

Котовская Ю. В.^{1,2}, Дудинская Е. Н.², Ткачева О. Н.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИНДАПАМИДА-РЕТАРДА И АМЛОДИПИНА: НОВЫЙ ПОДХОД К ЭФФЕКТИВНОМУ КОНТРОЛЮ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ключевые слова: индапамид-ретард, амлодипин, фиксированная комбинация, систолическое артериальное давление, артериальная ригидность.

Ссылка для цитирования: Котовская Ю. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина: новый подход к эффективному контролю систолического артериального давления. *Кардиология*. 2017;57(11):76–83.

РЕЗЮМЕ

Эффективный контроль артериального давления (АД) достигается лишь у 1/3 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Особенно сложно достигать контроля систолического АД (САД) у пациентов пожилого возраста, т. е. у тех пациентов, у которых САД является более сильным прогностическим фактором в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики и антагонисты кальция являются эффективными препаратами для снижения повышенного САД и пульсового давления (ПД), в том числе аортального, повышение которого связано с высокой жесткостью артериальной стенки и типично для пожилых людей. Комбинация тиазидного диуретика и антагониста кальция рекомендуется современными руководствами по АГ, однако до недавнего времени она не находила широкого клинического применения из-за отсутствия фиксированной комбинации. Доказательная база использования при АГ, профили эффективности и безопасности индапамида-ретард и амлодипина таковы, что их комбинация может стать альтернативным вариантом лечения больных АГ. Появление фиксированной комбинации индапамида-ретард и амлодипина открывает новые перспективы эффективной терапии АГ с высоким САД и ПД у пациентов пожилого возраста и других групп пациентов с высокой жесткостью артериальной стенки.

Kotovskaya Yu. V.^{1,2}, Dudinskaya E. N.², Tkacheva O. N.²

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

INDAPAMIDE SR/AMLODIPINE FIXED DOSE COMBINATION: NOVEL APPROACH TO EFFECTIVE CONTROL OF SYSTOLIC ARTERIAL PRESSURE

Keywords: indapamide-retard; amlodipine; fixed combination; systolic blood pressure; arterial stiffness

For citation: Kotovskaya Yu. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Indapamide SR/Amlodipine Fixed Dose Combination: Novel Approach to Effective Control of Systolic Arterial Pressure. *Kardiologiia*. 2017;57(11):76–83.

SUMMARY

Effective control of arterial pressure (AP) is achieved only in 1/3 of patients with arterial hypertension. It is especially difficult to achieve control of systolic (S) AP in elderly patients in whom SAP is the strongest prognostic factor of cardiovascular complications. Thiazide and thiazide-like diuretics and calcium antagonists are effective for lowering of elevated SAP and pulse (P) AP including aortic PAP elevation of which is associated with high stiffness of arterial wall and is typical for elderly people. Combination of a thiazide diuretic and a calcium antagonist has been recommended by modern guidelines on arterial hypertension (AH) management but until recently it has not found wide application because of absence of a fixed preparation. Evidence base of indapamide-retard and amlodipine use in AH, their profiles of efficacy and safety are such that their combination can become an alternative variant for treatment of patients with AH. Appearance of a fixed indapamide-retard/amlodipine combination opens new perspectives of effective therapy of AH with high SAP and PAP in elderly and other patients with high stiffness of arterial wall.

Повышенное артериальное давление (АД) – один из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от них [1]. Снижение повышенного АД связано с уменьшением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и почечных осложнений [2, 3]. Однако эффективный контроль АД, несмотря на доступность современных хорошо переносимых антигипертензивных препаратов, достигается лишь у 1/3 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [4]. Особенно сложно достигать контроля систолического АД (САД) у пациентов пожилого возраста [5], т. е. у тех пациентов, у которых САД является более сильным прогностическим фактором в отношении ССО.

Особенности АГ в пожилом возрасте как обоснование выбора антигипертензивных препаратов

Ввиду того что с возрастом САД непрерывно увеличивается, а диастолическое АД (ДАД) снижается, растет пульсовое давление (ПД), типичным для пожилого человека является наличие АГ с высоким САД и высоким ПД [6].

