ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ПЕРИНДОПРИЛ

Регистрационный номер: ПСР-009398/09
Торговое наименование: Периндоприл
Международное непатентованное наименование: периндоприл
Лекарственная форма: таблетки

Состав
1 таблетка содержит *действующее вещество:* периндоприла эрбумин 4 мг;
Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) – 66,5 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 19,0 мг, крахмал кукурузный – 7,0 мг; повидон (поливинилпирролидон) – 2,5 мг; магния стеарат – 1,0 мг.

Описание: таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с риской с одной стороны и фаской с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы превращающего фермента (АПФ) ингибитор
Код АТХ: [C09AA04]
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II - ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). АПФ, или киназа, является экзопептидазой, которая обеспечивает как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.
Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность рефлекса в плазме крови (включение гуморальной обратной связи, которая препятствует высвобождению рренина) и снижается секреция альдостерона.
Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активизируется система простагландинов.
Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к снижению артериального давления (АД). При этом периферический кровоток усиливается, однако частота сердечных сокращений (ЧСС) не возрастает.
Периндоприл оказывает терапевтическое действие (blockade активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты периндоприла не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro.
Клиническая эффективность и безопасность
Артериальная гипертензия
Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.
На фоне применения периндоприла отмечается как систолическое, так и диастолическое АД в положении пациента «лежа» и «стоя».
Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток усиливается без изменения ЧСС.
Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.
Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.
Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87%-100%) остаточное ингибирование АПФ.
Прекращение терапии не сопровождается развитием синдрома «отмены».
Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка. Одновременное применение тиазидных диуретиков усиливает антигипертензивный эффект. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.
Сердечная недостаточность.
Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших периндоприл, было выявлено:
- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование периндоприла по сравнению с плацебо показало, что «изменения АД после первого приема периндоприла у пациентов с ХСН (NYHA функциональный класс по классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.
Цереброваскулярные заболевания
На фоне терапии периндоприлом трет/бутиламина по 2-4 мг/сутки (эквивалентно 2,5-5 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) как в монотерапии, так и в комбинации с индапамидом, одновременно со стандартной терапией инсульта «или артериальной гипертензии или других патологических состояний, у пациентов, имеющих в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет, значительно снижается риск возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы). Дополнительно снижается риск развития летальных или привядящих к инвалидности инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций.
Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у пациентов артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета.
Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)
На фоне терапии периндоприлом трет/бутиламина по 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) у пациентов со стабильной ИБС отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, продолжительности основных критериям эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией и 1,9%, У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1 час, периндоприлат – через 3-4 часа, Равновесная концентрация (C_{ss}) создается на 4-е сутки.
Распределение
Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг.
Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет 20% и носит дозозависимый характер.
Метаболизм
Периндоприл не обладает фармакологической активностью, Приблизительно 27% от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуется еще 5 метаболитов, не обладающих еще фармакологической активностью «через 3-4 часа после приема внутрь.
Одновременный прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.
Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и концентрацией его в плазме крови носит линейный характер.
Выведение
Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ свободной фракции метаболита составляет 3-5 часов, «Эффективный» $T_{1/2}$ составляет приблизительно 17 часов, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.
Фармакокинетика у отдельных групп пациентов
Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью, Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин,
У пациентов с циррозом печени «печеночный» клиренс периндоприла уменьшается в два раза.

Показания к применению
- *артериальная гипертензия;*
- *хроническая сердечная недостаточность;*
- *профилактика повторного инсульта* (в составе комбинированной терапии с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- *стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС):* снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к периндоприлу или другим компонентам препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с применением ингибитора АПФ;
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- Одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (См. раздел «Особые указания»).
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

