

Варіабельність артеріального тиску: прогностична значимість, вибір оптимального антигіпертензивного препарату

Давно доведено, що ризик кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) залежить не лише від абсолютного рівня артеріального тиску (АТ), а й від коливань АТ протягом різних проміжків часу, тобто варіабельності АТ. Феномен варіабельності АТ відомий досить давно: уже в 70-х роках минулого століття обговорювалося клінічне значення цього показника для хворих на АГ. Під варіабельністю АТ розуміють зміни АТ із плином часу; саме тимчасові інтервали між вимірами покладені в основу класифікації варіабельності АТ (рис. 1).

У дослідженні PAMELA (2007) було продемонстровано достовірну зворотну залежність між ризиком кардіоваскулярної і загальної смертності та коливаннями АТ у денний і нічний час. Після поправки на супутні фактори варіабельність діастолічного артеріального тиску (ДАТ) виявилася більш значимим предиктором ризику смерті (рис. 2).

P. Verdecchia і співавт. (2007) вивчали вплив варіабельності АТ на серцеві та цереброваскулярні ускладнення АГ. Пацієнти з уперше діагностованою есенціальною АГ (n=2649) перебували під спостереженням до 16 років (у середньому 6 років). За допомогою амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ) у пацієнтів визначили середню варіабельність САТ/ДАТ у денний і нічний час (12,7/10,4 та 10,8/8,9 мм рт. ст. відповідно). Протягом спостереження було зареєстровано 167 серцевих і 122 цереброваскулярні події. Частота серцевих подій (на 100 пацієнтів на рік) була значно вищою (p<0,05 для всіх порівнянь) у пацієнтів з варіабельністю АТ, більшою за середню, порівняно з пацієнтами з варіабельністю АТ, меншою за середню (денний САТ: 1,45 vs 0,72; денний ДАТ: 1,29 vs 0,91; нічний САТ: 1,58 vs 0,62; нічний ДАТ: 1,32 vs 0,85). Частота цереброваскулярних подій також була значно вищою в пацієнтів з високою варіабельністю АТ (p<0,05 для всіх порівнянь). Багатомірний аналіз, який враховував численні супутні фактори, показав, що висока варіабельність нічного САТ асоціювалася з ризиком серцевих подій на 51% (p=0,024).

Нещодавно було доведено, що висока варіабельність АТ значно підвищує ризик когнітивної дисфункції. E. Oishi і співавт. (2017) упродовж 5 років спостерігали 1674 пацієнтів віком ≥60 років. Статистичний аналіз із поправкою на стать і вік показав, що в пацієнтів у верхньому квартилі варіабельності АТ ризик усіх типів деменції підвищувався у 2,27 раза (p<0,001), судинної деменції – у 2,79 раза (p=0,03) і хвороби Альцгеймера – у 2,22 раза (p<0,001) (рис. 3). Схожі кореляції спостерігалися і стосовно ДАТ.

Неоднаковий вплив на варіабельність АТ може частково пояснювати різницю в ефективності різних класів та окремих антигіпертензивних препаратів щодо зниження ризику кардіо- і цереброваскулярних подій. Мабуть, найгрунтовніші докази класових ефектів були отримані A.J. Webb і співавт. (2010). Метааналіз 389 досліджень показав, що порівняно з іншими препаратами варіабельність САТ значно зменшували блокатори кальцієвих каналів (індекс варіабельності – ІВ – 0,81; p<0,0001) і непетльові діуретики (ІВ 0,87; p=0,007). Натомість блокатори рецепторів ангіотензину (ІВ 1,16; p=0,0002) і бета-блокатори (ІВ 1,17; p=0,0007) збільшували варіабельність АТ. Порівняно з плацебо найбільше варіабельність АТ зменшували блокатори кальцієвих каналів (ІВ 0,76; p<0,0001).

Пізніше A.J. Webb і співавт. (2014) встановили, що в пацієнтів, які нещодавно перенесли транзиторну ішемічну атаку або нетяжкий інсульт, варіабельність АТ і максимальний домашній АТ найбільше знижують блокатори кальцієвих каналів і діуретики, причому серед цих класів антигіпертензивних препаратів найчастіше застосовувались амлодипін та індапамід відповідно. Цей ефект забезпечувався, зокрема, за рахунок

зниження максимального САТ після пробудження і зберігався в разі комбінованої терапії амлодипіном та індапамідом.

