

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ПРЕСТАРІУМ® аргінін КОМБІ (PRESTARIUM® arginine COMBI)

### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить 5 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 3,395 мг периндоприлу) та 1,25 мг індапаміду.

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, магнію стеарат (Е 470 В), мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551), натрію крохмальгліколят (тип А), гліцерин (Е 422), іпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол 6000.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Периндоприл та діуретики. Код АТС С09В А04.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Есенціальна гіпертензія.

Престаріум® аргінін Комбі призначають у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу у монотерапії.

### **Протипоказання.**

*Пов'язані з периндоприлом:*

- підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-яких інших інгібіторів АПФ;
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Пов'язані з індапамідом:*

- гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв);
- тяжке порушення функції печінки;
- печінкова енцефалопатія;
- гіпокаліємія;
- у якості загального правила, даний лікарський засіб не рекомендується призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Пов'язані з препаратом Престаріум® аргінін Комбі:*

- підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Через відсутність достатнього клінічного досвіду Престаріум® аргінін Комбі не слід застосовувати:

- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування.

*Дорослим.* 1 таблетка на добу, бажано вранці перед їдою. Може бути рекомендований індивідуальний підбір дози компонентів. У разі клінічної доцільності можливе призначення переходу від монотерапії одразу до лікування препаратом Престаріум® аргінін Комбі

*Пацієнти літнього віку.* Лікування необхідно розпочинати, враховуючи показники артеріального тиску та функцію нирок.

*Пацієнти з порушенням функції печінки* (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки лікування препаратом протипоказане. Пацієнти з порушеннями функції печінки помірного ступеня не потребують корекції дози. *Пацієнти з порушенням функції нирок* (див. розділ «Особливості застосування»). При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам із кліренсом креатиніну  $\geq 30$  та  $< 60$  мл/хв рекомендується розпочинати лікування із застосування адекватних доз діючих речовин препарату (периндоприлу та індапаміду) у довільній комбінації. Пацієнти з кліренсом креатиніну  $> 60$  мл/хв не потребують корекції дози. Звичайне медичне спостереження має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію крові.

### ***Побічні реакції.***

Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію, яка зумовлена індапамідом. У 4 % пацієнтів, які лікуються препаратом Престаріум<sup>®</sup> маргінін Комбі, виникає гіпокаліємія (рівень калію  $\leq 3,4$  ммоль/л).

Під час лікування препаратом можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

#### *З боку системи крові та лімфатичної системи*

Дуже рідко:

- тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, гемолітична анемія;
- анемія (див. розділ «Особливості застосування») спостерігалася при застосуванні інгібіторів АПФ у певної категорії пацієнтів (пацієнти після трансплантації нирки, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі).

#### *Психічні розлади*

Нечасто: зміни настрою або порушення сну.

#### *З боку нервової системи*

Часто: парестезія, головний біль, астенія, запаморочення, вертиго.

Дуже рідко: сплутаність свідомості.

Частота невідома: непритомність.

#### *З боку органів зору*

Часто: порушення зору.

#### *З боку органів слуху та лабіринту*

Часто: дзвін у вухах.

#### *З боку судинної системи*

Часто: артеріальна гіпотензія (у т. ч. ортостатична).

Дуже рідко: інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: васкуліт.

#### *З боку серця*

Дуже рідко: внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, можливе вторинне виникнення аритмії, у тому числі брадикардії, шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь, стенокардії та інфаркту міокарда (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», яка може бути летальною (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

#### *Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Часто: повідомлялося про виникнення сухого кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. У разі виникнення кашлю необхідно брати до уваги можливість його ятрогенної етіології. Задишка.

Нечасто: бронхоспазм.

Дуже рідко: еозинофільна пневмонія, риніт.

### *Розлади з боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: запор, сухість у роті, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, анорексія, біль у животі, порушення смаку, диспепсія, діарея.

Дуже рідко: панкреатит.

### *Розлади з боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: у випадку печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### *Прояви з боку шкіри та підшкірної тканини*

Часто: висипання, свербіж, макулопапульозні висипання.

Нечасто:

- ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані, кропив'янка (див. розділ «Особливості застосування»);
- реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до розвитку алергічних та астматичних реакцій;
- пурпура.