С осторожностью:
- Реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки – риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности;
- ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, артериальная гипертензия;
- Почечная недостаточность;
- Гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты или/и предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность) – риск развития чрезмерного снижения АД;
- Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), гемодиализ с использованием высокопроницаемых полиакрилонитриловых мембран (например, AN69®);
- Состояние после трансплантации почки – отсутствует опыт клинического применения;
- Перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых) – риск развития анафилактоидных реакций;
- Заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), уменьшение костномозгового кроветворения на фоне приема иммунодепрессантов, сахарный диабет – риск развития агранулоцитоза и нейтропении;
- У чрезвычайней негроидной расы – риск развития анафилактоидных реакций;
- Хирургическое вмешательство (общая анестезия) – риск развития чрезмерного АД;
- Сахарный диабет (контроль концентрации глюкозы в крови);
- Гиперкалиемия;
- Одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития.
- У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Побочное действие», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
При беременности применение препарата Периндоприл противопоказано.
В настоящий момент нет необоснованных эпидемиологических данных о тератогенном риске при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода.
При планировании беременности или наступлении беременности препарат Периндоприл необходимо отменить как можно раньше и, при необходимости, проводить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.
Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод в II и III триместры беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, снижение оссификации черепных костей), а также возникновению осложнений у новорожденных (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если все же пациентка получала ингибиторы АПФ во **II-III** триместре беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.
Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии.
Период грудного вскармливания
В настоящий момент не установлено, выделяется ли периндоприл в грудное молоко. Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, по применению не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.
Фертильность
В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

Способ применения и дозы
Внутрь. Рекомендуется принимать один раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром, не разжевывая.
Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от тяжести заболевания и индивидуальной реакции на лечение.
Артериальная гипертензия
Препарат Периндоприл можно применять в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.
Рекомендуемая начальная доза 4 мг один раз в сутки, утром.
У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (особенно, при ренокавазилярной гипертензии, появлении или усилении содержания электролитов в плазме крови, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии таким пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.
Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в сутки в один прием, В случае необходимости через месяц доза может быть увеличена до 4 мг в сутки.
В начале терапии препаратом Периндоприл может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии увеличивается и снижением содержания электролитов в крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Периндоприл у данной категории пациентов.
Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до начала лечения препаратом Периндоприл (см. раздел «Особые указания»).
При невозможности отменить диуретики начальная доза препарата Периндоприл должна составлять 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в сутки, в один прием. При этом необходимо контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови.
В дальнейшем доза препарата, при необходимости, может быть увеличена, в зависимости от динамики АД. При необходимости может быть возобновлена терапия диуретиком.
У пациентов пожилого возраста рекомендуемая начальная суточная доза – 2 мг (1/2 таблетки 4 мг), в один прием. В дальнейшем через месяц дозу можно постепенно увеличить до 4 мг в сутки и, при необходимости, до максимальной – 8 мг один раз в сутки с учетом состояния почек (см. таблицу №1). Максимальная суточная доза составляет 8 мг.
Хроническая сердечная недостаточность
Лечение пациентов с ХСН препаратом Периндоприл в комбинации с калийсберегающими диуретиками и/или бета-адреноблокаторами и/или препаратами рекомендуется под тщательным медицинским наблюдением, начиная препарат в дозе 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) утром, один раз в сутки, Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг в сутки в один прием при условии хорошей переносимости дозы 2 мг и удовлетворительного контроля показателей гемодинамики.
У пациентов с ХСН, с почечной недостаточностью и со склонностью к водно-электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры, лечение препаратом Периндоприл начинают под строгим медицинским наблюдением.
У пациентов с высоким риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии (например, при приеме высоких доз диуретиков), по возможности, до начала приема препарата Периндоприл необходимо устранить гиповолемию и водно-электролитные нарушения. Рекомендуется перед началом терапии и во время ее проведения тщательно контролировать АД, состояние функции почек и содержание калия в сыворотке крови.
Профилактика повторного инсульта (в составе комбинированной терапии с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу
У пациентов с цереброваскулярным заболеванием терапию препаратом Периндоприл следует начинать с 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в течение первых 2-х недель, затем, повышая дозу до 4 мг в течение 2-х недель до применения индапамида.
Терапию следует начинать в любое время (в течение нескольких дней до нескольких лет) после перенесенного инсульта.
Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)
Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.
У пациентов со стабильным течением ИБС рекомендуемая начальная доза препарата Периндоприл составляет 4 мг один раз в сутки, Через 2 недели дозу можно увеличить до 8 мг в сутки, при условии хорошей переносимости дозы 4 мг в сутки и контроля функции почек.
Лечение пациентов пожилого возраста должно начинаться с дозы 2 мг (1/2 таблетки 4 мг), которую через неделю можно увеличить до 4 мг в сутки, В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю можно увеличить до 8 мг в сутки с обязательным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.
Особые группы пациентов
При почечной недостаточности: у пациентов с заболеваниями почек доза препарата Периндоприл устанавливается в зависимости от степени нарушений функции почек (клиренса креатинина), Контроль состояния пациента обычно включает в себя регулярное определение содержания калия и креатинина в сыворотке крови.
Таблица 1. Дозировка препарата Периндоприл при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (КК)	Рекомендуемая доза
от 60 мл/мин. и выше	4 мг
от 30 до 60 мл/мин.	2 мг (1/2 таблетки 4 мг)
от 15 до 30 мл/мин.	2 мг (1/2 таблетки 4 мг) через день
Пациенты на гемодиализе *(КК менее 15 мл/мин.)	2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в день диализа

