

Кобалава Ж.Д.¹, Моисеева А.Ю.¹, Носков С.М.², Шохин И.Е.³, Манько К.С.⁴, Тимошина Е.В.⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ярославль, Россия

³ ООО «Центр фармацевтической аналитики», Москва, Россия

⁴ АО «АКРИХИН», Московская область, Богородский городской округ, Старая Купавна, Россия

ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИНДАПАМИДА РЕТАРД И КАНДЕСАРТАНА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Цель	Изучение фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности препаратов Гипосарт И (индапамида 1,5 мг + кандесартан 16 мг), таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (АО «АКРИХИН», Россия), и Арифон® ретард (индапамид), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг («Лаборатории Сервье», Франция) + Атаканд® (кандесартан), таблетки 16 мг («АстраЗенека АБ», Швеция), принимаемые одновременно.
Материал и методы	Проведено два двухпериодных исследования биоэквивалентности с перекрестным дизайном. В Исследовании № 1 здоровые добровольцы (n=72) принимали препараты однократно натощак или после еды, а в Исследовании № 2 (n=24) – многократно натощак. Период между приемами препаратов составлял 7 дней. Количественное определение концентрации анализов в образцах проводили с помощью валидированного аналитического метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов в Исследовании № 1, и только для индапамида – в Исследовании № 2.
Результаты	Границы 90% доверительных интервалов для отношений Ln-преобразованных всех оцениваемых фармакокинетических параметров (C_{max} и AUC_{0-t} кандесартана и индапамида в Исследовании № 1; $C_{max,ss}$, $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{t,ss}$ индапамида в Исследовании № 2) находятся в пределах 80–125%.
Заключение	Доказана биоэквивалентность препарата Гипосарт И (АО «АКРИХИН») референтным препаратом Атаканд® («АстраЗенека АБ», Швеция) и Арифон® ретард («Лаборатории Сервье», Франция).
Ключевые слова	Фармакокинетика; биоэквивалентность; кандесартан; индапамид; безопасность; органопротекция; Гипосарт И
Для цитирования	Kobalava Zh.D., Moiseeva A.Yu., Noskov S.M., Shokhin I.E., Manko K.S., Timoshina E.V. The First Russian Fixed Combination of Indapamide Retard and Candesartan: Results of Two Pharmacokinetic and Bioequivalence Studies. Kardiologiya. 2025;65(12):39–50. [Russian: Кобалава Ж.Д., Моисеева А.Ю., Носков С.М., Шохин И.Е., Манько К.С., Тимошина Е.В. Первая российская фиксированная комбинация индапамида ретард и кандесартана: результаты двух исследований фармакокинетики и биоэквивалентности. Кардиология. 2025;65(12):39–50].
Автор для переписки	Моисеева Александра Юрьевна. E-mail: moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru

Введение

Ключевой задачей терапии артериальной гипертонии (АГ) у взрослых является контроль артериального давления (АД), который предполагает достижение целевых значений и профилактику осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность АГ приобрела масштабы глобальной эпидемии: с 1990 по 2024 гг. в мире число пациентов в возрасте 30–79 лет с АГ увеличилось с 650 млн до 1,4 млрд, что соответствует 33% населения в этом возрастном диапазоне [1, 2]. В России распространенность АГ в возрастной группе 25–65 лет имеет еще более высокие значения: этот показатель достигает 47% среди мужчин

и около 40% – среди женщин [3]. АГ признается ведущим модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца), цереброваскулярных (инсульт) и почечных заболеваний [4–6].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями фармакотерапия АГ базируется на применении пяти ключевых классов лекарственных средств: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция (АК), диуретиков и бета-адреноблокаторов [6]. Однако несмотря на обширный арсенал антигипертензивных средств, достижение целевого уровня АД

Центральная иллюстрация. Результаты двух исследований о фармакокинетике и биоэквивалентности препарата Гипосарт И (индапамид + кандесартан) референтным препаратам

2 исследования фармакокинетики и биоэквивалентности фиксированной комбинации индапамида ретард и кандесартана по сравнению с монопрепаратами индапамида и кандесартана с участием здоровых добровольцев (Исследования №1 и №2)

- период скрининга (до 14 дней)
- 2 периода госпитализации
- период «отмывания» между приемами препаратов длительностью 7 дней ($\geq 5T_{1/2}$)

Исследуемый препарат (тест, Т)

- Гипосарт И – комбинированное лекарственное средство с двумя действующими веществами: индапамид 1,5 мг и кандесартан 16 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (АО «АКРИХИН», Россия)

Препараторы сравнения (референтные, R), принимаемые одновременно

- Арифон® ретард (индапамид), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг («Лаборатории Сервье», Франция)
- Атаканд® (кандесартан), таблетки 16 мг («АстраЗенека АБ», Швеция)

Результаты свидетельствуют о биоэквивалентности препарата Гипосарт И (индапамид + кандесартан) референтным препаратам

90% доверительные интервалы (ДИ) основных фармакокинетических параметров кандесартана и индапамида в Исследовании №1 (однократное применение) и Исследовании №2 (многоократное применение)

Исследование №1			Исследование №2	
Параметр	Отношение геометрических средних (границы ДИ), %	Отношение геометрических средних (границы ДИ), %	Параметр	Отношение геометрических средних (границы ДИ), %
C _{max}	Кандесартан, натощак	Кандесартан, после приема пищи	Индапамид	
	94,37 (86,11–103,42)	115,12 (106,59–124,34)		
AUC _{0-t}	Индапамид, натощак	Индапамид, после приема пищи	C _{max, ss}	106,04 (100,54–111,85)
	94,10 (89,47–98,97)	110,29 (103,74–117,26)		101,78 (95,57–108,40)
C _{max}	Индапамид, натощак	Индапамид, после приема пищи	AUC _{(0-t)ss}	104,72 (100,22–109,43)
	97,34 (90,96–93,61)	98,92 (93,61–104,53)		
AUC _{0-t}	Индапамид, натощак	Индапамид, после приема пищи		
	91,69 (86,56–98,07)	101,21 (98,07–104,45)		

остается проблемой, а число пациентов с неконтролируемой гипертонией неуклонно растет.

Согласно данным последних многочисленных рандомизированных контролируемых исследований подчеркивается недостаточная эффективность монотерапии любым антигипертензивным препаратом независимо от его класса. Большинству пациентов для достижения целевых значений АД необходим прием как минимум двух антигипертензивных препаратов. Метаанализ, включивший более 40 исследований, продемонстрировал, что комбинация двух лекарственных средств из разных классов оказывает значительно более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с увеличением дозировки одного препарата [7]. Одной из ключевых стратегий повышения приверженности пациентов к лечению и, как следствие, эффективности терапии является использование фиксированных комбинаций двух, а при необходимости и трех препаратов в одной таблетке [8–10]. Наиболее предпочтительными считаются схемы, включающие ингибитор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор АПФ или БРА) в сочетании с АК или диуретиком [6, 11–15]. К дополнительным преимуществам комбинированной терапии относится синергизм действия – эффект, при котором сочетанное применение препаратов разных классов не только обеспечивает более выраженное снижение АД и улучшенную переносимость лечения, но и позволяет блокировать компенсаторные механизмы, нивелирующие эффект монотерапии.