Можливе загострення існуючого системного червоного вовчака.

Дуже рідко: мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

Повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Розлади з боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток*

Часто: судоми.

### *Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів*

Нечасто: ниркова недостатність.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність.

### *Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: імпотенція.

### *Загальні розлади*

Часто: астенія.

Нечасто: пітливість.

### *З боку лабораторних показників*

Частота невідома:

- подовження інтервалу Q-T на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування;
- підвищення рівня печінкових ферментів;
- незначне підвищення рівня креатиніну у плазмі та сечі, яке зникає після припинення прийому препарату. Це більш характерно для пацієнтів зі стенозом ниркових артерій, артеріальною гіпертензією під час лікування діуретиками, нирковою недостатністю.

### *Порушення метаболізму та обміну речовин*

Рідко: гіперкальціємія.

Частота невідома:

- зниження рівня калію до стану гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»);
- підвищення рівня калію, зазвичай тимчасове;
- гіпонатріємія з гіповолемією можуть призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії;
- гіпоглікемія.

### *Клінічні дослідження*

Під час дослідження ADVANCE серйозні небажані реакції відповідали даним з профілю безпеки комбінації периндоприлу/індапаміду. Серйозні побічні ефекти зустрічалися з однаковою частотою у невеликій кількості пацієнтів з обох груп лікування: гіперкаліємія (0,1 %), гіпотензія (0,1 %), гостра ниркова недостатність (0,1 %) та кашель (0,1 %). Ангіоневротичний набряк було виявлено у трьох пацієнтів з групи периндоприлу/індапаміду та у двох пацієнтів з групи плацебо.

### ***Передозування.***

У разі передозування найчастішою небажаною реакцією є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії), циркуляторний шок. Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію у плазмі крові), ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття (пальпітація), брадикардія, тривога, кашель тощо.

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, а після цього – відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару, доки ці показники не повернуться до норми.

У разі виникнення значної гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. За необхідності провести внутрішньовенне введення ізотонічного розчину або застосувати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

Периндоприлат – активна форма периндоприлу – може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### **Вагітність.**

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітнити.

Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування у вагітних.

*Спеціальні застереження, пов'язані з периндоприлом.*

У тих випадках, коли продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтвержені дані про безпеку при застосуванні в період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування у вагітних.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на ембріон (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце у II та III триместрах вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження функцій нирок та будови черепа новонародженого.

За новонародженими, чії матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

*Спеціальні застереження, пов'язані з індапамідом.*

Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові вагітної жінки та маточно-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, у рідкісних випадках спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія у новонародженого.

#### **Годування груддю.**

Престаріум® аргінін Комбі протипоказаний у період годування груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю на час лікування або відміни препарату у період годування груддю, враховуючи важливість терапії для матері.

*Спеціальні застереження, пов'язані з периндоприлом.*

Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних.

Слід надати перевагу альтернативному лікуванню з доведеним профілем безпеки, особливо у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти.

*Спеціальні застереження, пов'язані з індапамідом.*

Індапамід проникає у грудне молоко. Індапамід відноситься до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю супроводжується зменшенням та пригніченням лактації. Також можуть розвинути гіперчутливість до похіднихсульфонамідів гіпокаліємія та ядра жовтяниці.

## ***Діти.***

Цей препарат не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

## ***Особливості застосування.***

*Спеціальні застереження, спільні для периндоприлу та індапаміду*

Для низькодозової комбінації Престаріум<sup>®</sup> аргінін Комбі не було показано достовірного зниження небажаних реакцій препарату порівняно з найнижчими дозами окремих компонентів, за винятком гіпокаліємії (див. розділ «Побічні реакції»). За умови, що пацієнт починає застосування одразу двох нових антигіпертензивних препаратів, можливе підвищення частоти ідіосинкратичних реакцій. Щоб уникнути такого ризику, необхідний ретельний моніторинг.

**Літій.** Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Спеціальні застереження, що стосуються периндоприлу*

**Нейтропенія/агранулоцитоз.** Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, були зареєстровані випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо за наявності порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів відзначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, у кількох випадках – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. При призначенні периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові, також пацієнти мають знати, що про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, підвищення температури тіла) необхідно повідомляти лікаря.

**Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.** Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом препарату та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування, хоча антигістамінні препарати зменшують симптоми.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до летальних наслідків. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що у пацієнтів негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з представниками інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); деякі випадки інтестинального ангіоневротичного набряку не супроводжувалися проявом попереднього ангіоневротичного набряку обличчя, а рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку було встановлено при комп'ютерній томографії або при ультразвуковому дослідженні, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. У разі виникнення абдомінального болю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, слід провести диференціальну діагностику та виключити інтестинальний ангіоневротичний набряк.

**Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії** Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення під час

проведення імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Однак у пацієнтів, які потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізуючої терапії, таких реакцій можна уникнути завдяки тимчасовому припиненню застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години перед проведенням десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНПН) Іноді у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) з використанням декстрансульфату повідомлялося про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Пацієнти після трансплантації нирки. Досвід щодо призначення периндоприлу аргініну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Калійзберігаючі діуретики, солі калію Комбінація периндоприлу з калійзберігаючими діуретиками, солями калію зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Артеріальна гіпотензія у пацієнтів з симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії під час початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря. Такі самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

Ішемічна хвороба серця. У випадку, якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим як вирішувати питання про продовження терапії.

*Спеціальні застереження, що стосуються індапаміду*

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація. Повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні таких реакцій рекомендується припинити лікування діуретиками. Якщо є необхідність знову призначити діуретики, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

*Застереження при застосуванні, спільні для периндоприлу та індапаміду*

Порушення функції нирок При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане.

Якщо під час застосування препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без існуючих наявних ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, застосування препарату необхідно припинити з можливістю відновлення лікування у меншій дозі або одним зі складових препаратів. Таким пацієнтам необхідно проводити частий моніторинг калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та потім кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з існуючим порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів зі стенозом ниркової артерії.

Цей препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Гіпотензія і дефіцит води та електролітів У пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій) є ризик різкого зниження артеріального тиску. Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, які можуть виникнути при блюванні або діареї. Таким пацієнтам необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної гіпотензії може бути потрібне внутрішньовенне введення 0,9 % розчину хлориду натрію. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення ОЦК та нормалізації артеріального тиску лікування може бути відновлене у зменшеній дозі або одним зі складових препарату.

Рівень калію. Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливості виникнення гіпокаліємії, особливо у хворих на цукровий діабет або у пацієнтів із нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого іншого препарату, що містить діуретик, слід проводити регулярний моніторинг рівня калію.

Допоміжні речовини. Престаріум® аргінін Комбі не слід призначати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози.

*Застереження при застосуванні периндоприлу*

Кашель. Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, можливе виникнення сухого кашлю, який зникає після відміни препарату. У разі необхідності лікування можна продовжити. Якщо терапія інгібітором АПФ потрібна для пацієнта, то може розглядатися питання про продовження терапії.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (при наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів). Значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася під час значного дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, у випадках стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів з цирозом печінки з набряками та асцитом. Блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що підтверджує функціональну ниркову недостатність. Іноді, хоча й рідко, це може мати гострий початок та виникнути у будь-який час. У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Для зниження ризику виникнення раптової гіпотензії, особливо при наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу коригують залежно від відповіді артеріального тиску на лікування.

Пацієнти з атеросклерозом. Ризик виникнення гіпотензії є в усіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати хворим з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати з низької дози.

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є ревазуляризація. Однак інгібітори АПФ можуть бути корисними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію, або якщо така операція неможлива.

Якщо Престаріум® аргінін Комбі був призначений пацієнтам з відомим або підозрюваним стенозом ниркової артерії, лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низьких доз та під контролем рівня калію, оскільки у деяких пацієнтів розвинулася функціональна ниркова недостатність, яка була оборотною після відміни лікування.

Інші групи ризику. Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або пацієнтів з інсулінзалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Лікування бета-блокаторами пацієнтів з артеріальною гіпертензією з коронарною недостатністю не слід припиняти: інгібітор АПФ додають до бета-блокатора.

Хворі на цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

Расові особливості. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/анестезія Інгібітори АПФ можуть спричинити гіпотензивний ефект при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску.

Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендується у разі можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

**Печінкова недостатність.** Рідко застосування інгібіторів АПФ було асоційоване з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та забезпечити відповідне медичне спостереження (див. розділ «Побічні реакції»).

**Гіперкаліємія.** У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амilorид), з харчовими добавками, що містять калій, або заміниками солі з калієм; або прийом інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (гепарин). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або заміників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Застереження при застосуванні індапаміду*

**Баланс води та електролітів.**

**Натрій плазми.** Рівень натрію у плазмі крові необхідно перевіряти до початку лікування та регулярно під час лікування. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, яка може призвести до серйозних наслідків. Зниження натрію у плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому необхідний регулярний моніторинг. Його проводять частіше у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з цирозом печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

**Калій плазми.** Зниження рівня калію у плазмі з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Слід попередити виникнення гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) у певних категорій пацієнтів високого ризику (пацієнти літнього віку та/або ті, хто недостатньо харчується, приймає багато ліків, пацієнти з цирозом печінки та набряками й асцитом, пацієнти з ІХС та з серцевою недостатністю). У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму.

Пацієнти, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, у тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію. Перше визначення рівня калію у плазмі крові має бути виконано протягом першого тижня лікування.

При зниженому рівні калію необхідно його відкоригувати.

**Кальцій плазми.** Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Значне підвищення рівня кальцію може бути пов'язане з не діагностованим гіперпаратиреоїдизмом. У таких випадках лікування слід припинити до обстеження функції паращитовидних залоз.

**Глюкоза крові.** Контроль глюкози крові є дуже важливим для хворих на цукровий діабет, особливо при зниженому рівні калію.

**Сечова кислота.** У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може бути тенденція до підвищення кількості нападів подагри.

**Функція нирок та діуретики.** Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції є незначними (креатинін плазми крові нижче рівня 25 мг/л, тобто 220 ммоль/л у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові слід визначати з урахуванням віку, маси тіла та статі за формулою Кокрофта:

кліренс креатиніну ( $Cl_{cr}$ ) =  $(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 0,814 \times \text{рівень креатиніну у плазмі крові}$ ,  
де вік виражений у роках;  
маса тіла – у кг;  
рівень креатиніну у плазмі крові – у ммоль/л.



Цю формулу використовують для чоловіків літнього віку. Її слід адаптувати для жінок шляхом помноження результату на 0,85.

Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну плазми у крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у осіб із нормальною функцією нирок, але може погіршити наявну ниркову недостатність.

**Спортсмени.** Під час застосування препарату Престаріум® аргінін Комбі можливий позитивний результат при проведенні допінг-контролю у спортсменів.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Вплив периндоприлу, індапаміду та препарату Престаріум® аргінін Комбі. Дві діючі речовини окремо або комбінація у вигляді препарату Престаріум® аргінін Комбі не впливають на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або у разі комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Взаємодії, що стосуються периндоприлу та індапаміду*

*Не рекомендується одночасне застосування*

Літій. Можливе збільшення концентрації літію у сироватці крові та підвищення його токсичності, тому одночасне застосування периндоприлу у комбінації з індапамідом та препаратів літію не рекомендоване. Однак якщо це дійсно необхідно, слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові.

#### *Взаємодії, що потребують особливої уваги*

Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок та у разі необхідності коригувати дозу.

Системні нестероїдні протизапальні препарати (у тому числі великі дози саліцилатів) Коли інгібітори АПФ призначають одночасно з нестероїдними протизапальними засобами (такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) може виникати послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може посилити ризик погіршення функції нирок, включаючи ймовірну гостру ниркову недостатність, та підвищити рівень калію сироватки, особливо у пацієнтів з попередньою недостатньою функцією нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Їм необхідно відновити водний баланс та розглянути питання щодо контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

#### *Взаємодії, що потребують деякої уваги*

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептичні засоби посилюють антигіпертензивну дію та підвищують ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Кортикостероїди, тетракозактид зменшують антигіпертензивну дію (затримка води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів).

