

Изменение концепции лечения АГ при метаболическом синдроме: от препаратов выбора к оптимальной лекарственной комбинации

А.О. Конради

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Ключевые слова: Метаболический синдром, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, трандолаприл, верапамил

The changing strategies of antihypertensive treatment in metabolic syndrome: From drugs of choice towards an optimal therapeutic combination

A.O. Konrady

Key words: Metabolic syndrome, hypertension, combination therapy, trandolapril, verapamil

Статья поступила в редакцию: 12.01.08. и принята к печати: 22.01.08.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой различное сочетание факторов риска в виде нарушений обмена углеводов, липидов, а также повышения артериального давления, наблюдающееся, как правило, на фоне абдоминального ожирения. Критерии данного синдрома активно обсуждаются, но большинство экспертов сегодня склоняется к модифицированным критериям АТР III (2005) [1], которые были одобрены и в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года [2]. Интерес к особенностям пациентов, имеющих МС, с точки зрения выбора препарата (препаратов) для коррекции артериальной гипертензии (АГ) продиктован следующими их особенностями: высокая распространенность данного состояния, увеличивающаяся с возрастом, высокий риск развития сахарного диабета (повышение в 6 раз) и сердечно-сосудистых осложнений (повышение в 3 раза), более выраженное поражение органов-мишеней, в частности более частое обнаружение гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, почечной дисфункции, утолщения стенки сонных артерий, а также отчетливые признаки активации различных нейрогуморальных систем (симпатической нервной системы, ренин-ангиотензиновой системы) и повышение маркеров неспецифического воспаления.

В связи с этим коррекция АГ, наряду с другими факторами риска, становится у этих пациентов крайне важной задачей, тогда как выбор лекарственного препарата во многом зависит от эффектов не только на гемодинамические, но и на метаболические показатели. Обследование на предмет выявления факторов риска и поражений органов-мишеней у этих пациентов также должно проводиться более тщательно [1–2].

Частота различных нарушений углеводного и липидного обмена у лиц с артериальной гипертензией

Общая распространенность метаболического синдрома зависит от демографических характеристик

исследуемой группы и используемых критериев. Она колеблется от 10 до 35% в различных популяциях. Возраст и этническая принадлежность играют важнейшую роль. В большинстве популяций АГ является одной из самых распространенных составляющих МС, тогда как реже всего наблюдается нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии натощак. В частности, в знаменитом исследовании PAMELA [3] АГ была самой распространенной составляющей МС (95.4%); далее по убывающей встречались гипертриглицеридемия (77.1%), снижение ЛПВП (72.2%), центральное ожирение (58.5%) и НТГ (31.5%). В популяции США в рамках программы NHANES [4] при анализе почти 9 тысяч больных с МС АГ имела у 34% лиц, тогда как абдоминальное ожирение у 39%, а гипертриглицеридемия у 30%.

Кроме того, следует иметь в виду, что артериальная гипертензия редко является единственным фактором риска даже у лиц без метаболического синдрома. При этом число метаболических нарушений у больных с АГ прогрессивно нарастает с возрастом. В исследовании SMOOTH [5] (San Marino Observational Outlooking Trial on Hypertension) проводилась оценка связи АГ, ассоциированных метаболических факторов и других факторов риска в популяции Сан-Марино — маленького средиземноморского государства. Девять врачей провели обследование 4590 лиц (44% всей популяции Сан-Марино от 40 до 75 лет). Среди обследованных 2446 имели нормальное АД и 2144 — АГ. Больные с АГ реже курили (20.1% против 27.8%), имели больший ИМТ (28.1 ± 4.5 против 25.8 ± 3.7 г/м²), чаще страдали СД (15.8 против 6.3%), дислипидемией и повышением уровня мочевой кислоты.

В 2004 году были опубликованы результаты эпидемиологии АГ на территории Италии [6]. Среди 4059 больных АГ, осмотренных в 2000 году, АГ как единственный фактор риска наблюдалась лишь у 13.7%, в

остальных случаях отмечено наличие других факторов риска. При этом 60% больных могли быть отнесены к группе высокого и очень высокого риска.

В России больших многоцентровых исследований в отношении встречаемости МС не проводилось. Наиболее информативные данные получены в Новосибирске [7], свидетельствующие о высокой распространенности данного состояния и большой частоте именно АГ.