Повышение САД с возрастом связано, прежде всего, с повышением жесткости аорты – закономерным проявлением старения сердечно-сосудистой системы. В результате повышается скорость пульсовой волны и увеличивается аугментация центрального САД за счет раннего появления отраженной волны в аорте, уменьшается амплификация САД от аорты к периферическим артериям.

Пульсовое АД – разница между САД и ДАД – широко используемый параметр жесткости артерий. Ригидность артериальной стенки – не только ключевой фактор повышения САД с возрастом, но независимый предиктор ССЗ и смерти от них, фактор, ассоциированный с недостаточным контролем САД и резистентной АГ, главная детерминанта повышения центрального САД, которое оказывает непосредственное повреждающее действие на органы-мишени [7–11]. Снижение центрального САД может быть способом уменьшения жесткости сосудистой стенки или модификацией отраженной волны, чтобы «синхронизировать» ее с прямой волной. Повлиять на эластические компоненты артериальной стенки сложно, особенно у пожилых пациентов, и для улучшения эластичности сосудов требуется длительная терапия. Модификация же отраженной волны достигается быстро и также приводит к снижению центрального САД [9, 12]. Антигипертензивные препараты, обладающие выраженными свойствами вазодилататора, особенно эффективны в отношении уменьшения аугментации за счет уменьшения отраженной волны. Согласно этой концепции у пациентов с изолированной систолической АГ в нескольких исследованиях изучалось влияние различных классов антигипертензивных препаратов на ПД (в том числе цен-

тральное), и результаты большинства из них указывают, что антагонисты кальция и тиазидные диуретики являются эффективными препаратами для снижения центрального АД [12–14].

Помимо повышения жесткости артерий с возрастом наблюдается снижение активности ренина плазмы (АРП), что приводит к развитию Na-объем-зависимой АГ, при которой особенно эффективны тиазидные диуретики [11].

Таким образом, патофизиологические изменения, приводящие с возрастом к повышению САД, создают базис для высокой эффективности дигидропиридиновых антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков: первые являются одними из наиболее эффективных средств для снижения жесткости артерий, уменьшения центрального САД и его аугментации в отсутствие зависимости АД-снижающего эффекта от АРП, а эффективность вторых во многом обусловлена низкой АРП и формированием Na-объем-зависимой АГ. Препараты обоих классов снижают ПД и центральное САД. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики и антагонисты кальция рекомендованы в качестве средств выбора для лечения АГ с высоким САД у пациентов пожилого возраста.

Комбинация антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика

Большому числу пациентов для достижения и поддержания контроля АД требуется комбинированная терапия, которая занимает прочные позиции в современных рекомендациях по АГ. Однако недостатками свободных комбинаций антигипертензивных препаратов являются возможное субоптимальное сочетание препаратов и их доз, а также отрицательное влияние на приверженность пациентов к длительному лечению. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств позволяют решить эти проблемы.

В Европейских рекомендациях по АГ 2013 г. перечень рекомендованных комбинаций, к которым традиционно относят сочетания блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция, пополнился комбинацией антагониста кальция и тиазидного диуретика [15]. Основанием для рекомендации этой комбинации стали результаты рандомизированных контролируемых исследований, прежде всего, VALUE и FEVER [16, 17]. Такая комбинация является хорошим вариантом для пациентов с АГ и низкой АРП, у которых не достигнут достаточный контроль АД на фоне лечения блокатором РААС [18]. Мета-анализ 4 исследований с включением 30 791 пациента показал, что по сравнению с другими комбинациями комбинация антагонист

кальция/тиазидный (тиазидоподобный) диуретик приводит к достоверному снижению риска развития инфаркта миокарда на 17% (ОР 0,83 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,73 до 0,95), инсульта на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,92) и сопоставимо эффективна в отношении снижения общей (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,75 до 1,06) и сердечно-сосудистой (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,71 до 1,10) смертности [19] (рис. 1).