У дослідженні ASCOT-BPLA 19257 пацієнтів з АГ (середній АТ 164/95 мм рт. ст. у спокої) рандомізували для лікування високою варіабельністю АТ асоціювалася з підвищенням ризику інсульту в 4,06 раза; подібний взаємозв'язок спостерігався стосовно ризику інфаркту міокарда та інших коронарних подій. У групі амлодипіну/периндоприлу ризик інсульту був на 22% нижчим порівняно з групою ателололу/бендрофлуметіазиду, що, на думку дослідників, повністю пояснюється зниженою варіабельністю денного САТ при лікуванні амлодипіном/периндоприлом (p<0,0001).

Щоб краще вивчити здатність амлодипіну зменшувати варіабельність АТ порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами, J.H. Wang і співавт. (2014) проаналізували 5 великих досліджень (загальна кількість пацієнтів – 47558). Варіабельність АТ при лікуванні амлодипіном була значно меншою на відміну від ателололу, лізиноприлу та еналаприлу (p<0,0001). Метааналіз показав, що амлодипін значно зменшував варіабельність АТ порівняно з усіма активними препаратами (p=0,005).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні X-CELLENT у 579 пацієнтів з АГ порівнювали ефективність амлодипіну, індапаміду та кандесартану (Zhang Y. et al., 2011). Результати показали, що амлодипін значно зменшував варіабельність більшості параметрів АТ (САТ, ДАТ, пульсовий і середній АТ) в усіх трьох часових проміжках (24 години, у денний і нічний час), при цьому індапамід значно зменшував варіабельність САТ у двох часових проміжках (24 години й у денний час). Кандесартан на варіабельність АТ не впливав.

Отже, дослідження свідчать, що амлодипін, периндоприл та індапамід мають переваги над іншими антигіпертензивними препаратами щодо зменшення варіабельності АТ. Крім того, що комбінації саме цих препаратів продемонстрували кращі результати в лікуванні різних популяцій пацієнтів з АГ (дослідження ASCOT, PIANIST, EFFICIENT та ін.). На фармацевтичному ринку України представлені фіксовані комбінації периндоприлу/амлодипіну (Амлеса), периндоприлу/індапаміду (Ко-Пренеса) та периндоприлу/амлодипіну/індапаміду (Ко-Амлеса) у різних дозуваннях, що дозволяє підібрати оптимальну схему лікування. Додатковими перевагами цих препаратів словенської компанії KRKA є зручна блистерна упаковка, яка забезпечує можливість зручного контролю прийнятої дози, легке коригування дози та відсутність контакту з навколишнім середовищем, а також демократична вартість, що робить якісну європейську терапію доступною і для українських пацієнтів.



АГТ – антигіпертензивна терапія; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; КСХН – кінцева стадія хвороби нирок; МАУ – мікроальбумінурія; ІМ – інфаркт міокарда; СУО – субклінічне ураження органів.

Рис. 1. Різні типи варіабельності АТ, їх детермінанти та прогностична значимість для кардіоваскулярних і ниркових подій (Parati G. et al., 2012)