Принципы назначения антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме

Снижение массы тела за счет низкокалорийной диеты и повышения физической активности является краеугольным камнем лечения пациентов с метаболическим синдромом и, несомненно, способствует снижению АД.

Несмотря на высокую актуальность проблемы, количество исследований в отношении антигипертензивной терапии у больных с МС относительно невелико. Антигипертензивная терапия должна назначаться при уровне АД более 140/90 мм рт.ст. В связи с высоким сердечно-сосудистым риском пациенты с метаболическим синдромом требуют более жесткого контроля АД со снижением его уровня ниже «высокого нормального», являющегося критерием наличия АГ при метаболическом синдроме (130/85 мм рт.ст.). Более того, рекомендации по АГ 2007 года, которые позволяют относить больных с МС к категории высокого риска независимо от органных поражений [2], определили целевые значения АД для таких пациентов такие же как и при явном сахарном диабете — 130/80 мм рт.ст. Необходимость назначения терапии лицам с МС и высоким нормальным АД в настоящее время не доказана, но не исключено, что в ближайшее время подобная тактика будет признана целесообразной в целях профилактики органных поражений. Более того, имеются данные о том, что блокада РАС может предотвратить развитие АГ у этой категории больных [8–9].

В лечении АГ у больных с МС следует использовать препараты, которые не увеличивают риск развития сахарного диабета, не способствуют прибавке массы тела, усугублению инсулинорезистентности и липидных нарушений. В связи с этим применение бета-блокаторов при отсутствии специальных показаний у таких пациентов не оправдано [2]. Препараты с высокой селективностью и/или наличием вазодилататорных свойств в меньшей степени обладают негативными метаболическими эффектами (или не обладают), что, однако, требует дальнейшего изучения. По этим же причинам применение высоких доз тиазидовых диуретиков, а также использование этого класса препаратов в качестве первой линии терапии нецелесообразно.

Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) снижает риск развития сахарного диабета и способствует обратному развитию негативных изменений в органах-мишенях, что делает ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II предпочтительными при выборе терапии при метаболическом синдроме [2].

Больным с метаболическим синдромом для коррекции АГ требуется, как правило, комбинированная

терапия, так как наличие инсулинорезистентности приводит к худшему ответу на лечение всеми классами антигипертензивных средств, а целевые уровни АД являются достаточно жесткими. В качестве второго препарата следует отдавать предпочтение блокаторам кальциевых каналов, которые являются метаболически нейтральными [2]. Поскольку для метаболического синдрома характерно наличие задержки жидкости, то применение небольших доз диуретиков в качестве третьего (или второго) препарата требуется у многих пациентов для достижения целевых значений АД. Существуют данные о позитивном влиянии на инсулинорезистентность агонистов имидазолиновых рецепторов. При необходимости возможно использовать комбинации 4–5 лекарственных средств.

При сочетании АГ с ожирением причиной резистентной АГ чаще всего является несоблюдение мероприятий по изменению образа жизни и недиагностированный синдром сонного апноэ [2]. Специфическая терапия последнего состояния при помощи так называемой CPAP-терапии может быть полезной в коррекции АГ у таких пациентов [10].

При наличии дислипидемии необходимо назначение статинов, тогда как развитие сахарного диабета является показанием к назначению сахароснижающих средств. Профилактический эффект ряда сахароснижающих препаратов (прежде всего из группы глитазонов) в плане развития диабета доказан, однако целесообразность и безопасность их применения у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или гипергликемией натощак еще не определена.

Эффекты антигипертензивных препаратов на метаболические показатели

Бета-блокаторы и диуретики являются наиболее «старыми» из антигипертензивных препаратов, и их эффекты, в том числе метаболические, изучены достаточно хорошо. При этом известно, что длительное применение обоих классов лекарственных препаратов сопровождается усугублением инсулинорезистентности и дислипидемии, повышением риска сахарного диабета, а использование бета-блокаторов — прибавкой массы тела [11]. Следует иметь в виду, что негативные метаболические эффекты бета-блокаторов не являются строго класс-специфичными и существенно уменьшаются при применении высокоселективных препаратов, а также препаратов с вазодилататорными свойствами. В то же время повышение дозы препарата, нередко необходимое больным с метаболическим синдромом, может приводить к потере селективности и проявлению негативных метаболических эффектов.