Можно предположить, что в основе снижения риска развития инфаркта миокарда и инсульта, отмеченного в данном мета-анализе, лежит единый механизм, связанный со снижением центрального САД. Обоснованием такого предположения могут служить результаты исследования ASCOT, в котором большее снижение центрального САД при равном снижении САД в плечевой артерии, отмеченные у пациентов, которые получали амлодипин, по сравнению с принимавшими β-адреноблокатор, внесли вклад в различия по основным исходам, включая коронарные осложнения, инсульт и смерть от всех причин [20].

Учитывая повышенный риск развития инсульта у пожилых пациентов с высоким САД (в том числе с изолированной систолической АГ), именно эта группа пациентов потенциально может получить наибольшую выгоду от применения комбинации антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Мета-анализ 80 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности с включением 10 818 пациен-

тов показал, что лечение индапамидом-ретард было наиболее эффективно для снижения САД (–22 мм рт. ст.), а амлодипин был эффективнее 11 из 15 других препаратов (–16 мм рт. ст.) [21].

Кроме того, в отличие от гидрохлортиазида, индапамид-ретард продемонстрировал метаболическую нейтральность в различных группах пациентов, оказывая небольшое влияние на уровни глюкозы, липидов и на функцию почек [22–24]. Фактически у пациентов с нарушенной функцией почек индапамид повышал клиренс креатинина [25, 26].

Важно отметить, что комбинация антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика характеризуется хорошим профилем переносимости. Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании этого режима антигипертензивной терапии были гипокалиемия и отеки лодыжек. Гипокалиемия ассоциирована с повышением нарушений ритма сердца. Однако контролируемые исследования не выявили повышения частоты желудочковой тахикардии даже при использовании высоких доз гидрохлортиазида (100 мг/сут) [27]. В подтверждение этого наблюдения результаты уже упомянутого мета-анализа показали, что нарушения ритма сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния встречались с той же или даже меньшей частотой у пациентов, получавших комбинацию антагониста кальция и тиазидного диуретика, по сравнению с другими комбинируемыми режимами [19]. Отеки лодыжек – достаточно

