

# Титрование β-блокаторов: наиболее важные вопросы

По итогам III научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности

**25** апреля в г. Киеве в рамках конференции «Современные достижения в профилактике и лечении сердечной недостаточности» состоялся круглый стол, на котором обсуждались особенности назначения β-блокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).



Профессор кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор

медико-наук Андрей Эдуардович Багрий в докладе осветил проблему лечения пациентов с ХСН и коморбидными состояниями.

— Преимущества включения β-блокаторов в схему лечения пациентов с ХСН доказаны в ряде крупных исследований уже достаточно давно и не вызывают сомнений. В зависимости от влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) положительные эффекты β-блокаторов при ХСН разделяют на ЧСС-зависимые и ЧСС-независимые. К первой группе относят снижение затрат энергии, улучшение коронарного кровотока, увеличение соотношения сила / частота сердечных сокращений, уменьшение сосудистого сопротивления; ко второй — снижение активности симпатической нервной системы (кардиопротекторное действие), напряжения стенки левого желудочка (ЛЖ), частоты возникновения аритмий и внезапной сердечной смерти.

Однако у практикующих врачей в процессе работы часто возникают вопросы в отношении применения β-блокаторов при ХСН. В связи с этим до настоящего времени изучаются их влияние и особенности титрования при различных патологических состояниях на фоне ХСН. Примером тому может служить исследование, результаты которого, опубликованные в текущем году в Японии, продемонстрировали дозозависимое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и улучшение прогноза у пожилых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) без явной бронхообструкции на фоне сниженной систолической функции ЛЖ и хорошей переносимости β-блокаторов (карведилола). При этом у большинства пациентов с помощью титрования удалось достичь половины целевой дозы (А. Toshihisa, 2013).

Наиболее часто возникают проблемы при титровании β-блокаторов у пациентов с низким артериальным давлением (АД), пожилого возраста, с коморбидными патологическими состояниями (заболеваниями почек, ХОЗЛ и др.).

Преимущества назначения β-блокаторов у пациентов с низким систолическим АД (САД; <110 мм рт. ст.) и ХСН (в том числе после инфаркта миокарда — ИМ) были показаны в субанализе исследования COPERNICUS (J. Rouleau et al., 2004), когда более чем у половины пациентов путем титрования удалось достичь целевой дозы карведилола на фоне его хорошей переносимости. При этом отмечались достоверное улучшение клинической картины и тенденция к улучшению прогноза в сравнении с соответствующими показателями в группе пациентов, не получавших карведилола.

Позитивные эффекты различных групп препаратов, наиболее часто используемых в лечении пожилых пациентов с ХСН, изучались в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Положительное влияние β-блокаторов (карведилола) у 1030 пациентов старше 70 лет с ХСН

и функциональным классом II-IV было продемонстрировано в исследовании COLA-II (H. Krum, 2006). Переносимость карведилола у пациентов старше 85 лет (n=297) составляла не менее 75%. Для пациентов пожилого возраста характерно наличие большого количества коморбидных состояний. Тем не менее отмечалась достаточно хорошая переносимость терапии карведилолом на фоне сахарного диабета, и данное состояние не было причиной для прекращения лечения. У сравнительно небольшого количества пациентов титрование β-блокаторов было прекращено, причем возраст существенно не влиял на переносимость карведилола. Основными причинами для прекращения титрования становились ухудшение СН (у больных в возрасте 70-75 лет — 9,8%, старше 80 лет — 6,3%), симптоматическая гипотензия (70-75 лет — 15,7%, старше 80 лет — 12,7%), брадикардия (70-75 лет — 2%, старше 80 лет — 3,2%), слабость (70-75 лет — 7,8%, старше 80 лет — 6,3%). На фоне лечения карведилолом прослеживалось достоверное улучшение прогноза у пациентов, получавших более высокие дозы препарата.

В исследовании CIBIS-ELD проводилось сравнение эффективности и переносимости карведилола и бисопролола у 876 пожилых пациентов (средний возраст — 73 года) с ХСН ФК II-III (H.-D. Dungen et al., 2011). Результаты исследования продемонстрировали лучшую переносимость карведилола, однако было показано, что титрование β-блокаторов с увеличением возраста на каждые 10 лет усложняется.

