



Ю.Н. Сиренко

Какие были основания для проведения исследования ADVANCE-ON?

Прежде всего, следует вспомнить, что в исследовании ADVANCE-ON принимали участие исключительно больные СД 2 типа. Особенностью этой группы пациентов является высокий риск развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений и смертности, который дополнительно еще больше возрастает при наличии сопутствующей АГ. У больных СД 2 типа с АГ на 57% выше риск развития любых СС событий, на 72% – риск смерти от любых причин, чем у пациентов с СД без АГ. При этом именно развитие макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и их последствия, является основной причиной смерти у 52-80% этих больных.

Главной целью многих многоцентровых международных исследований, которые инициируются и проводятся в настоящее время, является поиск эффективных стратегий снижения высокого СС риска и смерти. В то же время исследование ADVANCE-ON выделяется среди других своим масштабом, длительностью и результатами. В нем приняли участие более 8 тыс. пациентов с СД 2 типа из 175 клинических центров в 20 странах, которых наблюдали в течение 10 лет. Благодаря факториальному дизайну исследование ADVANCE-ON включало 2 ветви: антигипертензивную и сахароснижающую. В нашей беседе мы остановимся преимущественно на результатах антигипертензивной ветви.

Целью данной ветви исследования ADVANCE-ON было оценить, как назначение оригинальной фиксированной комбинации периндоприла/индапамида (название препарата в Украине – Нолипрел® форте) с самого начала исследования повлияет на риск развития макро- и микрососудистых осложнений, СС и общую смертность у больных СД 2 типа в течение следующих 10 лет. При этом важно помнить, что эффективность Нолипрела форте в исследовании ADVANCE-ON оценивалась в сравнении с группой контроля, которая также принимала современную антигипертензивную терапию по выбору врача.

Результат назначения Нолипрела форте с самого начала исследования оценивали на протяжении 10 лет в 2 этапа: первые 4 года больных наблюдали в рамках рандомизированного контролируемого исследования ADVANCE, где пациентом исследуемой группы был назначен Нолипрел® форте, а контрольной группе – плацебо, и затем наблюдение за больными продолжили до 10 лет в условиях реальной клинической практики, когда пациенты обеих групп лечились одинаково.

Преимущества оригинальной комбинации периндоприла/индапамида стали очевидны исследователям уже через 4 года, когда в группе Нолипрела форте было получено достоверное снижение риска СС смертности на 18%, общей смертности – на 14% и на 21% – риска развития почечных событий по сравнению с группой контроля. Уже эти результаты, полученные в рамках исследования ADVANCE, доказали, что такая стратегия назначения оригинальной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) является очень эффективной и существенно улучшает результаты лечения больных СД 2 типа.

Такие результаты, полученные с оригинальной комбинацией периндоприла/индапамида, становятся еще более значимыми в перспективе того, что в большинстве исследований с участием больных СД 2 типа с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) не было получено достоверного снижения СС или общей смертности.

Наблюдение за пациентами (участниками

Результаты исследования ADVANCE-ON – 10 лет наблюдения с участием 8 494 больных СД 2 типа – впервые были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов в сентябре 2014 года. Представление этих данных вызвало огромный интерес мировой кардиологической общественности. О практическом значении результатов исследования ADVANCE-ON для лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа рассказал руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

ADVANCE) продолжили до 10 лет в целом, но уже в условиях реальной клинической практики, поскольку продолжали оценивать то, как назначение Нолипрела форте с самого начала исследования повлияло на дальнейшее будущее больных СД 2 типа.

Какие главные результаты получены в исследовании ADVANCE-ON?

Оценку результатов 10 лет наблюдения проводили по очень жестким конечным точкам: оценивали частоту развития СС и общей смертности. И были получены впечатляющие результаты: у больных, принимавших Нолипрел® форте с самого начала исследования, получено достоверное снижение риска СС смертности на 12% и риска общей смертности – на 9% (рис. 1).