Інші антигіпертензивні препарати у комбінації з периндоприлом/індапамідом можуть спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

#### *Взаємодії, що стосуються периндоприлу*

*Не рекомендується одночасне застосування*

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, триамтерен у монотерапії або у комбінації), солі калію Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену діуретиками. Калійзберігаючі діуретики, наприклад триамтерен, спіронолактон або амілорид, харчові добавки, що містять калій, або замітники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові (можливо, летального). Таку комбінацію слід призначати з обережністю та з частим моніторингом каліємії та ЕКГ у тих випадках, коли одночасний прийом є показаним у зв'язку з наявністю підтвердженої гіпокаліємії.

*Препарати, одночасне призначення з якими потребує особливої уваги*

Протидіабетичні засоби (інсулін, цукрознижуючі сульфонаміди) Повідомлялося про взаємодії з каптоприлом та еналаприлом. У пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують лікування інсуліном або цукрознижуючими сульфонамідами застосування інгібіторів АПФ може посилити гіпоглікемічний ефект. Дуже рідко можливе виникнення епізодів гіпоглікемії (через покращення толерантності до глюкози та, як наслідок, зниження потреби в інсуліні).

*Взаємодії, що потребують деякої уваги*

Алопуринол, цитостатики, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід комбінації з інгібіторами АПФ можуть призвести до підвищення ризику виникнення лейкопенії.

Препарати для анестезії. Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії.

Діуретики (тіазидні та петльові). Попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що може збільшити ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Золото. Рідко можуть виникнути реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння обличчя, нудота, блювання та гіпотензія).

*Периндоприл може бути застосований одночасно з*

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами, або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Периндоприлу аргінін можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (коли її призначають у якості тромболітика), тромболітиками, бета-блокаторами та/або нітратами

*Взаємодії, що стосуються індапаміду*

*Взаємодії, що потребують особливої уваги*

Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», такими як антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); класу III (аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол); деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифлуоперазин), бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид), інші препарати, такі як бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин. Слід запобігати зниженню калію у плазмі крові та, у разі необхідності, його коригувати, контролювати QT-інтервал.

Препарати, які можуть спричинити гіпокаліємію. Амфотерицин В внутрішньовенний, глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (що стимулюють перистальтику) підвищують ризик зниження калію (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному лікуванні серцевими глікозидами.

Рекомендується застосовувати проносні препарати, які не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди. При виникненні гіпокаліємії підвищується токсичність серцевих глікозидів. Необхідно проводити моніторинг калію плазми та ЕКГ-контроль, а також, у разі необхідності, переглянути терапію.

*Взаємодії, що потребують деякої уваги*

Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби. У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, ризик розвитку гострої ниркової недостатності зростає, особливо при призначенні великих доз йодоконтрастних засобів.

Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Солі кальцію. Можливе виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин. Можливе підвищення креатиніну плазми крові без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Престаріум® аргінін Комбі – це комбінація інгібітору АПФ периндоприлу аргініну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом.

Фармакологічний механізм дії препарату Престаріум® аргінін Комбі

Престаріум® аргінін Комбі має адитивний синергійний ефект двох антигіпертензивних компонентів.

Фармакологічний механізм дії периндоприлу

Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та стимулює розпад брадикініну (вазодилатуючої субстанції) до неактивних гептапептидів.

Інгібування АПФ призводить до:

- зниження секреції альдостерону;
- підвищення активності реніну у плазмі крові, тоді як альдостерон не чинить негативного впливу;
- зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів та нирок. При цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну у плазмі крові.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл зменшує роботу серця через:

- вазодилаторну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) – зменшення переднавантаження;
- зменшення загального опору периферичних судин – зменшення постнавантаження на серце.

Численні дослідження, проведені за участю пацієнтів з серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до:

- зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;
- зниження загального опору периферичних судин;
- збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу;
- збільшення регіонального кровотоку у м'язах.

Значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

Фармакологічний механізм дії індапаміду

Індапамід – це похідне сульфонамідів з індоловим кільцем, який фармакологічно споріднений з тiazидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез.

Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Характеристика антигіпертензивної дії препарату Престаріум® аргінін Комбі

Престаріум® аргінін Комбі знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною та триває 24 години. Зниження артеріального тиску досягається менш ніж за один місяць без виникнення тахіфілаксії; зупинка лікування не спричинює синдром відміни. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричинює антигіпертензивну дію синергійного походження, яка є результатом окремих ефектів складових препаратів.