Начиная с опубликования результатов исследования LIFE и ALLHAT, а в последующем ряда других, в литературе стал активно обсуждаться диабетогенный эффект бета-блокаторов и диуретиков и, в связи с этим, преимущества ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и антагонистов кальция в плане профилактики сахарного диабета (рис. 1). В 2003 году (рис. 2) опубликованы результаты исследования RIUMA [12] (795 пациентов) в отношении влияния терапии диуретиками на риск развития сахарного диабета, которое показало значимую роль этого фактора. При этом, чем выше

Рис. 1. Увеличение риска сахарного диабета при терапии диуретиками/бета-блокаторами

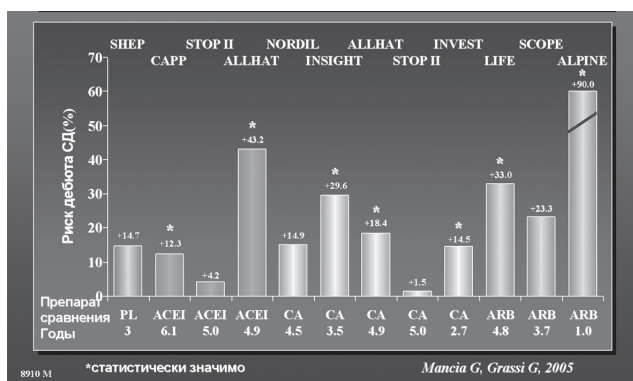
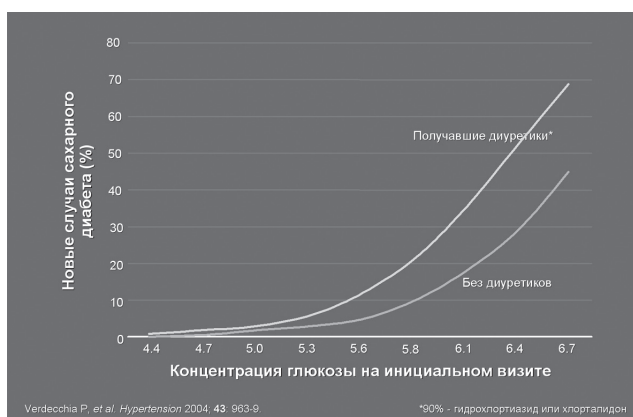


Рис. 2. Назначение диуретиков и развитие новых случаев сахарного диабета



исходный уровень гликемии, тем в большей степени нарастает риск СД при применении диуретиков.

Антагонисты кальция (АК) считаются нейтральными в отношении эффектов на метаболические параметры и могут успешно использоваться при МС. Более того, в настоящее время считается, что АК являются наиболее эффективными препаратами в отношении торможения процессов атеросклероза [2].

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II в последние годы обсуждаются как препараты, способные предотвратить развитие сахарного диабета. Теоретически имеются следующие предпосылки к применению блокаторов РАС при МС:

- Доказанные метаболические эффекты — повышение чувствительности к инсулину, снижение риска СД, позитивные эффекты на липидный обмен;
- Стимуляция дифференцировки адипоцитов за счет уменьшения эффектов ангиотензина II, — уменьшение инсулинорезистентности;
- Высокая клиническая эффективность у пациентов с ожирением и сопутствующими метаболическими расстройствами;
- Доказанные преимущества в коррекции поражения органов-мишеней (ГЛЖ, крупные сосуды, альбуминурия), которые характерны для больных с МС;
- Торможение воспаления, коррекция эндотелиальной дисфункции, торможение гиперактивности СНС — неизменных патогенетических составляющих МС.

Применение современных симпатолитиков (агонистов имидазолиновых рецепторов) патогенетически оправдано у пациентов с АГ, ассоциированной с ожирением и метаболическими нарушениями, исходя из концепции роли гиперактивности СНС в развитии МС. Ряд клинических данных свидетельствует о высокой эффективности в коррекции инсулинорезистентности. Однако данные многоцентровых проспективных исследований с применением этого класса препаратов отсутствуют, поэтому они не вошли в перечень препаратов первой линии в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2007 года [2].