Комбинированная терапия, объединяющая БРА и диуретик, является одним из рациональных подходов в лечении АГ. В частности, комбинация кандесартана с индапамидом обладает рядом преимуществ: одновременная блокада ренин-ангиотензиновой системы кандесартаном и диуретический/вазодилатирующий эффект индапамида обеспечивает мощный и стабильный контроль АД, оказывает органопротективное действие и характеризуется хорошей переносимостью.

Таким образом, установленная клиническая эффективность комбинации кандесартана и индапамида в качестве монокомпонентных лекарственных средств, применяемых одновременно, обосновывает актуальность проведения исследования биоэквивалентности комбинированного препарата индапамид + кандесартан (Гипосарт И, АО «АКРИХИН», Россия) для повышения приверженности к лечению и эффективности терапии АГ.

Цель исследования: изучение фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности препаратов Гипосарт И (индапамид 1,5 мг + кандесартан 16 мг), таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (АО «АКРИХИН», Россия) и Арифон® ретард (индапамид), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг («Лаборатории Сервье», Франция) + Атаканд® (кандесартан), таблетки 16 мг («АстраЗенека АБ», Швеция), принимаемые одновременно.

Материал и методы

Этические принципы

Все исследования проводились в соответствии с утвержденными протоколами, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и стандартами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), а также в соответствии с применимыми нормами законодательства Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Этическую экспертизу исследований проводили совет по этике при Министерстве здравоохранения РФ (выписка из протокола заседания совета по этике № 330 от 28.03.2023 по итогам экспертизы исследования с однократным дозированием препарата (Исследование № 1) и № 371 от 29.10.2024 по итогам экспертизы исследования с многократным дозированием препарата (Исследование № 2)) и локальный этический комитет ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», выписка из протокола заседания этического комитета № 181 от 02 мая 2023 г. (Исследование № 1), выписка из протокола № 220 заседания этического комитета от 03 декабря 2024 г. (Исследование № 2). Исследования были одобрены Министерством здравоохранения РФ (разрешение на проведение Исследования № 1: № 222 от 19.04.2023; Исследования № 2: № 553 от 27.11.2024).

Перед включением и какими-либо процедурами все участники исследований подписали информированное согласие, доброволец имел право отказаться от участия в исследовании на любой его стадии.

Участники исследований

Участниками исследований являлись добровольцы в возрасте 18–45 лет с верифицированным диагнозом «здоров», с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–30,0 кг/м², готовые придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования. На этапе скрининга и в ходе исследований клиническое обследование добровольцев включало врачебный осмотр, сбор анамнеза, физикальное обследование по основным органам и системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, нервная), измерение роста, массы тела, оценку жизненно важных показателей (АД, частота сердечных сокращений – ЧСС, температура тела), запись электрокардиограммы в 12 отведений. Всем добровольцам выполнены лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, анализ на серологические маркеры вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сифилиса, тесты мочи на беременность и следы наркотиков, тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе.

После отбора согласно критериям включения/невключения здоровые добровольцы были приглашены

в исследовательский центр и госпитализированы не позднее чем за 10 ч до запланированного приема препаратов. Для обеспечения безопасности проводился мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью выявления нежелательных явлений (НЯ).

Исследуемые препараты

Исследуемым препаратом (тест, Т) являлся Гипосарт И – комбинированное лекарственное средство с двумя действующими веществами: индапамид 1,5 мг и кандесартан 16 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (АО «АКРИХИН», Россия). В качестве препарата сравнения (референтного, R) использовались два лекарственных средства: Арифон® ретард (индапамид), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг («Лаборатории Сервье», Франция) и Атаканд® (кандесартан), таблетки 16 мг («АстраЗенека АБ», Швеция), принимаемые одновременно. Оба препарата, как Атаканд®, так и Арифон® ретард являются оригинальными препаратами кандесартана и индапамида (соответственно), зарегистрированы на территории РФ, что соответствует требованиям к выбору препарата сравнения согласно регуляторным документам ЕАЭС и РФ [16, 17]. Добровольцы принимали препараты натощак или после приема пищи, в зависимости от дизайна исследования, запивая 200 мл питьевой воды (без газа).

Дизайн исследований

Оба исследования представляли собой открытые рандомизированные перекрестные сравнительные исследования фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного препарата Гипосарт И по сравнению с монокомпонентными лекарственными средствами Арифон® ретард и Атаканд®, принимаемыми сочетано одновременно. Исследования состояли из периода скрининга (до 14 дней), двух периодов госпитализации и периода «отмывания» между приемами препаратов длительностью 7 дней ($\geq 5T_{1/2}$). Участников исследования, отобранных по результатам скрининга, приглашали в клинический центр. Перед приемом препаратов исследования они проходили процедуру рандомизации.

Исследование № 1: однократный прием препаратов на протяжении исследования натощак или после приема пищи – высококалорийного завтрака (около 800–1000 ккал: примерно 500–600 ккал жиров, 250 ккал углеводов и 150 ккал белка). Добровольцев разделили на 4 группы: 1А, 1Б, 2А и 2Б. Участники группы 1 (1А и 1Б) принимали препараты натощак, группы 2 (2А и 2Б) – после приема пищи. Группы А (1А и 2А) получали исследуемый препарат (Т) в первом периоде, а референтные препараты (R) – во втором (последовательность

Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили кандесартана в линейных (А) и полулогарифмических (Б) координатах в Исследовании № 1, натощак