РІСХЕЛ – мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, в якому оцінювався вплив комбінації периндоприлу та індапаміду на гіпертрофію лівого шлуночка порівняно з еналаприлом у монотерапії (за результатами ехокардіографії).

У ході дослідження РІСХЕЛ пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (з індексом маси лівого шлуночка > 120 г/м<sup>2</sup> у чоловіків та > 100 г/м<sup>2</sup> у жінок) було рандомізовано на дві групи: частина пацієнтів приймала 2 мг периндоприлу тертбутиламіну (еквівалентно 2,5 мг периндоприлу аргініну) + 0,625 мг індапаміду, інші пацієнти приймали 10 мг еналаприлу 1 раз на добу протягом року. Дози було адаптовано відповідно до показників артеріального тиску: дозу периндоприлу тертбутиламіну збільшували до 8 мг (еквівалентно 10 мг периндоприлу аргініну), а дозу індапаміду – до 2,5 мг або дозу еналаприлу збільшували до 40 мг 1 раз на добу. Продовжили приймати препарати у стартовій дозі 34 % пацієнтів у групі периндоприл/індапамід (2 мг периндоприлу та 0,625 мг індапаміду) та 20 % пацієнтів у групі еналаприлу (10 мг).

У кінці лікування індекс маси лівого шлуночка зменшився достовірно більше у пацієнтів, які отримували периндоприл/індапамід ( $-10,1 \text{ г/м}^2$ ), ніж у групі еналаприлу ( $-1,1 \text{ г/м}^2$ ). Різниця між двома групами була  $-8,3$  (95 % CI  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Найкращий ефект зі зниження індексу маси лівого шлуночка було досягнуто при прийомі максимальних доз периндоприлу/індапаміду ( $10 \text{ мг/2,5 мг}$ ).

Артеріальний тиск більш ефективно знизився у групі периндоприл/індапамід: різниця середнього значення зниження артеріального тиску між двома групами пацієнтів становила для систолічного тиску  $-5,8 \text{ мм рт. ст.}$  (95 % CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) та  $-2,3 \text{ мм рт. ст.}$  (95 % CI  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) для діастолічного тиску з перевагою для пацієнтів із групи периндоприлу/індапаміду.

ADVANCE – міжнародне мультицентрове рандомізоване дослідження з бі-факторіальним ( $2 \times 2$ ) дизайном, спрямоване на визначення переваг зниження артеріального тиску фіксованою комбінацією периндоприлу/індапаміду порівняно з плацебо на тлі поточної стандартної терапії (подвійне сліпе порівняння) та переваг стратегії інтенсивного контролю глікемії (рівень HbA1c  $\leq 6,5$  %) на основі Гліклязиду MR (Діабетон® MR) порівняно зі стандартним контролем глікемії (дизайн PROBE [проспективне рандомізоване відкрите дослідження із визначенням сліпим методом]) за впливом на основні макро- та мікросудинні події у пацієнтів з діабетом II типу. Первинна кінцева точка складалась із основних макроциркуляторних (кардіоваскулярна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт) і мікросудинних (нові випадки або погіршення нефропатії, ретинопатії) подій.

У дослідженні брали участь 11140 пацієнтів з діабетом II типу. У середньому вік пацієнтів становив 66 років, ІМТ  $28 \text{ кг/м}^2$ , тривалість діабету – 8 років, HbA1c 7,5 % та САТ/ДАТ  $145/81 \text{ мм рт. ст.}$  Серед них 83 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 32 % та 10 % пацієнтів мали в анамнезі мікро- та макроциркуляторні захворювання відповідно та 27 % мали мікроальбумінурію. Супутня терапія включала препарати для зниження АТ (75 %), для зниження ліпідів (35 %, головним чином статини – 28 %), ацетилсаліцилової кислоти або інші антитромбоцитарні препарати (47 %).