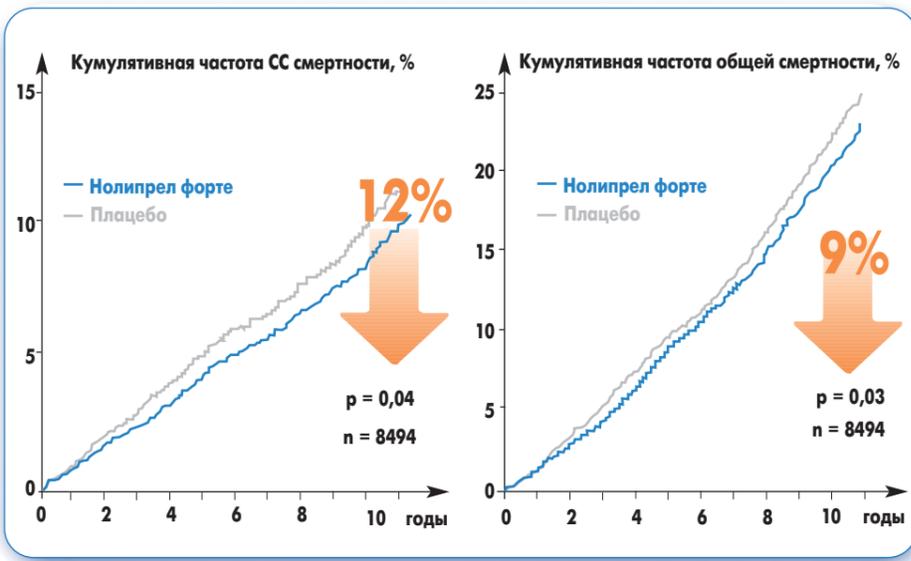


Рис. 1. Снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа в исследовании ADVANCE-ON

Важно, что даже при одинаковом уровне контроля артериального давления (АД) в обеих группах (137/74 – в группе Нолипрела форте и 138/75 – в группе сравнения) количество фатальных СС осложнений и смертность от любых причин были достоверно меньше именно в группе Нолипрела.

Эти результаты исследования ADVANCE-ON четко демонстрируют, что не только факт снижения АД важен, но от выбора антигипертензивного препарата больным СД 2 типа сегодня зависит их будущее на следующие 10 лет. Кроме того, важно, что чем раньше начато лечение, тем лучше результат.

Были ли продемонстрированы подобные результаты с другими антигипертензивными препаратами у больных СД 2 типа?

Это важный вопрос. До исследования ADVANCE-ON мы располагали только данными 10-летнего наблюдения за 871 больным СД 2 типа в исследовании UKPDS. Это исследование имело похожий дизайн: контролируемую часть, где пациентам исходно назначали ИАПФ (каптоприл) или β-блокатор (атенолол), а в группе контроля – другие АГ препараты, и дальнейшее наблюдение в условиях реальной клинической практики. В первые годы наблюдения, когда была разница в уровне АД между группами, было получено снижение риска развития осложнений и смерти из-за диабета, хотя достоверного снижения риска инфаркта миокарда и общей смертности получено не было. Когда после рандомизированной части пациенты продолжили наблюдение в условиях реальной клинической практики и исчезла разница в цифрах АД между группами, то исчезла и разница в частоте развития осложнений и смерти из-за диабета.

Вот почему результаты исследования ADVANCE-ON с Нолипрелом форте представили чрезвычайный интерес и стали очень важной новостью для ученых, поскольку они кардинально отличались от предыдущих результатов UKPDS с другой АГ терапией. В исследовании ADVANCE-ON убедительно продемонстрированы преимущества раннего назначения Нолипрела форте в снижении риска смертности у больных СД 2 типа в течение 10 лет наблюдения.

Мы убедились в том, что у пациентов с СД 2 типа может существовать в некотором роде «память», и если больных с самого начала весьма эффективно лечили оригинальной комбинацией

периндоприла/индапамида, и если через время часть пациентов перестала его принимать, эффект СС защиты продолжался до 10 лет. Это убеждает нас в необходимости инициировать данную АГ терапию как можно раньше для больных СД 2 типа.