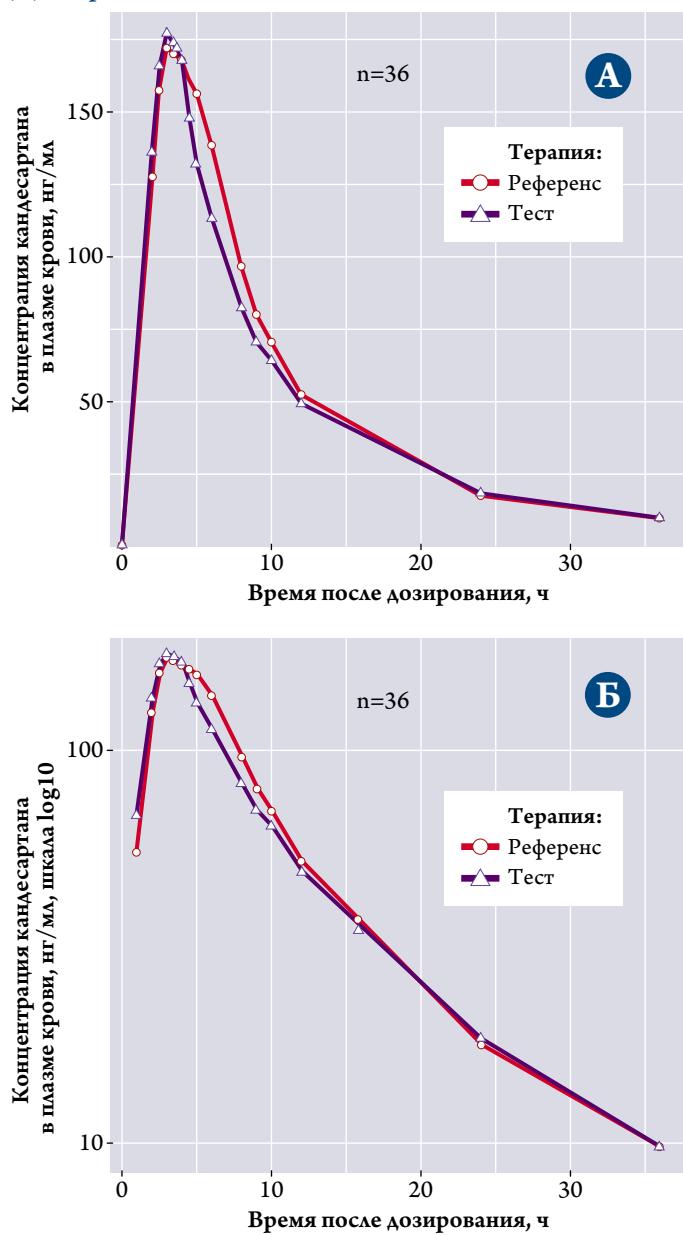
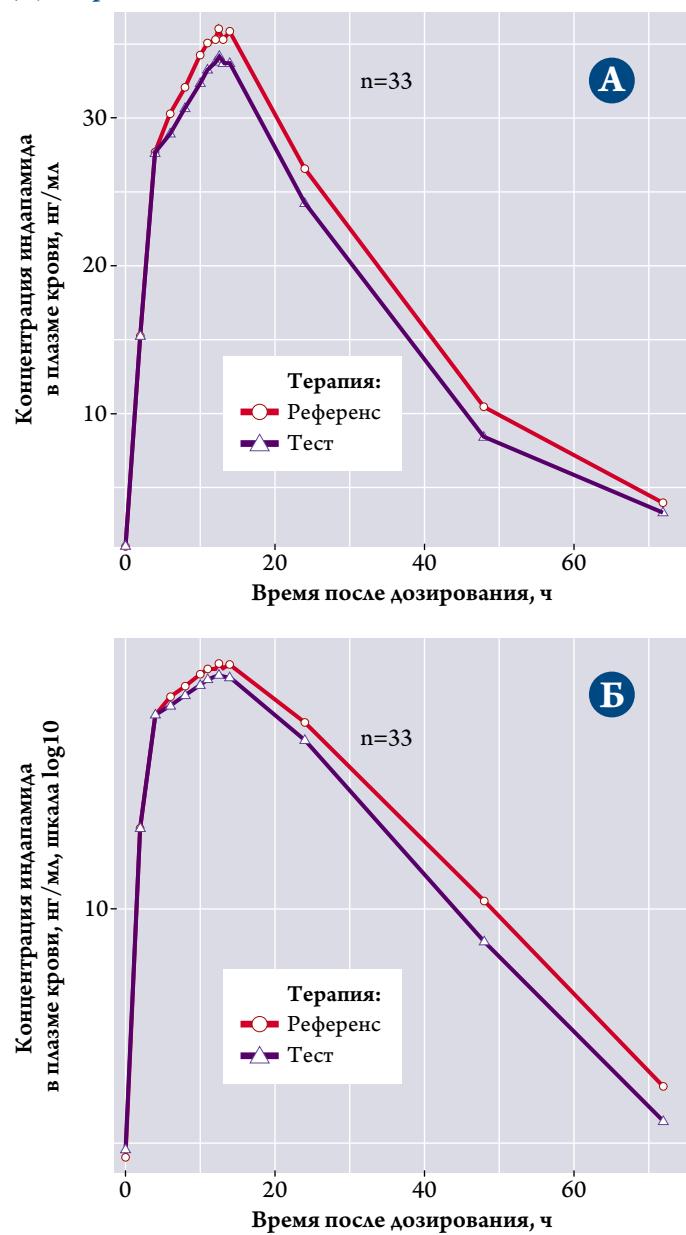


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили индапамида в линейных (А) и полулогарифмических (Б) координатах в Исследовании № 1, натощак



TR), группы В (1Б и 2Б) – в обратной последовательности (последовательность RT). В каждом периоде образцы крови отбирали в 22 временных точках: до приема препарата (0 ч) и через 1 ч, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 12 ч 30 мин, 13 ч, 14 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 72 ч от момента приема препарата. При этом кандесартан определяли в следующих образцах: до приема препарата (0 ч) и через 1 ч, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч и 36 ч (16 точек), а индапамид в образцах: 0, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 12 ч 30 мин, 13 ч, 14 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч (14 точек).

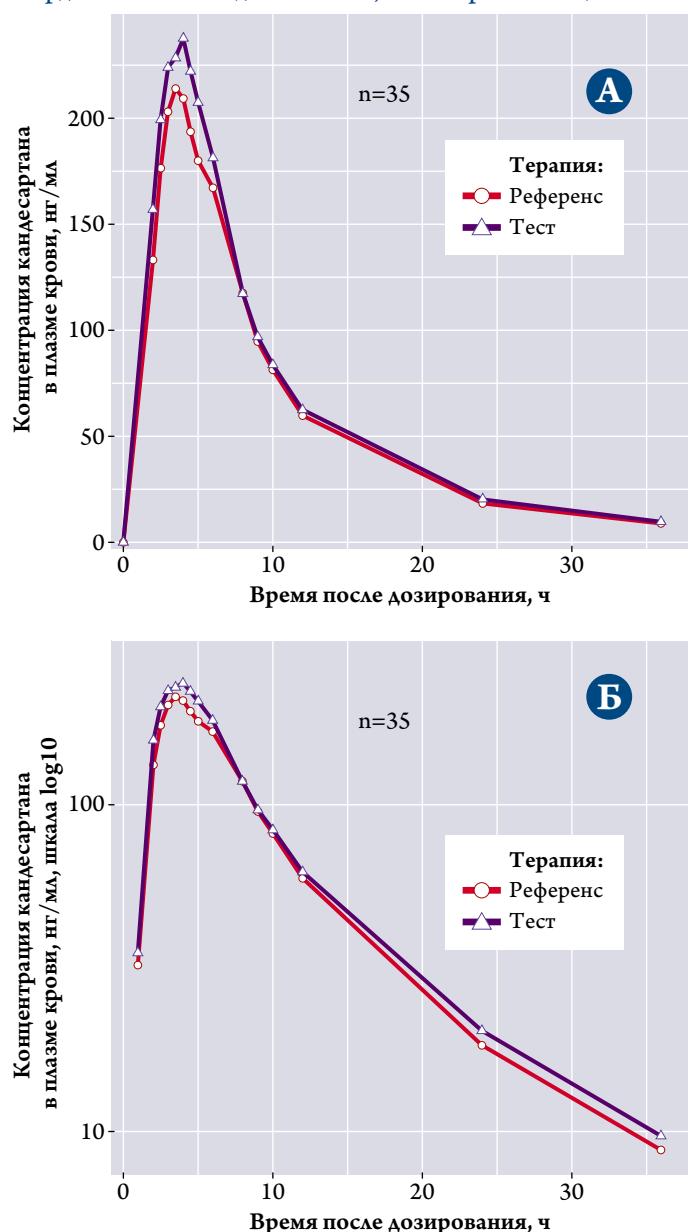
Исследование №2: многократный прием препаратов в течение исследования, натощак. Добровольцев разделили на 2 группы в зависимости от последовательно-

сти приема препаратов исследования: группа А – последовательность TR, группа Б – RT. Участники принимали тестовый или референтные препараты ежедневно в течение 7 дней в каждом периоде исследования. Отбор образцов проводили в каждом периоде по следующей схеме: до первого приема препарата, затем в дни 4–6 за 15 мин до приема препарата, в день 7 – за 5 мин до приема препарата и далее через 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 16 и 24 ч после приема препарата, всего 15 образцов в каждом периоде.