Протягом 6 тижнів періоду введення у дослідження пацієнти отримували комбінацію периндоприлу/індапаміду та продовжували приймати звичайну для них цукрознижувальну терапію. Далі пацієнтам за рандомізованим принципом був призначений прийом плацебо ( $n = 5571$ ) або комбінація периндоприлу/індапаміду ( $n = 5569$ ). Престаріум® аргінін Комбі  $5 \text{ мг/1,25 мг}$ , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не підходить для початку терапії. Лікування розпочинали з периндоприлу аргініну  $2,5 \text{ мг/індапаміду } 0,625 \text{ мг}$  по 1 таблетці 1 раз на добу. Через 3 місяці, за умови доброї переносимості, дозу підвищували. Тобто призначали препарат Престаріум® аргінін Комбі  $5 \text{ мг/1,25 мг}$ , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці 1 раз на добу. Лікування протягом 4,3 року комбінацією периндоприлу/індапаміду призвело до достовірного зниження на 9 % відносного ризику показників первинної кінцевої точки (95 % CI  $[0,828; 0,996]$ ,  $p = 0,041$ ).

Переваги лікування периндоприлом/індапамідом порівняно з групою плацебо були зумовлені:

- достовірним зниженням відносного ризику загальної смертності на 14 % (95 % CI  $[0,75; 0,98]$ ,  $p = 0,025$ );
- достовірним зниженням відносного ризику кардіоваскулярної смертності на 18 % (95 % CI  $[0,68; 0,98]$ ,  $p = 0,027$ );
- достовірним зниженням відносного ризику всіх видів ниркових ускладнень на 21 % (95 % CI  $[0,74; 0,86]$ ,  $p < 0,001$ ).

У підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які лікувалися периндоприлом/індапамідом, відзначалося достовірне зниження відносного ризику основних макро- та мікросудинних ускладнень на 9 % (95 % CI  $[0,82; 1,0]$ ,  $p = 0,052$ ) порівняно з групою плацебо.

У підгрупі пацієнтів, які приймали периндоприл/індапамід, порівняно з групою плацебо, також відзначалося:

- достовірне зниження відносного ризику загальної смертності на 16 % (95 % CI  $[0,73; 0,97]$ ,  $p = 0,019$ );
- достовірне зниження відносного ризику кардіоваскулярної смертності на 20 % (95 % CI  $[0,66; 0,97]$ ,  $p = 0,023$ );
- достовірне зниження відносного ризику всіх видів ниркових ускладнень на 20 % (95 % CI  $[0,73; 0,87]$ ,  $p < 0,001$ ).

Переваги лікування, що було направлене на зниження артеріального тиску, не залежали від переваг, досягнутих у пацієнтів, які лікувалися відповідно до стратегії інтенсивного контролю глікемії.

### Характеристика антигіпертензивної дії периндоприлу

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: м'якої, помірної та тяжкої. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше доби. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після прийому.

У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення лікування не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Додавання, у разі необхідності, тіазидного діуретика призводить до додаткового синергізму.

Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика у монотерапії.

### Характеристика антигіпертензивної дії індапаміду

Антигіпертензивна дія індапаміду у монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол та загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

Більше того, як було показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ЛПНЩ та ЛПВЩ);
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні параметри периндоприлу та індапаміду у складі препарату Престаріум<sup>®</sup> аргінін Комбі не відрізняються від параметрів периндоприлу та індапаміду як монопрепаратів.

### Фармакокінетичні властивості периндоприлу

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. Периндоприл є проліками. 27 % від прийнятої дози периндоприлу потрапляє у кровотік у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприлу аргінін рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їдою.

Існує лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, в основному з ангіотензинперетворювальним ферментом, і є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Для пацієнтів з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно підбирати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

### Фармакокінетичні властивості індапаміду


Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому – 18 годин). Повторний прийом не спричинює кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

виробництва *Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція*: білого кольору, довгастої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

виробництва *Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія*: білого кольору, довгастої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «» з одного боку.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати таблетки у щільно закритому контейнері. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 14 або по 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Заявник.**

ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція/  
Les Laboratoires Servier, France.

#### **Місцезнаходження.**

50 рю Карно, 92284 Сюрен седекс, Франція/  
50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France.

#### **Виробник.**

Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція/  
Les Laboratoires Servier Industrie, France.

#### **Місцезнаходження.**

905 рут де Саран 45520 Жіді, Франція/  
905 route de Saran 45520 Gidy, France.

Або

#### **Виробник.**

Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія/  
Servier (Ireland) Industries Ltd, Ireland.

#### **Місцезнаходження.**

Манілендз, Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Ірландія/  
Moneylands, Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Ireland.