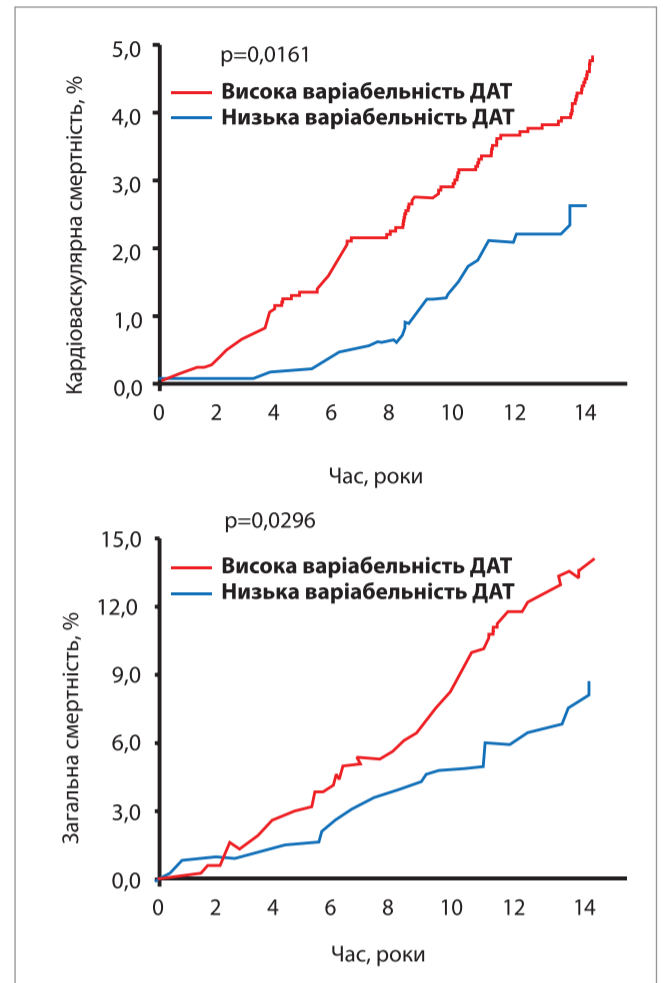


Рис. 2. Кардіоваскулярна і загальна смертність у пацієнтів з добовою варіабельністю ДАТ, вищою та нижчою за середню в популяції (Mancia G. et al., 2007)

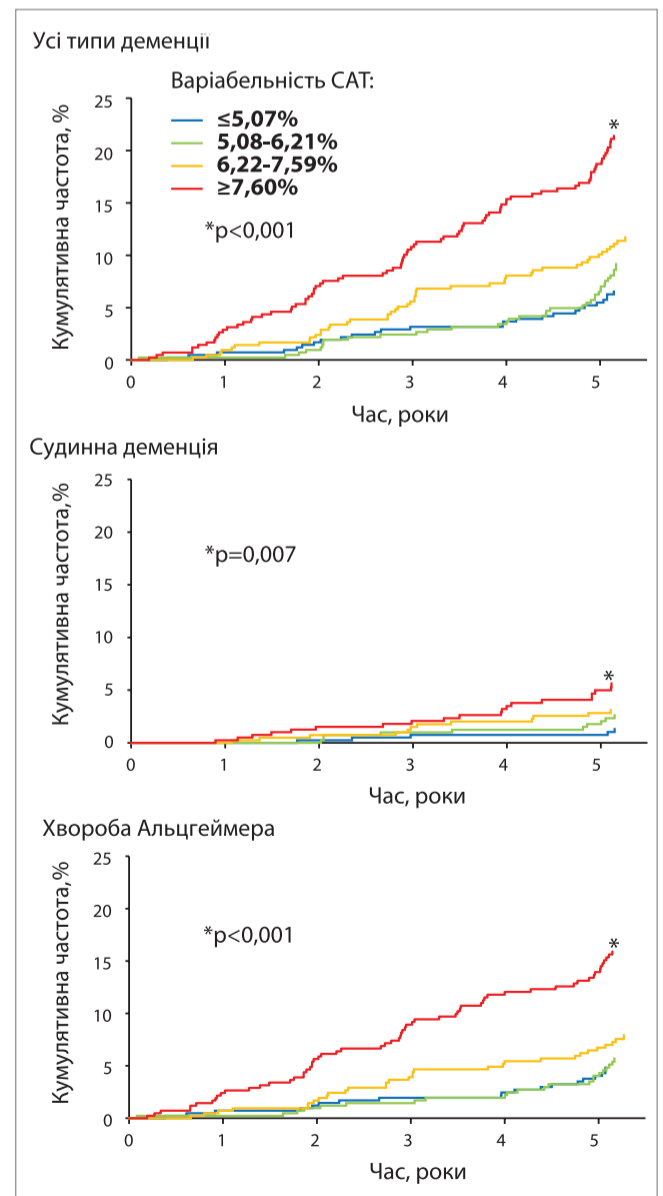


Рис. 3. Кумулятивна частота всіх типів деменції, судинної деменції та хвороби Альцгеймера залежно від квартилів варіабельності домашнього САТ