Анализ концентрации действующих веществ в образцах

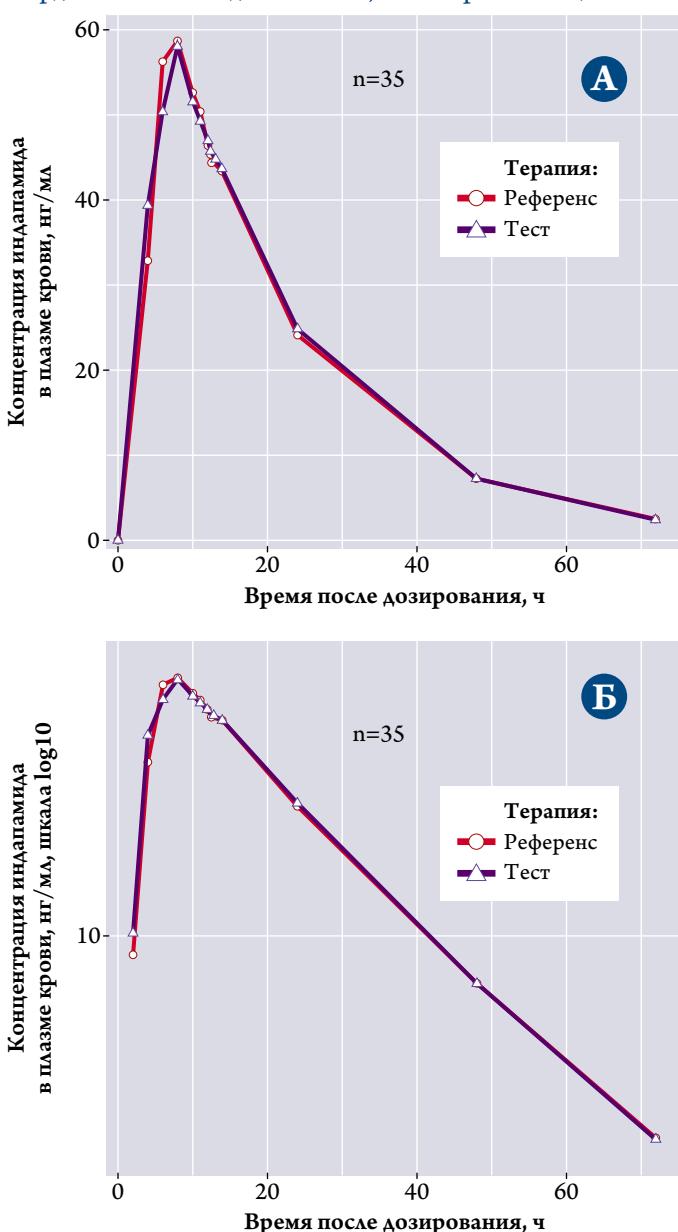
Все образцы крови набирали в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту и трехзамещенную калиевую соль (КЭДТА) в качестве анти-

Рисунок 3. Усредненные фармакокинетические профили кандесартана в линейных (А) и полулогарифмических (Б) координатах в Исследовании № 1, после приема пищи



коагулянта, концентрацию кандесартана определяли в плазме крови, для этого пробирки центрифугировали 10 мин при скорости 3000 об/мин при температуре 4 °C, а для анализа индапамида использовали цельную кровь. Пробоподготовку для анализа кандесартана проводили способом осаждения белков ацетонитрилом, для определения индапамида пробы подготавливали методом осаждения белков 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле. Концентрацию анализов определяли валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Аналитический диапазон для кандесартана составил 2,00–300,00 нг/мл, для индапамида 0,50–100,00 нг/мл. В Исследовании № 1 измеряли концентрации кандесартана и индапамида, а в Исследовании

Рисунок 4. Усредненные фармакокинетические профили индапамида в линейных (А) и полулогарифмических (Б) координатах в Исследовании № 1, после приема пищи



№ 2 – только индапамида, так как целью исследования было изучение его фармакокинетики после достижения равновесного состояния в условиях многократного дозирования формой препарата с модифицированным (пролонгированным) высвобождением.

Фармакокинетический и статистический анализ

Расчет фармакокинетических параметров и статистический анализ показателей безопасности проводили с использованием статистических пакетов StatSoft Statistica версии 10.0/13.3, IBM SPSS Statistics 22 и с помощью программы «R Project» 3.5.1 и 4.1.3 (пакет «bear» 2.9.1 и 2.8.3–2). Статистический анализ проводили, исходя из предположения о лог-нормальном распределении площади под кривой плазменная концентрация – вре-

Таблица 1. Демографические и антропометрические данные добровольцев в Исследовании № 1

Показатель	Группа 1. Сводные данные (n=36)	Группа 1А (n=18)	Группа 1Б (n=18)	Группа 2. Сводные данные (n=36)	Группа 2А (n=18)	Группа 2Б (n=18)
Пол, абс. (%)						
мужской	24 (66,67)	12 (66,67)	12 (66,67)	14 (38,89)	10 (55,56)	4 (22,22)
женский	12 (33,33)	6 (33,33)	6 (33,33)	22 (61,11)	8 (44,44)	14 (77,78)
Возраст, годы						
среднее±SD	34,75±5,69	35,22±4,89	34,28±6,50	35,08±6,94	34,94±7,97	35,22±5,97
диапазон	22–44	24–43	22–44	19–45	22–45	19–42
Масса тела, кг						
среднее±SD	73,73±8,64	72,89±8,55	74,57±8,88	69,62±8,20	71,54±8,99	67,70±7,05
диапазон	58,50–90,20	58,50–82,50	60,40–90,20	58,50–87,50	58,50–87,50	58,50–81,40
Рост, см						
среднее±SD	175,47±6,98	174,94±6,65	176,00±7,44	171,22±6,47	173,28±7,49	169,17±4,60
диапазон	164–187	164–184	165–187	163–188	163–188	165–179
ИМТ, кг / м ²						
среднее±SD	23,85±1,24	23,73±1,40	23,97±1,09	23,67±1,51	23,74±1,53	23,60±1,54
диапазон	20,98–25,99	20,98–25,99	21,66–25,79	21,18–26,01	21,40–26,01	21,18–25,86

п – число добровольцев в группе; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

мя с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$), площадь под кривой плазменная концентрация – время с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}), максимальная плазменная концентрация (C_{max}) кандесартана и индапамида, максимальная концентрация вещества в цельной крови в равновесном состоянии (соответствует C_{max} в Дни 7 и 20) ($C_{max, ss}$), концентрация вещества в цельной крови в конце интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует C_t в Дни 7 и 20) ($C_{t, ss}$), площадь под кривой концентрация – время в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует AUC_{0-24} в Дни 7 и 20) ($AUC_{(0-t) ss}$) индапамида, нормальном распределении остальных фармакокинетических параметров (кроме времени достижения максимальной плазменной концентрации (t_{max})). После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Статистический анализ исследования проводили при стандартном уровне значимости $\alpha=0,05$.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов (90% ДИ) для отношений (исследуемого препарата и препарата сравнения – T/R) геометрических средних значений (или LeastSquareMeans) фармакокинетических параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} кандесартана и индапамида (Исследование № 1), и $C_{max, ss}$, $C_{t, ss}$, $AUC_{(0-t) ss}$ индапамида (Исследование № 2). Препарата считали биоэквивалентными, если значения оцененных доверительных интервалов указанных параметров находились в пределах 80,00–125,00% [16, 17].