Преимущества комбинации ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов в коррекции АГ у больных с метаболическими нарушениями

Традиционно в течение последних лет считается, что комбинация ингибиторов АПФ (блокаторов рецепторов к ангиотензину II) с тиазидовым диуретиком является наиболее рациональной и эффективной. Это послужило основой к разработке и широкому внедрению большого количества фиксированных лекарственных комбинаций, в состав которых, как правило, входило 12,5 (25) мг гидрохлортиазида. При этом возможные негативные метаболические эффекты тиазидовых диуретиков известны достаточно давно, но использование низких доз в сочетании с блокадой РАС считалось безопасным, а негативное влияние на прогноз столь малых доз — несущественным и недоказанным. Следует иметь в виду, что сравнение различных режимов терапии в отношении новых случаев сахарного диабета до 2006 года касалось в основном монотерапии (или терапии, основанной на каком-либо одном препарате).

В 2006 году были анонсированы результаты исследования STAR [13], которые, возможно, существенно изменят в дальнейшем отношение клиницистов к назначению даже малых доз диуретиков (в том числе в составе комбинированной терапии с метаболически нейтральными препаратами) больным с высоким риском развития сахарного диабета.

Предпосылками к проведению этого исследования были имеющиеся ранее данные, свидетельствующие о позитивных эффектах применения фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила (препарат Тарка, Эббот) на метаболические показатели у больных сахарным диабетом. Так, в 1998 году были опубликованы результаты исследования Schneider M с соавт. [14], в котором в режиме двойного слепого исследования сравнивалась клиническая эффективность и метаболические изменения двух лекарственных комбинаций — трандолаприл с верапамилом медленного высвобождения (1,6+180 мг в день) и ателолола с хлорталидоном (71+18 мг в день) у больных с сахарным диабетом типа 2 (СД2). Лечение 24 пациентов проводилось в течение 12 недель с оценкой инсулинорезистентности, уровня липидов плазмы, а также показателей суточного мониторинга АД. В группе пациентов, получавших трандолаприл/верапамил, отмечено более выраженное уменьшение суточной протеинурии, отсутствие изменений показателей липидов и углеводного обмена. Напротив, комбинация бета-блокатора и диуретика

привела к снижению индекса чувствительности к инсулину, повышению уровня триглицеридов (ТГ) и снижению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

В 2001 году были опубликованы результаты другого более крупного сравнительного исследования комбинированной терапии АГ при СД 2-го типа — TRAVEND [15]. В этом исследовании участвовало уже 103 пациента с СД типа 2 с постоянной протеинурией. Рандомизация проводилась в группы трандолаприл/верапамил (2,0/180 мг) и эналаприл/гидрохлоротиазид (20/12,5 мг). Длительность терапии составила 6 месяцев. Это было первое исследование, продемонстрировавшее преимущества комбинации ИАПФ с АК в сравнении с ИАПФ и диуретиком в низкой дозе в плане метаболических эффектов. При одинаковой степени снижения АД и уменьшении протеинурии были отмечены существенные различия в состоянии углеводного обмена между группами по окончании исследования. На фоне лечения трандолаприлом/верапамилом отмечено отсутствие динамики уровня гликированного гемоглобина, тогда как комбинация ИАПФ с диуретиком сопровождалась ростом этого показателя, а также увеличением доли больных с гипергликемией (рис. 3).

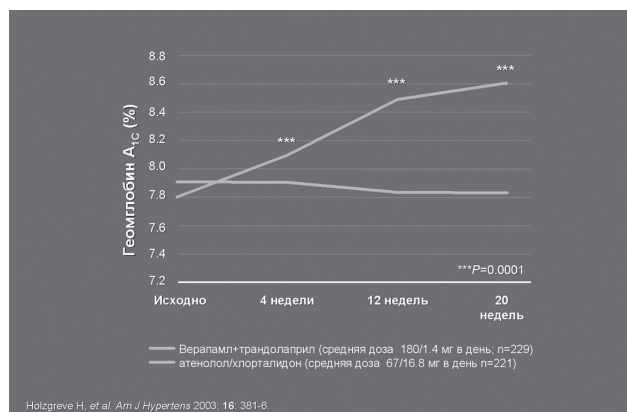
Рис. 3. Эффекты комбинаций верапамил СР/трандолаприл и эналаприл/ГХТЗ у больных с АГ и СД