Еще одним состоянием, существенно усложняющим у пациентов с ХСН лечение с использованием β-блокаторов, является снижение функции почек. Эффекты β-блокаторов у пациентов с хронической патологией почек (ХПП) и ХСН были проанализированы в системном метаанализе ряда крупных рандомизированных клинических исследований (S. Vadve et al., 2011), результаты которого позволили сделать следующие выводы: прием β-блокаторов на фоне ХПП и ХСН достоверно снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при хорошей переносимости лечения. В исследовании было показано, что достоверных отличий по показателю прекращения лечения в сравнении с контрольной группой не отмечалось. Сходные данные были получены по показателю гиперкалиемии.

В 2003 г. были опубликованы результаты проспективного плацебо контролируемого исследования, в котором были показаны эффекты карведилола у 114 пациентов с дилатационной кардиомиопатией, получавших диализ (G. Cice et al., 2003). Участники были рандомизированы на 2 группы, в дополнение к стандартной терапии назначали карведилол или плацебо. Спустя 2 года наблюдения в группе карведилола умерли 51,7% пациентов, в контрольной — 73,2% (p<0,01), при этом отмечались существенные различия по показателям кардиоваскулярной смертности и частоте госпитализаций в группе карведилола (29,3 и 34,5% соответственно) в сравнении с таковыми в контрольной группе (67,9 и 58,9% соответственно; p<0,00001). Дополнительный анализ результатов продемонстрировал существенное снижение частоты фатальных ИМ, фатальных инсультов и госпитализаций, связанных с СН, общей смертности и смертности, связанной с СН, в группе карведилола.

В настоящее время имеются данные исследования CCARE, которые указывают на замедление хронической почечной недостаточности у пациентов с ХСН и ХПП на фоне приема карведилола. Было также показано позитивное влияние высоких доз карведилола у пациентов со стенозом почечных артерий, отмечалось уменьшение риска развития артериальной гипертензии (АГ). В дополнение к вышесказанному следует добавить, что карведилол выводится преимущественно с калом, поэтому у пациентов с ХПП маловероятны накопление данного препарата и увеличение частоты неблагоприятных эффектов.

Таким образом, карведилол может быть препаратом выбора у пациентов с ХСН и коморбидными состояниями (пониженное АД, ХПП), а также у больных пожилого возраста.



Научный руководитель отделения сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор меди-

цинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков акцентировал внимание слушателей на вопросах лечения больных ХСН с недавно преодоленной декомпенсацией, очень низкой ФВ ЛЖ и жизнеугрожающими аритмиями.

— В действующих национальных рекомендациях 2012 г. указывается, что β-блокаторы не следует назначать больным ХСН с явными признаками задержки жидкости в организме, нуждающимся в активной диуретической терапии. Устранение клинических признаков легочного застоя и отека должно продолжаться так долго, как это необходимо для того, чтобы были соблюдены вышеуказанные условия для назначения β-блокаторов. Лечение последними следует начинать с минимальных доз с последующим увеличением каждые 2-4 нед до достижения максимальной клинически переносимой дозы с учетом целевой. Повышение дозы β-блокаторов на этапах ее клинического титрования возможно лишь в случае, если пациент адекватно переносил предыдущую. Любое запланированное повышение дозы необходимо отложить до тех пор, пока побочные эффекты (гипотензия, признаки задержки жидкости), связанные с предыдущей, более низкой дозой препарата, не исчезнут.

У пациентов с ХСН нередко могут наблюдаться состояния, при которых возможны проблемы с инициацией лечения β-блокаторами. К таковым можно отнести только что преодоленную декомпенсацию, NYHA IV, очень низкую ФВ ЛЖ.

Итак, оправдана ли инициация терапии β-блокатором у пациента с только что преодоленной декомпенсацией? Ответ на этот вопрос следует искать в данных доказательной медицины. В субанализе исследования COPERNICUS в специально выделенной подгруппе (пациенты сразу после эпизода декомпенсации или с остаточными явлениями) редуцирующее влияние карведилола на смертность и комбинированную точку (смертность или госпитализация) через 8 нед приема препарата было более выраженным (80 и 29% соответственно), чем у всех включенных в исследование (25 и 15% соответственно) (E.V. Roecker et al., 2002).

Таким образом, методологически правильное назначение карведилола является не просто реальным, но и жизненно необходимым у пациентов с ХСН с только что преодоленной декомпенсацией.