Результаты исследования № 1

Исследование с однократным приемом препаратов натощак или после приема пищи.

Демографические данные

На этапе скрининга были обследованы 76 добровольцев, в активную фазу исследования включены 72 здоровых добровольца, которых рандомизировали в 4 группы в соотношении 1:1:1:1 (каждая группа $n=18$). Демографические и антропометрические данные добровольцев представлены в таблица 1.

Исследование завершил 71 доброволец. Один доброволец (группа 2А) выбыл по причинам, не связанным с безопасностью. Безопасность оценивали у всех добровольцев, кто получил по меньшей мере 1 из препаратов исследования ($n=72$).

Фармакокинетические данные

Усредненные фармакокинетические профили концентраций кандесартана и индапамида в образцах добровольцев после однократного приема исследуемых препаратов в линейных и полулогарифмических координатах представлены на графиках (рис. 1–4). В таблице 2 приведены средние фармакокинетические параметры кандесартана и индапамида, принятых здоровыми добровольцами натощак и после приема пищи.

По результатам статистического анализа полученные 90% ДИ для отношения значений C_{max} и AUC_{0-t} кандесартана составили 86,11–103,42 и 89,47–98,97% соответственно, в группе 1 (прием препаратов натощак); 106,59–124,34 и 103,74–117,26% соответственно – в группе 2 (дозирование после приема пищи). При этом 90% ДИ для отношения значений C_{max} и AUC_{0-t} индапамида со-

Таблица 2. Усредненные значения фармакокинетических параметров кандесартана и индапамида натошак и после приема пищи в Исследовании № 1

Параметр	Тест (T)	Референс (R)	Тест (T)	Референс (R)
	Кандесартан, натошак		Кандесартан, после приема пищи	
C_{\max} , нг/мл	189,63±81,05	197,68±66,78	264,56±63,18	232,88±62,31
$AUC_{(0-t)}$, нг·ч/мл	1727,18±628,58	1811,55±504,68	2211,41±603,14	2036,19±619,44
$AUC_{(0-\infty)}$, нг·ч/мл	1872,39±655,42	1943,33±530,21	2328,88±669,07	2140,53±651,44
t_{\max} , ч	3,25±0,79	3,86±0,91	3,77±1,01	3,74±0,68
$t_{1/2}$, ч	9,67±2,02	9,04±1,61	8,01±1,20	7,92±1,36
kel, ч ⁻¹	0,075±0,015	0,079±0,014	0,088±0,012	0,090±0,015
Индапамид, натошак		Индапамид, после приема пищи		
C_{\max} , нг/мл	38,43±9,37	39,40±9,27	59,60±14,22	62,37±23,59
$AUC_{(0-t)}$, нг·ч/мл	1144,11±197,62	1266,85±348,31	1335,92±387,82	1323,75±404,11
t_{\max} , ч	11,58±3,03	11,50±2,89	7,44±1,69	8,33±2,11
$t_{1/2}$, ч	16,90±5,37	16,88±5,42	13,89±1,72	14,02±2,10
kel, ч ⁻¹	0,044±0,009	0,044±0,009	0,051±0,007	0,050±0,008

Данные представлены в виде среднее±SD, где SD – стандартное отклонение; Тест (T) – Гипосарт И (АО «АКРИХИН», Россия); Референс (R) – Атаканд® («АстраЗенека АБ», Швеция) и Арифон® ретард («Лаборатории Сервье», Франция); C_{\max} – максимальная плазменная концентрация, $AUC_{(0-t)}$ – площадь под кривой плазменная концентрация – время с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ; $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой плазменная концентрация – время с момента приема лекарственного препарата до бесконечности; t_{\max} – время достижения C_{\max} ; $t_{1/2}$ – период полувыведения из плазмы; kel – константа скорости терминальной элиминации.

Таблица 3. 90% доверительные интервалы (ДИ) основных фармакокинетических параметров кандесартана и индапамида натошак и после приема пищи в Исследовании № 1

Параметр	Отношение геометрических средних, %	Границы 90% ДИ, %	Критерий биоэквивалентности, %	CV _{intra} , %	Мощность, %
Кандесартан, натошак					
C_{\max}	94,37	86,11–103,42	80,00–125,00	Выполнен	23,29
$AUC_{(0-t)}$	94,10	89,47–98,97	80,00–125,00	Выполнен	12,72
Кандесартан, после приема пищи					
C_{\max}	115,12	106,59–124,34	80,00–125,00	Выполнен	19,21
$AUC_{(0-t)}$	110,29	103,74–117,26	80,00–125,00	Выполнен	15,23
Индапамид, натошак					
C_{\max}	97,34	90,96–93,61	80,00–125,00	Выполнен	16,29
$AUC_{(0-t)}$	91,69	86,56–98,07	80,00–125,00	Выполнен	13,79
Индапамид, после приема пищи					
C_{\max}	98,92	93,61–104,53	80,00–125,00	Выполнен	13,70
$AUC_{(0-t)}$	101,21	98,07–104,45	80,00–125,00	Выполнен	7,79

CV_{intra} – внутрисубъектная вариабельность; C_{\max} – максимальная плазменная концентрация; $AUC_{(0-t)}$ – площадь под кривой плазменная концентрация – время с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t .

ставили 90,96–104,18 и 86,56–97,12% соответственно в группе 1; 93,61–104,53 и 98,07–104,45% соответственно – в группе 2 (табл. 3). Таким образом, границы 90% ДИ для отношения геометрических средних значений находились в пределах стандартного диапазона 80–125%, что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов по результатам проведенных тестов.

Безопасность

У одного добровольца из группы 2Б зарегистрировано одно НЯ в первом периоде – гематома в области левого локтевого сгиба, образовавшаяся вследствие ушиба. Это НЯ имело легкую степень тяжести, по оценке врачей-исследователей не было связано с препаратом и заверши-

лось выздоровлением без последствий. Клинически значимых НЯ не зарегистрировано. В целом однократный прием препаратов переносился хорошо и не вызывал жалоб у здоровых добровольцев.

Результаты исследования № 2

Исследование с многократным приемом препаратов натошак.

Демографические данные

В проведенном исследовании прошли процедуры скрининга и были рандомизированы 24 добровольца, которых разделили на 2 группы в соотношении 1:1 (каждая группа n=12). Демографические и антропометриче-

Таблица 4. Демографические и антропометрические данные добровольцев в Исследовании № 2

Показатель	Сводные данные (n=24)	Группа А (n=12)	Группа Б (n=12)
Пол, %			
мужской	12 (50,00)	6 (50,00)	6 (50,00)
женский	12 (50,00)	6 (50,00)	6 (50,00)
Возраст, годы			
среднее±SD	34,88±6,72	34,17±7,85	35,58±5,60
диапазон	20–42	20–42	22–42
Масса тела, кг			
среднее±SD	73,44±8,10	71,92±8,36	74,96±7,89
диапазон	60,4–87,4	60,4–82,5	63,4–87,4
Рост, см			
среднее±SD	173,25±6,52	172,92±6,75	173,58±6,57
диапазон	165–182	165–182	165–182
ИМТ, кг/м²			
среднее±SD	24,39±1,35	23,97±1,35	24,81±1,27
диапазон	21,4–27,9	21,4–26,37	22,73–27,90

п – число добровольцев в группе; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 5. Усредненные значения фармакокинетических параметров индапамида в условиях многократного применения препаратов в Исследовании № 2