В исследовании Holzgreve H. с соавторами в 2003 году [16] показано, что назначение трандолаприл/верапамил (1,4/180 мг) и атенолол/хлорталидон (средняя доза 67/16,8 мг в день) сопровождалось разнонаправленной динамикой уровня гликемии. Комбинированная терапия бета-блокатором и диуретиком приводила к нарастанию уровня гликированного гемоглобина уже на 4-й неделе терапии и к дальнейшему прогрессированию этого негативного эффекта на всем протяжении исследования (рис. 4).

Многочисленные данные о повышении числа новых случаев сахарного диабета при применении диуретиков явились одной из основных предпосылок к исследованию STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance- Исследование эффектов трандолаприла/верапамила на инсулинорезистентность). STAR явилось заключительной вехой в ряду успеха данной

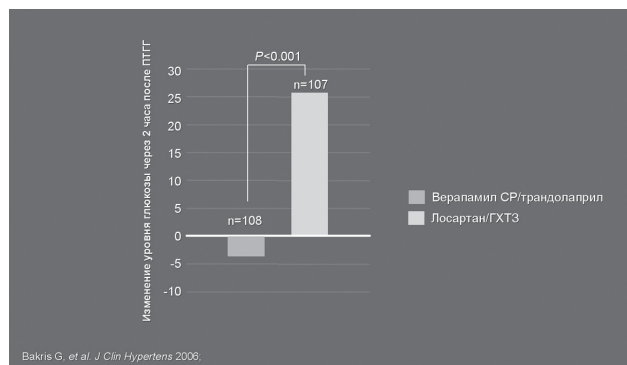
Рис. 4. Верапамил SR/трандолаприл: влияние на гликемию



лекарственной комбинации при метаболических нарушениях и касалось пациентов с МС без СД.

Исследование STAR было призвано изучить метаболические эффекты комбинации трандолаприла и верапамила СР (Тарка) в сравнении с тиазидсодержащей комбинацией — диуретика гидрохлортиазида и антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана — у больных МС с наличием АГ. Оно представляло собой многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (PROBE) в параллельных группах. Больные получали соответственно 2/180 мг комбинации трандолаприл/верапамил СР (Тарка) или 50/12,5 мг комбинации лозартана с гидрохлортиазидом. Всего было включено 276 пациентов, 240 из которых рандомизировано.

Рис. 5. STAR — первичная конечная точка



Основным параметром, оцениваемым в данном исследовании, был уровень глюкозы на фоне нагрузки глюкозой (2-часовая точка перорального теста на толерантность к глюкозе). По этому показателю были достигнуты достоверные различия между группами: отсутствие существенной динамики в группе трандолаприл/верапамид и прирост на 1,4+/-0,4 ммоль/л (p<0,001) в группе лозартан/диуретик (рис.5). Суммарная оценка теста на толерантность к глюкозе выявила достоверное повышение площади под кривой к глюкозе в группе лозартан/ГХТЗ (рис. 6). Повышение гликемии при применении комбинации с диуретиком также было подтверждено при оценке уровня гликированного гемоглобина, причем уже на 12-й неделе терапии (рис. 7). Более того, уровень инсулина плазмы также повышался

