-6 ч после однократного приема и сохраняется на протяжении 24 ч.

Отмечается высокая степень остаточного ингибирования активности АКФ через 24 ч после приема препарата – около 80%.

У пациентов, поддающихся лечению, нормализация АД достигается через 1 месяц и сохраняется без развития рефлекторной тахикардии. Отмена препарата не приводит к гипертензивной реакции. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность основных артерий, корректирует гистоморфологические изменения в резистентных артериях и вызывает регрессию гипертрофии левого желудочка сердца. Назначение, при необходимости, тиазидного диуретика приводит к развитию синергической реакции. Комбинация ингибитора АКФ и тиазидного диуретика снижает риск развития гипокалиемии, которая характерна для приема диуретических препаратов.

При монотерапии индапамидом отмечается длительный гипотензивный эффект сохраняющийся 24 ч. Гипотензивные свойства проявляются в дозах, при которых индапамид оказывает слабо выраженное диуретическое действие.

Эффективность гипотензивного действия индапамида пропорциональна его способности улучшать эластичность артерий, снижать ОПСС и сопротивление артериол.

Индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца. В предельных концентрациях гипотензивная эффективность тиазидных диуретиков или других соответствующих соединений достигает плато и больше не увеличивается, в то время как побочное действие препаратов становится все более и более выраженным. Если лечение неэффективно, то увеличивать дозу препарата не следует.

При краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном длительном лечении пациентов с гипертензией индапамид не влияет на липидный обмен (т.е. на содержание триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП) и на углеводный обмен, даже у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

*Данные клинических исследований по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):*

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2-го типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных явлений. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и дисфункция почек), также чаще регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

### **Показания к применению**

– эссенциальная артериальная гипертензия у пациентов, которым необходимо лечение периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг

## **Способ применения и дозы**

Пероральный прием.

Нолипрел® Би-форте принимают по 1 таблетке в день, желательно утром перед едой.

### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, веса и пола. Пациентам пожилого возраста препарат назначают при условии нормальной функции почек, при этом следует контролировать степень снижения АД.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Препарат противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин).

Пациентам с КК  $\geq 60$  мл/мин на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

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

## **Побочные действия**

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 6% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® Би-форте было отмечено развитие гипокалиемии.

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 ( $<1/10\ 000$ ); частота не установлена (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) - анемия

*со стороны ЦНС:*

### *Часто*

- парестезии, головная боль, головокружение, вертиго, слабость

### *Нечасто*

- нарушение сна, лабильность настроения

### *Очень редко*

- спутанность сознания

*со стороны органа зрения:*

*Часто*

- нарушение зрения

*со стороны органа слуха:*

*Часто*

- шум в ушах

*со стороны сердечно-сосудистой системы:*

*Нечасто*

- снижение АД (в т.ч. ортостатическая гипотензия)

*Очень редко*

- нарушения ритма сердца (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия)
- стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска
- удлинение интервала QT на электрокардиограмме

*со стороны дыхательной системы:*

*Часто*

- на фоне применения ингибиторов АКФ 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*

- запор, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, диспепсия, диарея

*Очень редко*

- панкреатит
- цитолитический или холестатический гепатит

*Частота не установлена*

- печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью
- повышение уровня печеночных ферментов

*со стороны кожных покровов:*

*Часто*

- кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь

*Нечасто*

- ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовой щели и/или гортани; крапивница
- реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям
- геморрагический васкулит
- у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания

*Очень редко*

- многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
- реакции повышенной 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

*лабораторные показатели:*

- гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска
- гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии
- повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови во время приема препарата
- 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
- гиперкалиемия, чаще преходящая

*Редко*

- гиперкальциемия



*прочие:*

*Нечасто*

- повышенное потоотделение.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к периндоприлу, индапамиду, ингибиторам АКФ и сульфонамидам и другим составным компонентам препарата
- ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне терапии ингибиторами АКФ в анамнезе
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (в отсутствие базисной терапии)
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК < 60мл/мин)
- гемодиализ
- выраженная печеночная недостаточность
- печеночная энцефалопатия
- гипокалиемия
- одновременный прием антиаритмических средств, которые могут вызвать желудочковую аритмию типа «пируэт»
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