В исследовании COPERNICUS вошло 2289 больных с тяжелой СН (IV ФК, ФВ ЛЖ ≤25%, с эволюцией / субэволюцией на момент включения), получавших клинически оптимизированную терапию диуретиком и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), разделенных на 2 примерно равные группы: активного лечения (карведилол) и плацебо. В течение 21 мес наблюдения смертельных исходов в группе карведилола отмечено на 35% меньше (разница статистически достоверна; p=0,013; M. Packer et al., 2001). Результаты исследования COPERNICUS позволили официально позиционировать карведилол в качестве препарата выбора у пациентов с тяжелой ХСН (так называемый амбулаторный IV ФК) и серьезно сниженной ФВ ЛЖ на фоне эволюции.

Это положение подтверждают данные о том, что в субанализе исследования COPERNICUS прием карведилола в течение 1 года у пациентов с крайне низкой ФВ ЛЖ (<15%) по сравнению с больными с ФВ ЛЖ 15-25% сопровождался сопоставимым снижением риска смерти (соответственно на 30 и 36%) и уменьшением риска достижения таких конечных точек, как смертность и частота госпитализаций в связи с усугублением ХСН (соответственно, на 39 и 28%), смертность и частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (соответственно, на 41 и 23%) (H.A. Katus et al., 2002).

Перед врачом, назначающим лечение пациенту с ХСН и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, часто стоит дилемма, что в данной клинической ситуации лучше — β-блокатор или амиодарон; при этом иногда предпочтительнее отдавать последнему. Главной конечной точкой в исследовании SCD-HF (2005) была общая смертность у пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ ≤35%), которые на фоне стандартной терапии (включающей β-блокатор) были рандомизированы на 3 группы: плацебо, амиодарона и использования имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Оказалось, что при применении ИКД у пациентов после 5 лет наблюдения прогноз выживания был достоверно лучше в сравнении с таковым у участников групп плацебо и амиодарона.

В то же время анализ результатов ряда крупных исследований — USCP (карведилол), CIBIS II (бисопролол), MERIT-HF (метопролол CR/XL), SENIORS (небиволол) — продемонстрировал достоверное снижение риска внезапной сердечно-сосудистой смерти (на 38-56%), причем наиболее эффективным в этом плане оказался карведилол (снижение вышеуказанного риска на 56%). Это свидетельствует в пользу стратегии постепенного наращивания дозы β-блокатора при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях у пациентов с ХСН. В период декомпенсации (когда еще невозможно назначить β-блокатор) допустимо включение в терапию амиодарона с последующей отменой после назначения и титрования «вверх» β-блокатора (уровень доказательств С — экспертное мнение).

Таким образом, применение β-блокаторов (исхода из данных доказательной медицины — карведилола) является важным компонентом лечения больных, недавно вышедших из состояния декомпенсации, с низкой и очень низкой ФВ ЛЖ, а максимально переносимым дозам β-блокаторов следует отдавать предпочтение перед амиодароном при первичной профилактике внезапной аритмической смерти у пациентов с ХСН.

Продолжение на стр. 4.



## Титрування β-блокаторів: найбільшє вопросы

По итогам III научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 3.



Доктор медицинских наук, профессор Д.В. Рябенко (ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) посвятил выступлению применению высоких доз карведилола у пациентов с систолической ХСН.

– Дозы β-блокаторов, применяемые в реальной клинической практике, зачастую значительно уступают задекларированным и показавшим чрезвычайную эффективность у пациентов с ХСН в больших контролируемых исследованиях. В руководстве по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2012) рекомендуемой в рутинной практике дозой карведилола является 25-50 мг/сут. В нескольких исследованиях была показана безопасность и более высокая эффективность максимальной дозы карведилола (100 мг/сут) у пациентов с ХСН. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца максимальная суточная доза карведилола у пациентов с массой тела >85 кг может составлять 100 мг (S.A. Hunt et al., 2005).

В собственном исследовании, проводившемся на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, были изучены особенности титрования карведилола (Кориола) и эналаприла (Энапа) до высоких доз (100 и 20 мг/сут соответственно). Целью работы было обосновать