Как бы Вы могли объяснить долгосрочные преимущества Нолипрела форте, полученные в исследовании ADVANCE-ON?

На сегодняшний день нет абсолютно четкого объяснения, как с Нолипрелом форте удалось получить долговременную защиту до 10 лет. Крупные рандомизированные исследования, такие как ADVANCE, ADVANCE-ON, не дают нам никаких патогенетических объяснений, они показывают, правильная ли наша

тактика в сфере контроля АД у больных СД 2 типа или нет. Поиск патогенетических объяснений – это совсем другой этап. В частности, мы знаем, что оригинальная комбинация периндоприла/индапамида способна улучшать микроциркуляцию и перфузию органов. Тогда как при СД наблюдается поражение микроциркуляции – уменьшается количество и плотность сети функционирующих капилляров. Этот феномен называется «рарефикация». При наличии еще и АГ рарефикация становится еще более выраженной и интенсивной, и эти изменения лежат в основе развития многих сосудистых осложнений. И, собственно, доказанное влияние Нолипрела форте на микроциркуляторное русло и улучшение органной перфузии может быть объяснением уменьшения количества опасных осложнений, таких как СС смертность и смертность от всех причин.

уровень ниже 140/85 мм рт. ст. При этом основной вопрос: чем это делать? Какой АГ терапией? И результаты исследования ADVANCE-ON дали нам новое понимание важности как можно более раннего назначения наиболее эффективного АГ препарата и более эффективного контроля АД. Поскольку наш выбор определяет дальнейшее будущее больных СД 2 типа, как минимум, на следующие 10 лет.

Более того, принимая во внимание результаты разных исследований с различной АГ терапией, очевидно, что наибольшую эффективность в защите больных СД 2 типа от СС осложнений и смерти показала именно оригинальная комбинация периндоприла/индапамида. И те пациенты, которые с первого дня исследования ADVANCE-ON принимали именно Нолипрел® форте, получили все преимущества по защите от СС событий, и эта защита длилась 10 лет.

И если такие результаты были получены в крупном исследовании с участием тысяч больных СД 2 типа, то понятно, что каждый врач может получить аналогичный результат в своей практике, когда будет назначать такую же терапию.

Поэтому я считаю целесообразным назначение больным с АГ и СД 2 типа именно оригинальной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) с самого начала лечения.

Тем более, что данная комбинация также доказала свою высокую АГ эффективность. Например, в Украине было проведено открытое исследование ПРАКТИК с участием 762 больных с АГ и СД 2 типа. Средний уровень АД на момент включения в исследование составил 174/101 мм рт. ст., несмотря на принимаемую в 94% случаев какую-либо АГ терапию, в том числе комбинации с ИАПФ и БРА II. Когда всех больных перевели на прием фиксированной комбинации периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг, то уже через 1 неделю АД достоверно снизилось на 20/10 мм рт. ст. от исходных значений. К концу исследования, через 12 недель, АД снизилось на 45/21 мм рт. ст. в среднем, и 75% пациентов достигли АД менее 140/90 мм рт. ст.

Выводы

- Особенностью больных с АГ и СД 2 типа является высокий риск развития именно макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, которые и являются главной причиной смерти у этих пациентов.

- У больных с АГ и СД 2 типа необходимо как можно раньше отдавать предпочтение наиболее эффективным АГ препаратам с доказанной способностью снижать риск фатальных осложнений.

- Единственная АГ терапия, которая показала у больных СД 2 типа достоверное снижение риска СС и общей смертности в течение 10 лет наблюдения, – это оригинальная комбинация периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) в исследовании ADVANCE-ON.

- На сегодняшний день признано целесообразным назначением больным с АГ и СД 2 типа именно оригинальной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) с самого начала лечения.