При комбинированном приеме лития и ингибиторов АКФ отмечены случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и развития токсического действия лития. Сопутствующий прием тиазидных диуретиков может повысить уже имеющийся риск развития токсичности и усилить токсичность лития. Сочетанный прием периндоприла и препаратов лития не рекомендуется, но при его необходимости следует тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Баклофен усиливает выраженность гипотензивного эффекта (необходимо контролировать уровень АД и корректировать дозу Нолипрела® Би-форте).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе ацетилсалициловая кислота в дозе  $\geq 3$ г/день, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВС, снижают гипотензивный эффект ингибиторов АКФ. Кроме того, отмечено, что НПВС и ингибиторы АКФ оказывают аддитивный эффект на повышение уровня калия в плазме крови, приводя к ухудшению функции почек. Указанное действие носит обратимый характер, но в редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность, особенно у

пациентов с нарушением функции почек, например, у пожилых пациентов или при обезвоженности. У таких пациентов перед началом лечения следует оценить функциональную активность почек и, при необходимости, обеспечить достаточную гидратацию организма. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить мониторинг функции почек.

Комбинированный прием трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АКФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления и повышению риска развития ортостатической гипотензии.

Кортикостероиды и тетракозактид уменьшают гипотензивное действие Нолипрела® Би-форте (задержка воды и соли, вызванная действием кортикостероидов).

Одновременный прием гипотензивных препаратов других групп может привести к усилению гипотензивного эффекта.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности) в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС.

Ингибиторы АКФ уменьшают потерю калия, вызываемую диуретиками. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, в монотерапии или в комбинации), калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли могут привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке. Если показано сопутствующее применение ввиду выраженной гипокалиемии, препараты должны использоваться с особой осторожностью и с частым мониторингом содержания калия в сыворотке и ЭКГ.

Совместный прием ингибиторов АКФ и противодиабетических препаратов (инсулины, сульфонамиды) может привести к усилению гипогликемического эффекта. Наступление эпизодов гипогликемии крайне редко (улучшение переносимости глюкозы приводит к снижению потребности в инсулине).

При комбинированном приеме ингибиторов АКФ с аллопуринолом, цитостатиками или иммунодепрессантами, системными кортикостероидами или прокаинамидом повышается риск развития лейкопении.

Ингибиторы АКФ могут потенцировать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих препаратов.

Предварительная терапия диуретическими препаратами в высоких дозах, особенно у пациентов со снижением ОЦК и/или электролитными нарушениями, в начале терапии ингибитором АКФ может привести к выраженному снижению АД и риску наступления гипотензии.

Имеются редкие сообщения о нитритоидных реакциях (покраснение лица, тошнота, рвота и гипотензия) у пациентов, проходящих инъекционную терапию

препаратами золота (ауротималат золота) и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ.

Антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол), некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд), производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид), бепридил, сизаприд, дифеманил, эритромицин (внутривенно), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (внутривенно), метадон, астемизол, терфенадин в комбинации с индапамидом повышают риск развития желудочковой аритмии (в частности, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). Гипокалиемия способствует развитию этого эффекта, в связи с чем необходим постоянный контроль уровня калия, своевременная коррекция при необходимости и мониторинг интервала QT.

При одновременном применении индапамида и препаратов, снижающих уровень калия (амфотерицин В внутривенно, глюко- и минералокортикоиды при системном применении, тетракозактид, стимулирующие слабительные средства) повышается риск развития гипокалиемии. Следует контролировать концентрацию калия и, при необходимости, корректировать ее. При необходимости назначения слабительных средств следует использовать препараты без стимулирующего действия на моторику кишечника.

При совместном назначении Нолипрела® Би-форте с сердечными гликозидами следует учитывать, что гипокалиемия может усиливать токсическое действие сердечных гликозидов. Следует контролировать уровень калия и ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Молочнокислый ацидоз на фоне приема метформина связан, по-видимому, с функциональной почечной недостаточностью, которая обусловлена действием индапамида. Не следует использовать метформин, если уровень сывороточного креатинина превышает 1,5 мг/дл (135 мкмоль/л) у мужчин и 1,2 мг/дл (110 мкмоль/л) - у женщин.

При значительной дегидратации организма, вызванной приемом диуретических препаратов, повышается риск развития почечной недостаточности на фоне применения йодсодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо провести регидратацию.

При одновременном применении с солями кальция возможно увеличение содержания кальция в плазме крови в результате снижения его экскреции с мочой.

При применении Нолипрела® Би-форте на фоне постоянного применения циклоспорина повышается уровень креатинина в плазме даже при нормальном состоянии водно-электролитного баланса.

## **Особые указания**

### Периндоприл

#### *Нейтропения/агранулоцитоз*

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АКФ 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 том числе, системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АКФ клинические признаки нейтропении проходят самостоятельно.

С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола или прокаинамида и при их совместном применении, особенно у пациентов с исходным нарушением функции почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, ангина, лихорадка).