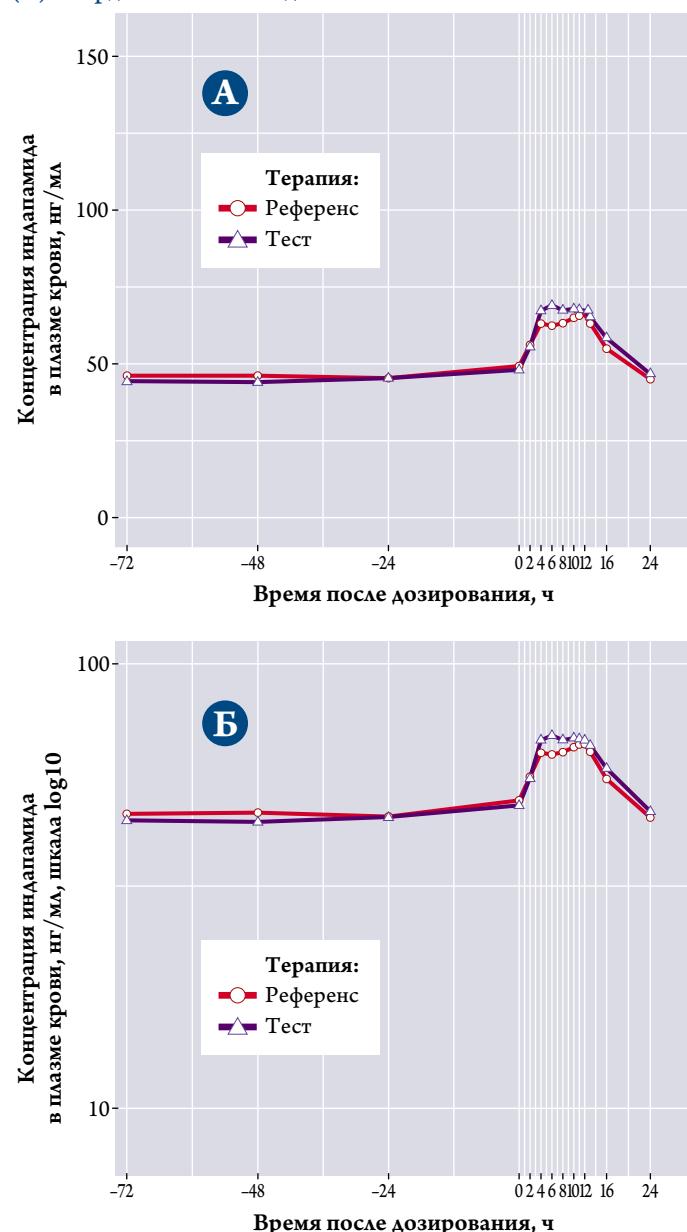
Параметр	Тест (T)	Референс (R)
C _{max, ss} , нг/мл	74,79 ± 19,27	70,62 ± 19,97
AUC (0– τ) _{ss} , нг·ч/мл	1438,47 ± 422,40	1374,70 ± 426,22
C _{τ, ss} , нг/мл	46,48 ± 19,83	45,08 ± 18,85
C _{min, ss} , нг/мл	44,28 ± 18,54	43,27 ± 15,80
C _{av, ss} , нг/мл	59,94 ± 17,60	57,28 ± 17,76
t _{max, ss} , ч	8,54±3,20	9,50 ± 3,04

Данные представлены в виде среднего ± SD, где SD – стандартное отклонение. Тест (T) – Гипосарт И (АО «АКРИХИН», Россия); Референс (R) – Атаканд® («АстраЗенека АБ», Швеция) и Арифон® ретард («Лаборатории Сервье», Франция); C_{max, ss} – максимальная концентрация вещества в цельной крови в равновесном состоянии (соответствует C_{max} в Дни 7 и 20); AUC_{(0– τ) ss} – площадь под кривой «концентрация–время» в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует AUC_{0–24} в Дни 7 и 20); C_{τ, ss} – концентрация вещества в цельной крови в конце интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует C_τ в Дни 7 и 20); C_{min, ss} – минимальная концентрация вещества в цельной крови в равновесном состоянии (соответствует C_{min} в Дни 7 и 20); C_{av, ss} – средняя концентрация вещества в цельной крови, наблюдаемая в течение интервала дозирования в равновесном состоянии; t_{max, ss} время достижения максимальной концентрации вещества в цельной крови в равновесном состоянии.

ские данные добровольцев представлены в таблице 4. Все включенные добровольцы завершили исследование.

Фармакокинетические данные. Усредненные фармакокинетические профили концентраций индапамида в образцах крови добровольцев после многократного приема исследуемых препаратов натощак в линейных и полулогарифмических координатах представлены на графиках (рис. 5). В таблице 5 приведены средние фармакокинети-

Рисунок 5. Усредненные фармакокинетические профили индапамида в линейных (А) и полулогарифмических (Б) координатах в Исследовании № 2



ческие параметры индапамида у здоровых добровольцев после приема препаратов в течение 7 дней.

По результатам статистического анализа, полученные 90% ДИ для отношения значений C_{max, ss}, AUC_{(0– τ) ss} и C_{τ, ss} индапамида составили 100,54–111,85, 100,22–109,43 и 95,57–108,40% соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах стандартного диапазона (80,00–125,00% для C_{max, ss}, AUC_{(0– τ) ss} и C_{τ, ss}), что позволяет сделать вывод о сходстве фармакокинетических свойств и биоэквивалентности исследуемых препаратов при многократном применении.

Безопасность

В ходе исследования у добровольцев не было зарегистрировано НЯ. Все добровольцы завершили исследо-

вание полностью и в соответствии с протоколом. Кроме того, не обнаружено отклонений от нормы по результатам лабораторных анализов, измерений параметров основных жизненно важных показателей, физикального осмотра и электрокардиографии, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности препаратов не только при однократном, но и при многократном введении.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено доказательству биоэквивалентности препарата Гипосарт И (АО «АКРИХИН», Россия) монокомпонентным препаратам (индапамид и кандесартан), принимаемым одновременно. Применение указанной фиксированной комбинации не только повышает приверженность пациентов к лечению, но и потенцирует его эффективность в достижении целевых уровней АД. Взаимодополняющие механизмы действия кандесартана и индапамида позволяют воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ и способствуют более эффективному контролю АД. Патогенетическое влияние кандесартана при АГ связано с прямой блокадой рецепторов AT1, косвенной стимуляцией рецепторов AT2, снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазодилатирующим действием, уменьшением фиброза и ремоделирования миокарда и сосудов [18, 19]. Индапамид дополняет действие кандесартана, уменьшает периферическое сопротивление, увеличивает податливость стенок артерий, увеличивает выработку простатицина, усиливает сосудорасширяющее действие брадикинина, увеличивает экскрецию натрия с мочой [20]. Таким образом, фиксированная комбинация индапамид + кандесартан (Гипосарт И, АО «АКРИХИН», Россия) способствует более эффективной защите органов-мишеней и уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также оказывает двойное органопротективное действие, которое показано в ряде крупных клинических исследований. В частности, оба препарата в фиксированной комбинации оказывают кардиопротективное [21–23], церебропротективное [24–26], нефропротективное [27, 28] и ангиопротективное [29, 30] действие.