Подготовила Наталья Очеретяная

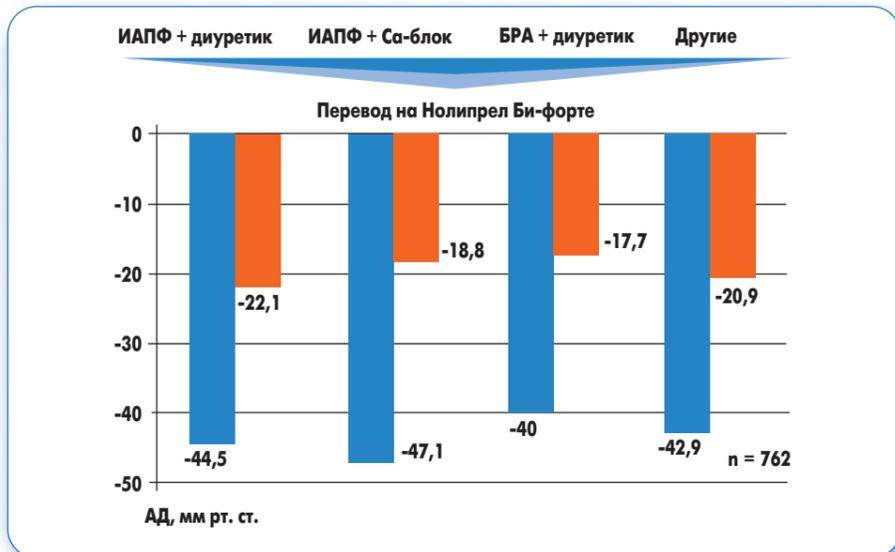


Рис. 2. Снижение АД при переводе на Нолипрел Би-форте у больных СД 2 типа, которые не достигли контроля АД при приеме других комбинаций в исследовании ПРАКТИК

Ноліпрел® аргинин форте

ПЕРИНДОПРИЛА АРГІНІН 5 мг/ІНДАПАМІД 1,25 мг; ПЕРИНДОПРИЛА АРГІНІН 10 мг/ІНДАПАМІД 2,5 мг

аргинин форте

Би-форте

От Вашего решения сегодня...