#### *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)*

При приеме ингибиторов АКФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата Нолипрел® Би-форте 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 его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых связок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. У лиц негроидной расы с отягощенным анамнезом риск ангионевротического отека повышен по сравнению с другими расами.

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.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АКФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в

животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АКФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АКФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

#### *Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации*

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АКФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АКФ необходимо применять с осторожностью у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АКФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактикоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АКФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры десенсибилизации.

#### *Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП*

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АКФ перед каждой процедурой афереза.

#### *Гемодиализ*

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69<sup>®</sup>) были отмечены анафилактикоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

#### *Калийсберегающие диуретики и препараты калия*

Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется.

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

Одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного

использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

#### *Кашель*

На фоне терапии ингибитором АКФ 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 возможной связи этого симптома с приёмом ингибитора АКФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АКФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

*Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями водно-электролитного баланса)*

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, 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 почечной артерии (в том числе, двусторонним), хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Применение ингибиторов АКФ вызывает блокаду РААС 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. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать комбинацию периндоприла и индапамида в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Перед началом приема препарата Нолипрел® Би-форте необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

#### *Атеросклероз*

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, 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 комбинации периндоприла аргинина и индапамида.

#### *Пациенты с реноваскулярной гипертензией*

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АКФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства провести невозможно. У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида. У некоторых больных может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

#### *Другие группы риска*

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) и больных сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: комбинация периндоприла и индапамида должна использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

#### *Пациенты с сахарным диабетом*

При назначении препарата Нолипрел® Би-форте пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

#### *Этнические различия*

Периндоприл, как и другие ингибиторы АКФ, очевидно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

#### *Хирургическое вмешательство/Общая анестезия*

Применение ингибиторов АКФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АКФ длительного действия, в том числе периндоприла, за 12 ч до хирургического вмешательства.

#### *Аортальный стеноз / Митральный стеноз/ Гипертрофическая кардиомиопатия*

Ингибиторы АКФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и при митральном стенозе.

#### *Печеночная недостаточность*

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АКФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АКФ пациенту следует обратиться к врачу. При значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АКФ следует прекратить прием препарата.

#### *Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АКФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин) (особенно у пациентов со сниженной функцией почек). Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови.

#### 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 Нолипрел® Би-форте.

#### *Фоточувствительность*

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности. В случае развития реакции 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.

#### *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 средства 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 пожилого возраста.

#### *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 или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска также относятся пациенты 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 ритма сердца, особенно, аритмии типа "пируэт", которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим 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 кальция в плазме крови*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания ионов 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*

У больных с повышенной концентрацией 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 пациентов ниже 2,5 мг/дл или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста КК рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола по формуле Кокрофта:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}}{0,814 \times \text{уровень креатинина в плазме крови}}$$

где: возраст выражен в годах,  
масса тела - в килограммах,

уровень креатинина в плазме – в мкмоль/л.

Формула рассчитана на пожилого пациента мужского пола, для адаптации к женщине результат следует умножить на 0,85.

В начале лечения диуретиками у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

### *Спортсмены*

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

### Периндоприл и индапамид

#### *Нарушение функции почек*

Терапия препаратом Нолипрел® Би-форте противопоказана пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 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 препаратом Нолипрел® Би-форте следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина 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.

Нолипрел® Би-форте не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

#### *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, в том числе, двусторонним). Поэтому при 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 ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

#### *Содержание калия*

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других гипотензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

#### *Вспомогательные вещества*

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами*

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

### **Передозировка**

*Симптомы:* выраженная гипотензия, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, анурией и нарушениями водно-электролитного баланса.

*Лечение:* симптоматическое, придание телу горизонтального положения, промывание желудка адсорбентами и сульфатом натрия, внутривенное введение растворов для восполнения дефицита жидкости, коррекция электролитного баланса. В случае необходимости пациента помещают в палату интенсивной терапии. Гемодиализ (следует избегать использования полиакрилонитриловых высокопроточных мембран).

### **Форма выпуска и упаковка**

По 30 таблеток помещают в полипропиленовый контейнер.

По 1 или 3 контейнера вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

### **Условия хранения**

Хранить в плотно укупоренном контейнере при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту

**Производитель**

Servier (Ireland) Industries Ltd (Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд), Ирландия

**Владелец регистрационного удостоверения**

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье), Франция



*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):*

**Представительство компании « Les Laboratoires Servier S.A.S. » в РК**

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62, 386 76 63, 386 76 64, 386 76 70, 386 76 71

Факс: (727) 386 76 67

Адрес электронной почты: [kazadinfo@kz.netgrs.com](mailto:kazadinfo@kz.netgrs.com)