возможность достижения высоких доз карведилола и оптимальной дозы эналаприла и определить особенности эффектов длительного лечения этими препаратами у пациентов с кардиомегалией и ХСН коронарного и некоронарного генеза. В исследование включались больные с ХСН II А-Б стадии, диагностированной не менее чем за 4 мес до начала исследования, II-III ФК по NYHA ФВ ЛЖ ≤45%. Всего были включены 146 больных – 116 (79,5%) мужчин и 30 (20,5%) женщин, средний возраст которых составлял 46,61±1,28 года. У большинства пациентов (n=90) ХСН определялась на фоне диффузного хронического миокардита (ХМ), у 23 больных была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 33 участников ХСН возникла вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. Титрование карведилола и эналаприла проводили индивидуально в зависимости от клинического статуса, уровня АД и ЧСС до целевых (100 и 20 мг/сут соответственно) или максимально переносимых доз. Начальная доза карведилола составила 6,25 (3,125) мг 2 р/сут, повышение суточной дозы на 6,25 (3,125) мг проводилось 1 раз в 7-14 дней. Лечение эналаприлом начинали с дозы 2,5 (1,25) мг 2 р/сут. Повышение суточной дозы на 2,5 (1,25) мг проводили 1 раз в 7-14 дней. Длительность периода титрования обоих препаратов составила 12 мес. Средние дозы карведилола и эналаприла составили 92,6 и 18,3 мг соответственно.

В результате дальнейшего медленного титрования дозы карведилола 100 мг удалось достичь у 76,4% больных. В конце исследования данную дозу продолжали

принимать 74,43% участников. Причинами, не позволившими достичь целевой дозы карведилола, были клиническое ухудшение состояния, гипотензия, брадикардия, необоснованная отмена препарата врачами по месту жительства. Анализ результатов выявил, что под влиянием проводимой терапии уровни САД и диастолического АД не только не снизились, но определялось достоверное умеренное повышение уровня САД в сравнении с исходными значениями (с 114 до 120 мм рт. ст.). Наряду с положительным влиянием на уровень АД повышение дозы карведилола обусловило и достоверное снижение ЧСС на протяжении всего исследования (с 79,1 до 69,3 уд/мин). Эти изменения сопровождались значительным улучшением клинического состояния пациентов и снижением недельной дозы фуросемида в конце исследования (с 159 до 69,3 мг/нед).

Таким образом, были показаны высокая эффективность и безопасность карведилола на фоне проводимого лечения. В настоящее время титрование карведилола осуществляется с начальной дозы 6,25 мг/сут с последующим увеличением на 6,25 мг/сут еженедельно, суточная доза в 100 мг/сут достигалась через 16 нед без существенного повышения частоты побочных эффектов.

В результате проводимого лечения с использованием максимальных доз карведилола и эналаприла 5-летняя выживаемость пациентов достигла 88%; 81% пациентов не нуждались в повторных госпитализациях, отмечалась существенная положительная динамика в отношении ФК.

Анализ полученных результатов показал, что эффекты применяемого лечения

несколько отличались в зависимости от этиологии ХСН. Позитивная динамика ФК и соотношение больных с разным ФК в группах ДКМП и ХМ на этапах исследования были более выражены у пациентов с ХМ; III ФК отмечался у 71,5% больных в группе ДКМП и у 64,8% пациентов с ХМ. В конце наблюдения I ФК отмечался у 62,4% пациентов с ДКМП и у 95,5% больных ХМ. Показана также существенная положительная динамика ФВ ЛЖ и индекса конечного диастолического объема (иКДО) у больных ХМ. К концу наблюдения нормализации по показателям ФВ ЛЖ и иКДО в этой подгруппе удалось достичь у 52,4 и 30% пациентов соответственно.

Таким образом, благодаря медленному индивидуально подобранному титрованию удалось достичь целевых суточных доз карведилола 100 мг (Кориола) и эналаприла 20 мг (Энапа) у большинства пациентов с ХСН независимо от ее этиологии. Терапия хорошо переносится больными и не вызывает серьезных побочных эффектов. Длительное лечение карведилолом в высоких (100 мг) суточных дозах и эналаприлом (20 мг) способствует достоверному снижению потребности в приеме фуросемида, значительному улучшению ФК пациентов независимо от этиологии ХСН. У пациентов с ХМ отмечается положительная динамика по показателям ФВ ЛЖ и иКДО. Кроме того применение высоких доз карведилола способствует улучшению долгосрочного прогноза и снижает риск повторных госпитализаций.