* - Диализный клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.
Препарат Периндоприл эффективен при гемодиализе. Потребуется проведения сеанса диализа.
При заболевании печени коррекция дозы не требуется.

Побочное действие
Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ, Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось, в клинических исследованиях и которые наблюдались, при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и аспения.
Частота развития нежелательных явлений классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, парестезия, головокружение, вертиго; нечасто – сонливость, обморок; очень редко – спутанность сознания.
Нарушения психики: нечасто – нарушение сна, лабильность настроения.
Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения,
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтных нарушений: часто – шум в ушах.
Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; очень редко – стенокардия, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны сосудов: часто – выраженное снижение АД и связанные с этим симптомы; нечасто - васкулит; очень редко – инсульт, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея, запор; нечасто—сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит, ангионевротический отек кишечника.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, кожный зуд; нечасто – ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»), крапивница, фотосенсибилизация, пузырьковое пеллагроидное высыпание; очень редко – многиформная эритема.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – спазмы мышц; нечасто - артралгия, миалгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астения; нечасто – боль в грудной клетке, периферические отеки, общее недомогание, лихорадка, гадемия.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – эозинофилия; очень редко – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел «Особые указания»), гипонатриемия.
Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение концентрации мочевины в сыворотке крови и креатинина плазмы крови; редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.
Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях
В исследовании EUROPA продолжала только серьезные нежелательные явления. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3%) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2%) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, а у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмеченных случаев кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