Підготував Олексій Терещенко



Доверие к препаратам КРКА — это доверие к европейским инновациям и высокому качеству

КО-ПРЕНЕССА®

периндоприл и индапамид
2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА®

периндоприл, амлодипин и индапамид
4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕССА®

периндоприл 4 мг и 8 мг

АМЛЕССА®

периндоприл и амлодипин
4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренесса. Состав: действующее вещество: периндоприла терт-бутиламин; 1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламина. Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца. Долгосрочное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»). Предотвращение возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. **Фармакологические свойства:** периндоприл проявляет активность при легкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое АД как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл снижает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению системного артериального давления. Увеличение периферического кровообращения происходит практически без изменения частоты сердечных сокращений. Как правило, увеличивается почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации практически не меняется. **Побочные реакции:** нарушение сна и перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия. Очень редко: помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, васкулит, кашель, одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, нарушения пищеварения, диарея, запор, сухость во рту, панкреатит, цитопитический или холестатический гепатит, высыпания, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница, полиморфная эритема, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, случаи агранулоцитоза и панцитопении, повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, возникновение обратной гиперкалиемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией. Редко: повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Ко-Пренесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид; 1 таблетка содержит 2 мг периндоприла терт-бутиламина и 0,625 мг индапамида, или 4 мг периндоприла терт-бутиламина и 1,25 мг индапамида, или 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида. Ко-Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл и диуретик. Код АТХ С09В А04. **Клинические характеристики. Показания:** эссенциальная гипертензия. **Фармакологические свойства.** Ко-Пренесса® — это комбинация периндоприла терт-бутиламина соли, ингибитора АПФ и индапамида, сульфонамидного диуретика. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида). Фармакологический механизм действия, связанный с препаратом Ко-Пренесса®, у пациентов любого возраста с артериальной гипертензией препарат, в зависимости от дозы, оказывает антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя. Это антигипертензивное действие длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифилаксии; прекращение лечения не вызывает повышения артериального давления. В ходе клинических исследований спутствующий прием периндоприла и индапамида вызвал антигипертензивный эффект синергической природы в отличие от эффекта, полученного при приеме каждого компонента по отдельности. Связь с периндоприлом: периндоприл проявляет активность при легкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4–6 часов после однократного приема препарата и длится не менее 24 часов; окончательные эффекты составляют примерно 80%. У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит в среднем, в течение одного месяца лечения и поддерживается без появления тахифилаксии. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и улучшает эластичность крупных артерий, корректирует структурные изменения в артериях и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ и тиазида уменьшает риск гипокальциемии, вызванной диуретиком, в отличие от действия, производимого только одним компонентом. Связь с индапамидом: индапамид в качестве монотерапии имеет антигипертензивное действие, которое длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект является слабым. Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению состояния артерий и снижает общую и артериальную сосудистую резистентность. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка. При увеличении дозы тиазидного диуретика и тиазидоподобных диуретиков противогипертензивный эффект достигается максимальной при продолжении усиления побочных эффектов. Если лечение неэффективно, дозу не следует увеличивать. Более того, было доказано, что при кратковременном, среднем и долгосрочном лечении пациентов с артериальной гипертензией индапамид не влияет на метаболизм жиров (триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности) и углеводов, даже у пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией. **Побочные реакции:** тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Об анемии сообщалось во время лечения ингибиторами АПФ при особых обстоятельствах (у пациентов с пересаженной почкой и прошедших санацию гемодиализа). Нарушение сна или перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия, помутнение сознания, шум в ушах, ортостатическая или артериальная гипотензия, аритмия, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, сухость во рту, дисгевзия, нарушения вкуса, диарея, запор, панкреатит, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитопитический или холестатический гепатит, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели и/или гортани, мультиформная эритема, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, артралгия, миалгия, судороги, боль в спине, нарушения мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, пинкмакия, периферический отек, утомляемость, боль в груди, астеня, беспокойство, повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ (в большинстве случаев, связанных с холестазом), повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкалиемия, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов. **Фармакологические свойства.** Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как в виде монопрепаратов, так и в составе препарата Амлесса, существенно не отличаются. Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Превращающий фермент, или киназа, является экзопептидазой, которая позволяет превращать ангиотензин I в ангиотензин II, а также способствует распаду вазодилаторного агента брадикинина в образование неактивного гептапептида. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем самым, к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ относительно снижения артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашель). Амлодипин — антагонист ионов кальция, блокирующий поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что энергия для пути уменьшения амлодипином ишемии миокарда. 1. Амлодипин расширяет периферические артерии и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), которое преодолевает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. 2. Механизм действия амлодипина также, возможно, приводит к расширению основных коронарных артерий и коронарных артерий. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. Дозировка при артериальной гипертензии 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки продлевает общее активное время, время до начала стенокардии и время до депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардий и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина. Информация Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Амлесса. Состав: действующие вещества: 1 таблетка содержит 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бисилата) или 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бисилата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бисилата); вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят, кальция хлорид, гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ С09В В04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином). **Побочные реакции:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью фермента G-6PD, уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита, аллергическая реакция (крапивница), гиперкалиемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела, бессонница, изменение настроения, нарушение сна, сонливость, головокружение, головная боль, тремор, гипостезия, парестезия, периферическая нейропатия, спутанность сознания, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, симптомы ангионевротической реакции (отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели и/или гортани), крапивница, полиморфная эритема, мультиформная эритема, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, сухость во рту, дисгевзия, нарушения вкуса, диарея, запор, панкреатит, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитопитический или холестатический гепатит, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели и/или гортани, крапивница, полиморфная эритема, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, артралгия, миалгия, судороги, боль в спине, нарушения мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, пинкмакия, периферический отек, утомляемость, боль в груди, астеня, беспокойство, повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ (в большинстве случаев, связанных с холестазом), повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкалиемия, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов. **Фармакологические свойства.** Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как в виде монопрепаратов, так и в составе препарата Амлесса, существенно не отличаются. Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Превращающий фермент, или киназа, является экзопептидазой, которая позволяет превращать ангиотензин I в ангиотензин II, а также способствует распаду вазодилаторного агента брадикинина в образование неактивного гептапептида. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем самым, к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ относительно снижения артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашель). Амлодипин — антагонист ионов кальция, блокирующий поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что энергия для пути уменьшения амлодипином ишемии миокарда. 1. Амлодипин расширяет периферические артерии и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), которое преодолевает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. 2. Механизм действия амлодипина также, возможно, приводит к расширению основных коронарных артерий и коронарных артерий. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. Дозировка при артериальной гипертензии 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки продлевает общее активное время, время до начала стенокардии и время до депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардий и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина. Информация Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Ко-Амлесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид, амлодипин; **Лекарственная форма:** таблетки — 2 мг/0,625 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг; 8 мг/2,5 мг/10 мг; **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (и АПФ), другие комбинации. Периндоприл, индапамид и амлодипин. Код АТХ С09В Х01. **Фармакологические свойства.** Ко-Амлесса — это комбинация из трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Периндоприл — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, индапамид — сульфониламидный диуретик, амлодипин — ингибитор тока ионов кальция, относящийся к группе дигидропиридинов. Фармакологическое действие препарата Ко-Амлесса обусловлено свойствами каждого из этих компонентов в отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл / индапамид имеет аддитивный, синергический эффект двух антигипертензивных компонентов. **Клиническая характеристика. Показания:** Ко-Амлесса показана для лечения артериальной гипертензии пациентами, которым необходимо лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином в таких дозах, которые имеются в фиксированной комбинации Ко-Амлесса. **Побочные реакции.** Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности: головокружение, головная боль, парестезия, сонливость, нарушение зрения, шум в ушах, палпитация, приливы, артериальная гипотензия (и связанные с ней симптомы), кашель, одышка, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота), сухость в полости рта, нарушение перистальтики кишечника (запор, диарея, запор), зуд, кожные высыпания, макулопупулезные высыпания, судороги мышц, астеня, ломоть и других частей тела, усталость. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата.