Рис. 6. STAR — изменение теста на толерантность к глюкозе

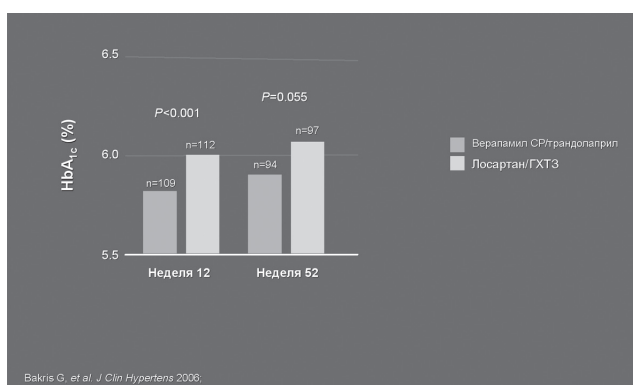
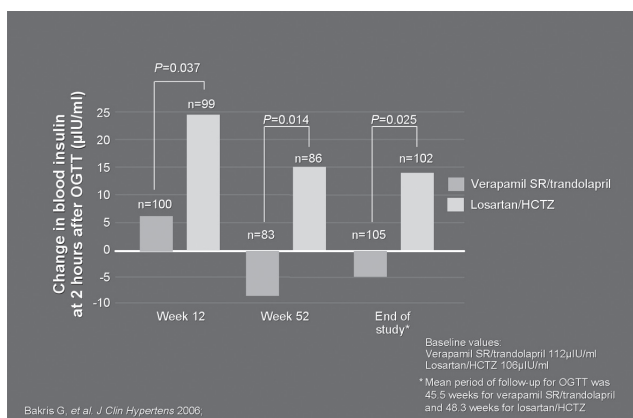
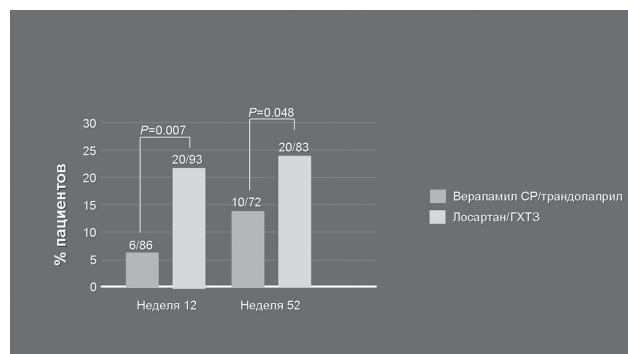
Рис. 7. STAR — динамика HbA_{1c} 

Рис. 8. STAR — динамика уровня инсулина



в 2-часовой точке в группе лосартан/ГХТЗ (рис. 8). Эти изменения сопровождалось существенным снижением индекса чувствительности к инсулину в этой группе, а также повышением числа больных, у которых на 12-й и 52-й неделе терапии развился СД. Число больных с впервые выявленным СД составило 6 против 20 на 12 неделе терапии и 10 против 91 на 52-й ($p<0,01$ для обеих точек) (рис. 9).

Рис. 9. STAR — впервые выявленный СД



При этом в обеих группах терапии отсутствовали негативные изменения в липидном спектре, а также изменения показателей неспецифического воспаления (уровня С-реактивного белка).

Исследование STAR продемонстрировало, что фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила (Тарка, Эббот) в сравнении с комбинацией лосартана с гидрохлортиазидом позволяет достичь целевых значения АД и избежать негативных метаболических эффектов, связанных с применением диуретиков. Это первое исследование, которое доказало, что применение даже низких доз диуретиков, даже в комбинации с блокатором рецепторов к ангиотензину II, который сам по себе обладает профилактическим эффектом в отношении развития СД, у больных с МС и нарушенной толерантностью к глюкозе может сопровождаться ухудшением показателей гликемии и усугублением инсулинорезистентности.

Эти данные свидетельствуют о том, что достижение цели минимизации риска сахарного диабета должно предусматривать еще более тщательный подход к выбору антигипертензивной терапии у таких пациентов. В случае, если достижение целевых значений АД возможно без применения препаратов, обладающих диабетогенным действием, следует избегать их назначения даже в небольших дозах. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2007 года [2] впервые заострили внимание на пациентах с метаболическим синдромом и подчеркнули, что блокаторы РАС и АК являются препаратами выбора у таких пациентов. Исследование STAR показало, что комбинация ИАПФ и АК может рассматриваться как комбинация выбора при метаболическом синдроме, комбинированная терапия АГ для которого необходима в подавляющем большинстве случаев. При этом достижение целевого АД остается важнейшей задачей профилактики сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных и, безусловно, предполагает использование при необходимости всех групп препаратов.

Литература

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25:1105–1187.

3. Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis Hypertension 2007;49:40–47.

4. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care. 2005; 28:2745–2749.

5. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E; SMOOTH investigators. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. J Hypertens. 2006; 24:837–843.