Подготовил Владимир Савченко



## ФАРМСПРАВКА

## Скорочена інформація про лікарський засіб Коріол (КРКА, Словенія)

**Назва та характеристика.** Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг № 28. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТС С07А GO2. **Лікувальні властивості.** Показання. Есенціальна гіпертензія. Стабільна стенокардія. Хронічна серцева недостатність. Дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда (показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до карведилола або інших компонентів препарату, бронхіальна астма, ХОЗЛ, важка печінкова недостатність, брадикардія (ЧСС < 50 уд/хв), виражена гіпотензія, синдром слабкості синусового вузла, аtriоventрикулярна блокада II-III ступеня, серцева недостатність, легенева гіпертензія, кардіогенний шок, метаболічний ацидоз. Вагітність і період годування груддю. **Побічні явища.** Інфекції та інвазії: часто – бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів. Підвищена чутливість (алергічна реакція), головний біль, запаморочення, втома, депресія, порушення сну, парестезія, вертиго, постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття; рідко – периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний

набряк, аtriоventрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності, задиха, набряк легень, астма; рідко – закладеність носа. Нудота, діарея, абдомінальний біль; рідко – сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; нечасто – висип, зуд, кропив'янка, червоний плоский лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Рідко – сухість очей, порушення зору, подразнення очей. **Метаболічні порушення:** збільшення маси тіла. Рідко – біль у кінцівках, артралгія, судоми. Порушення сечовипускання, імпотенція; дуже рідко – порушення функції нирок у пацієнтів із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. **Лабораторні показники:** рідко – підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже наявним цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини; гіперурикемія. **Інші побічні ефекти:** рідко – грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко – анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилюватися під час терапії. За винятком запаморочення,

порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол – це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади β<sub>1</sub>-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це приводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Особливості застосування.** На початку лікування Коріолом і в разі збільшення дози може виникати ортостатична гіпотензія із запамороченням і вертиго. Ці ефекти можна попередити зживанням низької початкової дози Коріола, ретельним збільшенням підтримувальної дози і прийомом препарату після їди. β-Блокатори уповільнюють ЧСС і тому можуть маскувати гіпоглікемію у пацієнтів з цукровим діабетом і тиреотоксикоз у пацієнтів із захворюванням щитовидної залози. **Припинення лікування.** У разі різкого припинення

лікування Коріолом (так само, як і іншими β-блокаторами) можуть виникати пітливість, тахікардія, задиха і посилення стенокардії. Дозу необхідно зменшувати поступово впродовж 1-2 тиж. Якщо лікування було тимчасово зупинене більш ніж на 2 тиж, то його відновлення слід проводити, починаючи з найменшої дози. **Лікарська взаємодія.** Деякі антиаритмічні, наркотичні, гіпотензивні засоби, препарати для лікування стенокардії, інші β-блокатори (наприклад, у вигляді очних крапель), препарати, які зменшують рівень катехоламінів (інгібітори MAO, резерпін), і сердечні глікозиди можуть підсилювати ефекти карведилола. Тому дозу цих препаратів і Коріола необхідно підбирати з обережністю. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестрація.** Р.П.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011; № UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012. Інформація для використання медичними та фармацевтичними працівниками в їх професійній діяльності. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

За детальною інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42; тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67; веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: ukraine@krka.biz.

## ФАРМСПРАВКА

## Скорочена інформація про лікарський засіб Енап (КРКА, Словенія)

**Енап; діюча речовина:** еналаприлу малеат. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Код АТС C09A A02. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування: – артеріальної гіпертензії; – серцевої недостатності. **Профілактика:** – симптоматичної серцевої недостатності; – коронарних ішемічних явищ. **Побічні реакції.** Частота побічних реакцій зазначена згідно з системами органів.

Анемія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби, невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, гіпокаліємія, головний біль, депресія, сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, вертиго, розлади сну, порушення сну, затуманення зору, запаморочення, артеріальна гіпотензія (включно з ортостатичною гіпотензією), синкопе, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок сильної гіпотензії у пацієнтів з підвищеним ризиком, біль за грудниною, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія, відчуття серцебиття, феномен Рейно, кашель, задиха, ринорея, запалення

горла, дисфонія, бронхоспазм/астма, інфільтрат легень, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофілія пневмонія, нудота, діарея, абдомінальний біль, зміна смаку, непрохідність кишечника, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, лептичні вирази, стоматит/афтозні вирази, глотит, ангіоневротичний набряк шлунково-кишкового тракту, печінкова недостатність, гепатит – гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатонекроз, холестаза, включно із жовтяницею, висип, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк: повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані; потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, екссфолятивний

дерматит, токсикодермальний некроліз, пемфігус, еритродермія. Повідомлялося про комплекс симптомів, який міг включати деякі або всі з наступних симптомів: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат на антинуклеарні антитіла, підвищення ШОЕ, еозинофілію та лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви, нечасто: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія, імпотенція, гінекомастія, астенія, підвищена втомлюваність, спазми у м'язах, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія, підвищення ферментів печінки, підвищення білірубину в сироватці.