В японском исследовании CASE-J (4728 пациентов с АГ, средний возраст 63,8 года, средний индекс массы тела 24,6 кг/м²) показано эффективное антигипертензивное действие кандесартана [21]. У 404 пациентов с гипертрофией левого желудочка снижение индекса массы левого желудочка через 3 года после начала терапии в схемах на основе кандесартана (n=205) было значительно более выраженным, чем на основе амлодипина (n=199): -22,9 и -13,4 г/м² соответственно; p=0,023). Кроме того, впервые диагностированный сахарный диабет (СД) возник у меньшего числа пациентов, принимающих кандесартан, чем у тех, кто принимал амлодипин, что приве-

ло к снижению относительного риска (ОР) развития СД на 36% (p=0,030) [21]. Аналогичные данные получены в исследовании SARA (276 пациентов с АГ, в том числе 141 с метаболическим синдромом), в котором также показана эффективность кандесартана в уменьшении гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии [22]. Исследование LIVE продемонстрировало регрессию гипертрофии левого желудочка при применении 1,5 мг индапамида с пролонгированным высвобождением (n=411 пациентов с АГ) [23].

Согласно результатам исследования SCOPE, кандесартан может снизить риск развития инсульта у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ (4964 пациента в возрасте от 70 до 89 лет) – снижение ОР на 42% (p=0,050 без корректировки, p=0,049 с поправкой на исходный риск) [24]. Аналогичные данные получены в отношении индапамида с пролонгированным высвобождением в совокупном анализе из четырех исследований (PATS, PROGRESS, ADVANCE и HYVET): показано статистически значимое снижение риска смерти от всех причин (-15%), сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (-21%), развития смертельного инсульта (-36%) и всех инсультов (-27%) [26].

Нефропротективное действие, в частности снижение микроальбуминурии, продемонстрировано для обоих препаратов согласно данным исследований SECRET и NESTOR. Таким образом, у пациентов с АГ, особенно при сопутствующем СД 2-го типа и микроальбуминурии, комбинация кандесартана и индапамида с пролонгированным высвобождением является предпочтительным выбором, так как она обеспечивает не только эффективный контроль АД, но и максимальную защиту почек [27, 28].

В исследовании DIRECT-Protect (21905 пациентов с АГ и СД 2-го типа, возраст 37–75 лет) показано, что риск прогрессирования ретинопатии был ниже на 13% у пациентов, принимающих кандесартан, по сравнению с таковым у пациентов, принимающих плацебо (коэффициент риска [HR] 0,87; 95% ДИ 0,70–1,08; p=0,20) [29]. Ангиопротективное действие индапамида с пролонгированным высвобождением подтверждено в исследовании X-CELLENT, в котором этот препарат значительно снижал пульсовое АД по сравнению с плацебо (p=0,005). У пациентов с изолированной систолической АГ (n=106) индапамид снижал 24-часовое систолическое АД значительно в большей степени, чем амлодипин (p=0,037), а также значительно снижал 24-часовое пульсовое давление по сравнению с плацебо (p=0,03) [30].

Согласно данным Кокрейновского метаанализа рандомизированных клинических исследований, тиазидоподобный диуретик индапамид с пролонгированным высвобождением характеризуется метаболически нейтральным профилем действия [31]. В отличие от класси-

Таблица 6. 90% доверительные интервалы (ДИ) основных фармакокинетических параметров индапамида в Исследовании № 2

Параметр	Отношение геометрических средних, %	Границы 90% ДИ, %	Критерий биоэквивалентности, %	Мощность, %
$C_{\max, ss}$	106,04	100,54–111,85	80,00–125,00	Выполнена
$AUC_{(0-t)ss}$	104,72	100,22–109,43	80,00–125,00	Выполнена
$C_{t, ss}$	101,78	95,57–108,40	80,00–125,00	Выполнена

$C_{\max, ss}$ – максимальная концентрация вещества в цельной крови в равновесном состоянии (соответствует C_{\max} в Дни 7 и 20); $AUC_{(0-t)ss}$ – площадь под кривой «концентрация–время» в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует AUC_{0-24} в Дни 7 и 20); $C_{t, ss}$ – концентрация вещества в цельной крови в конце интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует C_t в Дни 7 и 20).

ческих тиазидов (гидрохлоротиазида и хлорталидона) он минимально влияет на электролитный баланс и не оказывает негативного воздействия на метаболизм глюкозы и липидов. Указанные преимущества обосновывают эффективность фиксированной комбинации индапамида и кандесартана в качестве препарата выбора для терапии АГ у пациентов с метаболическими нарушениями, такими как метаболический синдром и СД 2-го типа.

Данные российского исследования с участием пациентов с АГ и метаболическим синдромом (n=619) продемонстрировали эффективность индапамида, который оказывает не только выраженное антигипертензивное действие, но и значительно улучшает показатели углеводного и липидного обменов – у 37% больных группы активного лечения нормализовалась толерантность к глюкозе и снизился индекс атерогенности [32].

Другим ключевым исследованием, подтверждающим преимущество фиксированной комбинации на основе индапамида с другим блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в группе пациентов с СД 2-го типа, было исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation). В него включены 11 140 пациентов из 20 стран мира, включая Россию. Продолжительность наблюдения составила 4,3 года. Результаты исследования ADVANCE показали, что фиксированная комбинация индапамида с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на 14% снижает общую смертность и на 18% – риск смерти от ССЗ по сравнению с плацебо [33]. В связи с этим комбинация индапамида и кандесартана показана для лечения АГ у пациентов с СД 2-го типа.

Таким образом, фармакологическое синергическое взаимодействие компонентов препарата Гипосарт И лежит в основе усиленного контроля АД, повышения переносимости лечения и достижения максимального пролонгированного влияния на органы-мишени.

В настоящем исследовании продемонстрированы фармакокинетические профили кандесартана и индапамида в форме таблеток с модифицированным (пролонгированным) высвобождением. При приеме натощак T_{\max} (время достижения максимальной концентрации) индапамида составляет около 11 ч 30 мин, что подтверждает пролонгированное высвобождение препарата. Если

индапамид принимать после еды, то T_{\max} сокращается до 7–8 ч, указывая на ускорение абсорбции под влиянием пищи, такой результат согласуется с литературными данными [34]. Период полувыведения ($t = 1/2$) составлял около 17 ч натощак и 14 ч после еды, обеспечивая длительный антигипертензивный эффект при однократном суточном приеме. Прием индапамида после высококалорийного завтрака увеличивает C_{\max} на 55% (в среднем с 39 до 61 нг/мл), но не влияет на общую экспозицию (AUC_{0-t}) (табл. 6) [34, 35].

Прием пищи не оказывал существенного влияния на фармакокинетику и терапевтический эффект кандесартана [35, 36]. Наблюданное значение T_{\max} кандесартана в этом исследовании соответствует ранее опубликованным данным литературы, составляющим 3–5 ч [37, 38]. После перорального введения кандесартан цилекстил быстро превращается в свою активную форму – кандесартан. Приблизительно 30% кандесартана выводится через почки с мочой, тогда как оставшиеся 70% выводятся с калом [39]. Индапамид метаболизируется в печени, экскреция преимущественно почечная (60–80%), в виде метаболитов (в неизмененном виде выводится около 5%), через кишечник – 20% [40].

Примечательно, что в ходе двух исследований биоэквивалентности зарегистрировано только одно нежелательное явление, которое не было связано с принимаемыми препаратами. Это указывает на хорошую переносимость исследуемых лекарственных средств.