Передозировка
Данные о передозировке периндоприла ограничены.
Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога, кашель.
Лечение: через неотложной помощи сводится к выведению препарата из организма: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.
При выраженном снижении АД – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК). Показано внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости возможно внутривенное введение альфа-адреномиметиков.
При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), может потребоваться постановка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать жизненно важные функции и концентрацию креатинина и содержания электролитов в сыворотке крови. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Лекарственные средства, вызывающие ангиоотек
Некоторые лекарственные препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития ангиоотека: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики АПФ, ингибиторы рецепторов ангиотензина II (АРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессаты, такие как циклоспорин или такролимус, тиметропам. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск ангиоотека.
Противопоказанные комбинации
Двойная блокада РААС
У пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
Противопоказано сочетание применения ингибиторов АПФ (включая периндоприл) с алискиреном и лекарственными средствами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется прием алискирена.
В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с подтвержденным поражением органов-мишеней терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС.
Противопоказано одновременное применение ингибитора АПФ (включая периндоприл) с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.
Нерекомендуемые комбинации
Двойная блокада РААС
У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
Двойная блокада РААС (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.
Эстрамустин
Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отёк.
Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови
Одновременное применение ингибитора АПФ с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амиморид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может приводить к гиперкалиемии (с возможными летальными исходами), особенно при нарушениях функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание применения периндоприла с вышеуказанными лекарственными препаратами не рекомендуется.
Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.
Препараты лития
При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение тиазидных диуретиков может усиливать риск развития токсичности лития. Использование ингибиторов АПФ с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.
Комбинации, которые требуют особой осторожности
Гипогликемические средства (инсулин и гипогликемические средства для приема внутрь)
Применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств может усилить гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.
Бензодиазепины
Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.
Калийсберегающие диуретики
У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития почечных нарушений. Необходимо прекратить прием диуретика, восполнить потерю жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также применением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.
При применении диуретиков при хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться при назначении ингибиторов АПФ.
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)
Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг в сутки и низких доз ингибитора АПФ: при терапии ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса этого желудочка менее 40% и ранее принимающихся ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае необходимости назначения этой комбинации этих препаратов.
Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.
Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц терапии и ежемесячно в последующем.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)
Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные нестероидные противовоспалительные средства) может привести к ослаблению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ.
Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.
Комбинации, которые требуют определенной осторожности
Гипотензивные препараты и вазодилататоры
Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.
Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии
Одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к усилению антигипертензивного эффекта.
Симпатомиметики
Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики) могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При применении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.
Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы, нитраты
Периндоприл можно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антикоагулянтного средства), тромболитическими средствами, бета-адреноблокаторами или/и нитратами.
Препараты золота
При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.
Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)
У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины) (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)
У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.
Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)
Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитора энкефалиназы).
При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано.
Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.
Тканевые активаторы плазминогена
В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Особые указания
Стабильная ИБС
При развитии отсюда нестабильной стенокардии (значительного или нет) в течение первого месяца терапии препаратом Периндоприл необходимо оценить соотношение пользы/риск при терапии данным препаратом.
Артериальная гипотензия
Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия развивается редко.
Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а также при диарее или рвоте, или с тяжелой ренин-ангиотензиной артериальной гипертензией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие»).
Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности, но при наличии сопутствующих компенсаторных явлений. Так и при их отсутствии.
Наиболее часто выраженная артериальная гипотензия может развиться у пациентов с более тяжелой ХСН, принимающих «петлевые» диуретики в высоких дозах, а также на фоне почечной недостаточности. Этим пациентам рекомендуется тщательный медицинское наблюдение в начале терапии и при титровании доз препарата Периндоприл, Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярным заболеванием, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.
В случае развития артериальной гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, и при необходимости ввести внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида.
Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии, После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.
У некоторых больных с ХСН и нормальным или низким АД во время терапии препаратом Периндоприл может произойти дополнительное снижение АД. Этот эффект ожидаем и обычно не является основанием для отмены препарата. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими признаками, может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата Периндоприл.
Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.
Нарушение функции почек
У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальная доза препарата Периндоприл должна быть подобрана в соответствии с КК (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем – в зависимости от терапевтического ответа, Для таких пациентов необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»).
У пациентов с симптоматическим сердечной недостаточностью, развивающимся в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может развиться к ухудшению функции почек.
У таких пациентов иногда отмечалось, случаи развития острой почечной недостаточности, обычно обратимой.
У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечалось повышение сывороточной концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, которые отмечены терапией. У пациентов терапия препаратом Периндоприл должна отменяться ингибиторами АПФ существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз, с титрованием дозы, В течение первых недель терапии препаратом Периндоприл необходимо отменить диуретические средства и регулярно контролировать функцию почек.
У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее не выявленной почечной недостаточности, особенно при сопутствующей терапии диуретиками, отмечалось незначительное и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В этом случае рекомендуется уменьшение дозы препарата Периндоприл и/или отмена диуретического средства.
Гемодиализ
У пациентов, находящих