...зависит будущее пациента

с АГ и СД 2 типа на следующие 10 лет

СКЛАД: НОЛІПРЕЛ® аргинин: 1 таблетка містить 2,5 мг периндоприлу аргініну та 0,625 мг індапаміду; НОЛІПРЕЛ® аргинин ФОРТЕ: 1 таблетка містить 5 мг периндоприлу аргініну та 1,25 мг індапаміду; НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: Діючі речовини: 1 таблетка містить 10 мг периндоприлу аргініну та 2,5 мг індапаміду. **Допоміжні речовини:** лактози моногідрат та інші. **ПОКАЗАННЯ:** НОЛІПРЕЛ® аргинин: Есенціальна гіпертензія; НОЛІПРЕЛ® аргинин ФОРТЕ: Есенціальна гіпертензія. Призначають у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску під час застосування периндоприлу у монотерапії, НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, які потребують лікування периндоприлом 10 мг та індапамідом 2,5 мг. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:** Для перорального застосування. 1 таблетка на добу, бажано вранці перед їдою. **Пацієнти літнього віку:** НОЛІПРЕЛ® аргинин: 1 таблетка препарату НОЛІПРЕЛ® аргинин на добу, НОЛІПРЕЛ® аргинин ФОРТЕ: Лікування необхідно розпочинати, враховуючи показники артеріального тиску та функції нирок. НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: Слід визначити рівень креатиніну плазми крові з урахуванням віку, маси тіла та статі. **Пацієнти з порушеннями функції нирок:** Звичайне медичне спостереження має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію крові. При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. При нирковій недостатності помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) максимальна доза складає 1 таблетку препарату НОЛІПРЕЛ® аргинин на добу. **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** Підвищена чутливість до периндоприлу або будь-яких інших інгібіторів АПФ, індапаміду або до будь-яких інших препаратів сульфонісечовини, до будь-якої допоміжної речовини; ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія; ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) для препаратів НОЛІПРЕЛ® аргинин та НОЛІПРЕЛ® аргинин ФОРТЕ; порушення функції нирок помірного та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) для препарату НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ; печінкова недостатність; тяжке порушення функції печінки; згідно із загальними правилами, цей лікарський засіб не рекомендується призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Через відсутність достатнього клінічного досвіду НОЛІПРЕЛ® аргинин не слід застосовувати: пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі; пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ:** **Спеціальні застереження:** Одночасне застосування літію, калійзберігаючих діуретиків, калію, замінників солі з калієм та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендоване. **Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, анемія:** Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресантами, аллопуринолом або прокаїнамідом. Рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. **Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк:** необхідно терміново припинити прийом препарату та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Анафілактичні реакції під час десенсибілізуючої терапії. **Інгібітори АПФ** слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення під час проведення імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Анафілактичні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібітором АПФ. **Вагітність:** Після встановлення вагітності лікування інгібіторами АПФ необхідно негайно припинити та, у разі необхідності, призначити альтернативну терапію. **Печінкова енцефалопатія:** У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити. **Фотосенсибілізація:** Під час виникнення таких реакцій рекомендується припинити лікування препаратом. **Застереження:** Печінкова недостатність: Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітора АПФ та забезпечити відповідне медичне спостереження. **Порушення функції нирок:** застосування препарату необхідно припинити з можливістю відновлення лікування у меншій дозі або однією зі складових препаратів. Таким пацієнтам необхідно проводити частий моніторинг калію та креатиніну. **Реноваскулярна гіпертензія:** Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є ревазкуляризація. Ризик артеріальної гіпертензії та/або ниркової недостатності (наєвності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів). Ризик артеріальної гіпертензії під час значного дефіциту води та електролітів у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, у випадках стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом. У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням. У пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій) є ризик різкого зниження артеріального тиску. Таким пацієнтам необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові. Після відновлення ОЦК та нормалізації артеріального тиску лікування може бути відновлено у зменшеній дозі або однією зі складових препаратів. Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеною початковою дозою. Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія: Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка. Пацієнти з атеросклерозом: Ризик виникнення гіпертензії є в усіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати хворим з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати з низької дози. **Кашель:** Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, можливе виникнення сухого кашлю. Рівень калію: слід проводити регулярний моніторинг рівня калію. **Гіперкаліємія:** До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, ітеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амліорид), з харчовими добавками, що містять калій, або замінниками солі з калієм; або прийом інших препаратів, що спричинюють підвищення концентрації калію у сироватці крові (гепарин). Слід часто контролювати рівень калію в сироватці крові. **Гіпокаліємія:** Слід попередити виникнення гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) у певних категоріях пацієнтів високого ризику (пацієнти літнього віку та/або ті, хто недостатньо харчується, приймає багато ліків, пацієнти з цирозом печінки та набряками й асцитом, пацієнти з ІХС та серцевою недостатністю). У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію. **Натрій плазми:** Рівень натрію у плазмі крові необхідно перевіряти до початку лікування та регулярно під час лікування. Його проводять частіше у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з цирозом печінки. **Гіперкаліємія:** У таких випадках лікування слід припинити до обстеження функції парашютовидних залоз. **Гіперуріємія:** У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може бути тенденція до підвищення кількості нападіє подагри. Анаестезія: рекомендується відмінити за одну добу до хірургічного втручання. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю лактази, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози: не слід призначати. **Хворим на цукровий діабет:** контроль глюкози крові є дуже важливим, особливо при зниженому рівні калію. **Расові особливості:** Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас. **Літні:** необхідно данні щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів. **Спортсмени:** Під час застосування препарату можливий позитивний результат при проведенні допінг-контролю у спортсменів. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ:** Не рекомендоване: одночасне застосування літію, калійзберігаючих діуретиків, калію, замінників солі з калієм та комбінації периндоприлу/індапаміду. **Важливо!** що потребують особливої уваги: Баклофен, системні нестероїдні протизапальні препарати (у тому числі ацетиленісаліцилова кислота у великих дозах), протидіабетичні засоби, препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», препарати, які можуть спричинити гіпокаліємію, серцеві глікозиди. **Важливо!** що потребують уваги: інгіпримолоніліні (трициклічні) антидепресанти, нейротропічні засоби, кортикостероїди, тетрацикліди, тетраэкоксидид, інітиліпертанзени препарати, аллопуринол, цитостатичні, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід, препарати для анестезії, діуретики (пазіриди та петльові), йодоконтрастні засоби, солі кальцію, циклоспорин. **ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДЮЮ:** Застосування препарату у I триместрі вагітності не рекомендоване. Застосування препарату протипоказане у II та III триместрах вагітності. **ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС КЕРУВАННЯ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО РОБОТИ З ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ:** У деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або у разі комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Часті: парестезія, головний біль, астения, запаморочення, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпертензія (у т. ч. ортостатична), сухий кашель, запор, сухість у роті, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, анорексія, біль в абдомінальній ділянці, порушення смаку, диспепсія, діарея, висипання, свербіж, макулопапульозні висипання, судоми. **Нечасті:** зміни настрою або порушення сну, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, головної шлунки та/або гортани, кропив'янка, реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до розвитку алергічних та астматичних реакцій; пурпура – можливе заострення існуючого системного червоного вовчачка, ниркова недостатність, імпотенція, пилівість. **Рідкісні:** гіперкаліємія. **Дуже рідкісні:** тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, гемолітична анемія; анемія (пацієнти після трансплантації нирки, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі); сплутаність свідомості; інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику; можливе вторинне виникнення аритмії, у тому числі брадикардії, шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь, стенокардія та інфаркту міокарда (внаслідок надмірної гіпотензії); воєнофілліна пневмонія, риніти, панкреатит; цитолітичний або холестатичний гепатит; мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса – Джонсона, повідомлялося про випадки реакції фото сенсибілізації, гостра ниркова недостатність. **Частота невідома:** неперитомність, васкуліт, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (може бути летальною), у випадку печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії; подовження інтервалу Q-T на електрокардіограмі; збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування; підвищення рівня печінкових ферментів; незначне підвищення рівня креатиніну у плазмі та сечі (зникає після припинення прийому препарату); зниження рівня калію до стану гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із групи ризику; підвищення рівня калію (засякач тимчасове); гіпонатріємія з гіповоломією можуть призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії; гіпоглікемія. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ:** **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:** НОЛІПРЕЛ аргинин ФОРТЕ, НОЛІПРЕЛ Бі-ФОРТЕ – це комбінація інгібітора АПФ периндоприлу аргініну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом. **УПАКОВКА:** НОЛІПРЕЛ® аргинин (периндоприлу аргініну 2,5 мг/індапаміду 0,625 мг); НОЛІПРЕЛ® аргинин ФОРТЕ (периндоприлу аргініну 5 мг/індапаміду 1,25 мг); НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ (периндоприлу аргініну 10 мг/індапаміду 2,5 мг). Упаковка по 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток у коробці з картону. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ:** за рецептом. **ЛС ЛАБОРАТУАР СЕРВ С.** Франція, 50 рю Карно, 92284 Сорен седекс, Франція. * Детальна інформація викладена у повній інструкції для медичного застосування препаратів НОЛІПРЕЛ® аргинин Р/л №: UA/5650/01/01 (затверджено наказом МОЗ України № 810 від 22.11.2011), НОЛІПРЕЛ® аргинин ФОРТЕ Р/л №: UA/5650/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 810 від 22.11.2011), НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ Р/л №: UA/10248/01/01 (затверджено наказом МОЗ України № 812 від 06.11.2014).

Представництво «Лс Лаборатуар Серв С», 01054, Київ, вул. Воровського, 24. Тел: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