Валидированный метод ВЭЖХ-МС/МС обладает высокой чувствительностью и специфичностью для количественного определения концентраций кандесартана и индапамида в крови. По результатам серии проведенных исследований, как с однократным дозированием натощак и после приема пищи, так и многократным дозированием, продемонстрирована биоэквивалентность препарата Гипосарт И (АО «АКРИХИН», Россия) референтным оригинальным препаратам Арифон® ретард и Атаканд®, принимаемым одновременно.

Выводы

- Полученные границы 90% доверительных интервалов для отношений Ln-преобразованных всех оцениваемых фармакокинетических параметров (C_{\max}

и AUC_{0-t} кандесартана и индапамида в Исследовании № 1, и $C_{max, ss}$, $AUC_{(0-t) ss}$ и $C_{t, ss}$ индапамида в Исследовании № 2) находятся в пределах 80–125%. Эти результаты свидетельствуют о биоэквивалентности препарата Гипосарт И (АО «АКРИХИН», Россия) референтным препаратам Арифон® ретард и Атаканд® («АстраЗенека АБ», Швеция) («Лаборатории Сервье», Франция).

2. Препарат Гипосарт И (АО «АКРИХИН», Россия) обладал хорошей переносимостью, в ходе исследования зарегистрировано только одно нежелательное явление, которое не было связано с принимаемыми препаратами. Это указывает на хорошую

переносимость Гипосарта И (АО «АКРИХИН», Россия), в связи с чем он был зарегистрирован в МЗ РФ.

Таким образом, высокая степень безопасности и биоэквивалентность референтным монокомпонентным препаратам дает возможность врачам назначать пациентам с АГ комбинированный препарат Гипосарт И (индапамид 1,5 мг + кандесартан 16 мг), производимый на фармацевтическом заводе «АКРИХИН», в соответствии со стандартами GMP.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.11.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Global report on hypertension 2025: high stakes: turning evidence into action. [Internet] Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240115569>
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
3. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
4. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS et al. Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*. 2024;45(38):3912–4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178
6. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):230–329. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):230–329]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(10):1921–32. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001052
8. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E., Guseva T.F. Modern ideas about the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: focus on effectiveness and prognosis. *Medical Business*. 2018;2:39–48. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлева Е.Е., Гусева Т.Ф. Современные представления о выборе фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: фокус
9. Banic A, Benkovic V, Knezevic A. Effectiveness of Hypertension Therapy by Using Fixed Combinations and Monocomponent Drugs – A Prospective Study from Croatia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(4):333–9. DOI: 10.17265/2328-2150/2018.03.004
10. Karpov Yu.A., Ruda M.M., Adyrhaev Z.A., Astashkin E.I., Baybulatova E.A., Bektebova TV. et al. Rational pharmacotherapy of heart and vascular diseases. - M.: Litterra; 2024. - 720p. [Russian: Карпов Ю.А., Руда М.М., Адырхәев З.А., Асташкин Е.И., Байбулатова Е.А., Бекетбова Т.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов. - М.: Литтерра. 2024; - 720c]. ISBN 978-5-4235-0397-0
11. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2011;29(8):1649–59. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348345d
12. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e006986. DOI: 10.1161/JAHA.117.006986
13. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial Monotherapy and Combination Therapy and Hypertension Control the First Year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124–31. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167
14. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *Journal of Hypertension*. 2010;28(7):1584–90. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
15. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Elizondo JJ, Gaminde I, Ariz MJ et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1(1):CD010316. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub2
16. Borisevich IV, Zhuravleva M.V., Movsesiants A.A., Nedogoda S.V., Prokofiev A.B., Romanov B.K. et al. Guidelines for the examination of medicines. V. 1. - M.: Grif and K; 2014. - 328p. [Russian: Борисевич И.В., Журавлева М.В., Мовсесянц А.А., Недогода С.В., Прохорьев А.Б., Романов Б.К. и др. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. - М.: Гриф и К; 2014. - 328c]. ISBN 978-5-8125-1858-5
17. Decision No. 85 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016, «On Approval of the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the Eurasian Economic Union». Av. at: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0085/?ysclid=mj3x10ymdj116236915>. [Russian: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об ут-

верждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно на: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0085/?ysclid=mj3x10ymdj116236915>

18. Meredith PA. Angiotensin II Receptor Antagonists Alone and Combined with Hydrochlorothiazide: Potential Benefits Beyond the Antihypertensive Effect. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2005;5(3):171–83. DOI: 10.2165/00129784-200505030-00004
19. Zhang Z, Yang H, Guo H. Comparative efficacy and safety of six angiotensin II receptor blockers in hypertensive patients: a network meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2024;46(5):1034–43. DOI: 10.1007/s11096-024-01755-5
20. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012;13(10):1515–26. DOI: 10.1517/14656566.2012.698611
21. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008;6(9):1195–201. DOI: 10.1586/14779072.6.9.1195
22. Escobar C, Barrios V, Calderón A, Barrios S, Echarri R, Navarro-Cid J et al. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Regression Induced by an Angiotensin Receptor Blocker-Based Regimen in Hypertensive Patients With the Metabolic Syndrome: Data From the SARA Study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(3):208–14. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07596.x
23. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
24. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1175–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.034
25. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
26. Chalmers J, Mourad J-J, Brzozowska-Villatte R, De Champvalins M, Mancia G. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *Journal of Hypertension*. 2023;41(3):508–15. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003368
27. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(3):967–76. DOI: 10.1093/ndt/gfp581
28. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. *Journal of Hypertension*. 2004;22(8):1613–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
29. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9647):1385–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61411-7
30. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR Versus Candesartan and Amlodipine in Hypertension: The X-CELLENT Study. *American Journal of Hypertension*. 2006;19(1):113–21. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.027
31. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5:1–185. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2
32. Chazova I.E., Mychka V.B. Diuretics in patients with metabolic disturbances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(2):28–33. [Russian: Чазова И.Е., Мычка В.Б. Необходимость применения диуретиков у больных с метаболическими нарушениями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(2):28–33]
33. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9590):829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
34. Codreanu M, Iacob D, Onofrei MI, Vlase A-M, Muntean DM, Vlase L. Food-effect study on the pharmacokinetics of indapamide prolonged-release tablets. *Acta Marisiensis - Seria Medica*. 2024;70(4):238–45. DOI: 10.2478/amma-2024-0032
35. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2000;14(2):139–46. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2000.tb00402.x
36. Gleiter CH, Morike KE. Clinical Pharmacokinetics of Candesartan. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(1):7–17. DOI: 10.2165/00003088-200241010-00002
37. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:749–59. DOI: 10.2147/VHRM.S22591
38. Han M, He Y, Liang J, Yao F, Lu P, Yan H et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of candesartan cilexetil tablet in Chinese volunteers under fasting condition: an open-label, randomized-sequence, 2-period crossover study. *Translational and Clinical Pharmacology*. 2024;32(2):107–14. DOI: 10.12793/tcp.2024.32.e10
39. van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *Journal of Human Hypertension*. 1997;11(Suppl 2):S27–28. PMID: 9331001
40. State Register of Medicines. Instructions for use of the medicinal product for medical use Arifon® retard (Indapamide). Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f471bdd1-bfb1-4547-a8fb-c7984d225936. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Арифон® ретард (Индиапамид). Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f471bdd1-bfb1-4547-a8fb-c7984d225936]