6. Mancia G, Volpe R, Boros S, Ilardi M, Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care. J Hypertens. 2004;22:51–57

7. Симомнова Г.И., Печенкина Е.А., Щербанова Л.В., Никитин Ю.П. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. Тезисы докладов конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». Москва 2006, С. 17.

8. Opej L, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertension 2004; 22:1453–1458.

9. Messerli F, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. J Hypertens 2004; 22:1845–1847.

10. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. J Hypertension 2004; 22: 2253–2261.

11. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwert B et al. Ramipril and the development of diabetes. JAMA 2001; 286:1882–1885.

12. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. PIUMA Hypertension 2004; 43: 963–969.

13. Bakris George, Molitch M, Hewkin A et al Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome Diabetes Care 29:2592–2597, 2006

14. Schneider M, Lerch M, Papiri M, Buechel P, Boehlen L, Shaw S, Risen W, Weidmann P. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidonetreatment in hypertensive type 2 diabetes. J Hypertens. 1996;14(5):669–77.

15. R Fernandez1, JG Puig2, JC Rodry'guez-Pe'rez3, J Garrido1 and J Redon4 on behalf of the TRAVEND Study Group Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. Journal of Human Hypertension (2001) 15, 849–856

16. Holzgreve H. Safety profile of combination of trandolapril and verapamil. J Hypertens 1997; 15: S51–S53.

Один раз в сутки

ТАРКА

(Трандолаприл / Верапамил СР)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ и ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

для пациентов с артериальной гипертензией **ПЛЮС!**:



- **Нарушения углеводного и липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемия)**
- **Ишемическая болезнь сердца**
- **Нарушения функции почек**
- **Недостаточная эффективность монотерапии**

Информация о препарате. состав: 2мг трандолаприла (ингибитор АПФ) и 180мг верапамила гидрохлорида замедленного высвобождения.

Показания к применению: Эссенциальная артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы: Внутрь одна капсула один раз в сутки.

Противопоказания: Известная повышенная чувствительность к трандолаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и/или верапамилу. Развитие ангионевротического отека в анамнезе. Кардиогенный шок. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без искусственного водителя ритма. Синдром слабости синусового узла. Хроническая сердечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью. Возраст до 18 лет

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Антигипертензивные препараты, диуретики, литий, общие анестетики, наркотические лекарственные средства/антипсихотики, аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаиамид, бета-адреноблокаторы, противоаритмические средства, хинидин, дигоксин, миорелаксанты, анксиолитики/антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антициты, симпатомиметики, алкоголь, карбамазепин, циклоспорин и теофиллин, рифампицин, фенитоин, фенотербитал, циметидин. Противодиабетические средства, грейпфрутовый сок.

Побочное действие (реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях): бронхит, гиперкалиемия, лейкопения, тромбоцитопения, тревога, нарушение равновесия, бессонница, парестезии, сонливость, обмороки, нарушение зрения, головокружение, полная атриовентрикулярная блокада, тахикардия, стенокардия, брадикардия, сердцебиение, гипотензия, приливы, одышка, заложенность синусов, тошнота, диарея, сухость во рту, ангионевротический отек, зуд, сыпь, артралгии, миалгии, учащенное мочеиспускание, полиурия, боль в груди, утомляемость, повышение ЛДГ, щелочной фосфатазы, сывороточного креатинина, остаточного азота, мочевины, АСТ и АЛТ, гиперчувствительность, гиперплазия десен, боль или дискомфорт в животе, остановка синусового узла, может развиваться или нарастать сердечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, агранулоцитоз, рвота, боль в животе, алоpecia, лихорадка, кровоизлияния в головной мозг, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита. **Передозировка:** Максимальная исследованная в клинических условиях доза трандолаприла составляет 16мг. Эта доза не вызывает признаков или симптомов передозировки. Передозировка может привести к снижению АД. Основным признаками и симптомами передозировки верапамила являются сердечно-сосудистые расстройства, резкое снижение АД (артериальная гипотензия), нарушения ритма сердца.

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва, 2004 г.

ПН014228/01-2002 от 18.07.2002

PR-RU-ABB-TAR-05(03/07)

107031, Москва, Дмитровский пер., 9
Тел.: (495) 258 4270, факс: (495) 258 4271
www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life