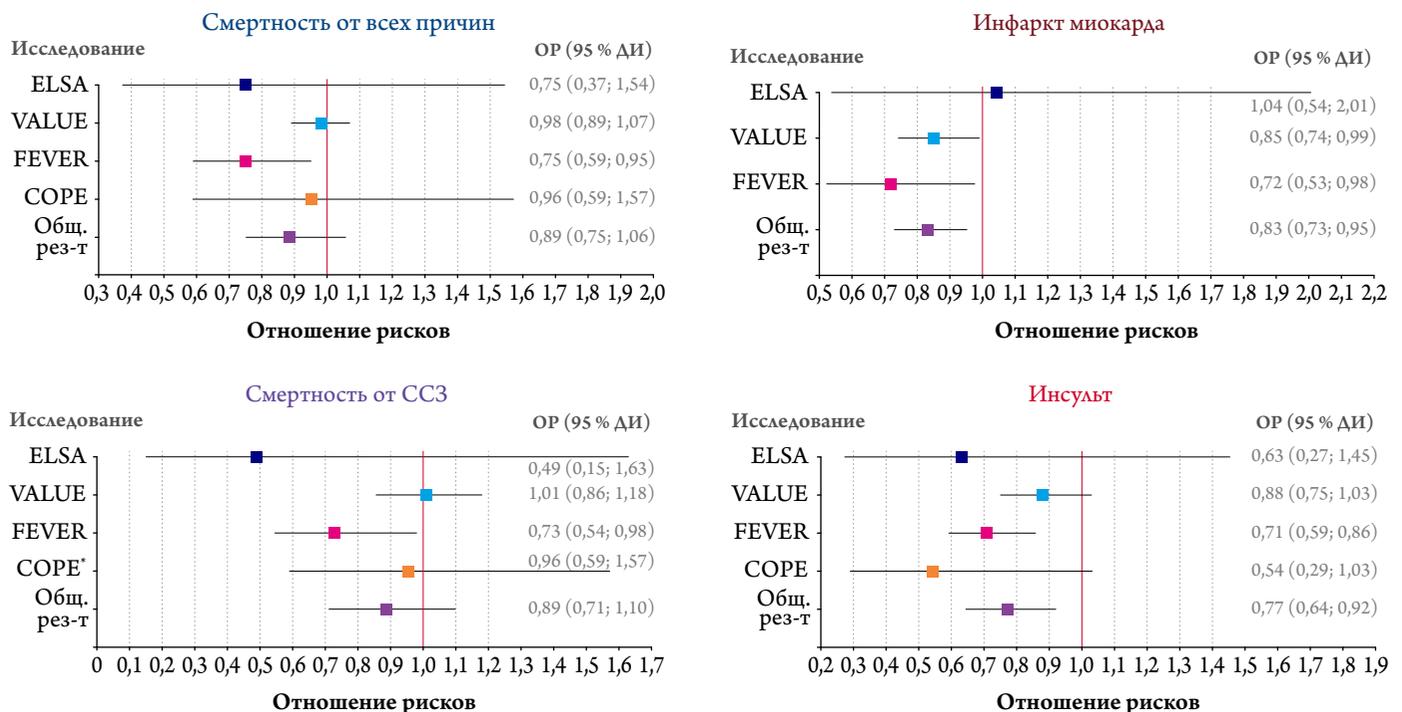


Рис. 1. Мета-анализ исследований по сравнительной оценке эффективности комбинации антагониста кальция и тиазидного диуретика с другими комбинациями [19].

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

частое нежелательное явление у пациентов, получающих антагонист кальция. Комбинация антагониста кальция с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком может снижать частоту развития отеков. Так, в исследовании с включением более 190 пациентов, получавших фиксированную комбинацию антагониста кальция и индапамида-ретард, частота развития отеков была очень низкой [28].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать высокую эффективность и безопасность комбинированной терапии антагонистом кальция и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Однако этот подход не очень распространен, поскольку до недавнего времени отсутствовала фиксированная комбинация представителей этих классов антигипертензивных препаратов. В настоящее время первая такая комбинация появилась, и она объединяет два препарата – индапамид-ретард в дозе 1,5 мг и амлодипин в дозе 5–10 мг, для которых доказана эффективность в отношении снижения как АД, так и риска развития ССО и цереброваскулярных осложнений, в разных популяциях пациентов. В мета-анализе с включением 160 000 пациентов с АГ амлодипин и индапамид-ретард были двумя из трех антигипертензивных препаратов, достоверно снижавших общую смертность [29], что указывает на потенциальную высокую клиническую ценность именно этой комбинации. Таким образом, профили эффективности и безопасности индапамида-ретард и амлодипина таковы, что их комбинация может стать альтернативным вариантом лечения АГ. Ключевое значение имеет создание первой фиксированной комбинации антагониста кальция и тиазидного диуретика на основе именно индапамида-ретард, что позволяет сохранить все преимущества этого препарата.

Эффективность и безопасность комбинации индапамида-ретард и амлодипина

Доступны данные нескольких клинических исследований, демонстрирующих эффективность комбинированного назначения индапамида-ретард и амлодипина. В исследовании NATIVE, в котором изучалась возможность улучшения контроля АГ путем дополнительного назначения индапамида-ретард к антигипертензивным препаратам разных классов, имелась и подгруппа пациентов с легкой/умеренной АГ, получавших амлодипин. В этой подгруппе добавление индапамида-ретард через 3 мес привело к дополнительному снижению САД на 33 мм рт. ст., и у 84% пациентов были достигнуты целевые уровни САД [22].

Ретроспективный анализ исследования NESTOR предоставил важные данные о долгосрочной антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации индапамид-ретард/амлодипин по сравнению с комбинацией эналаприл/амлодипин у 570 пациентов с АГ в сочетании

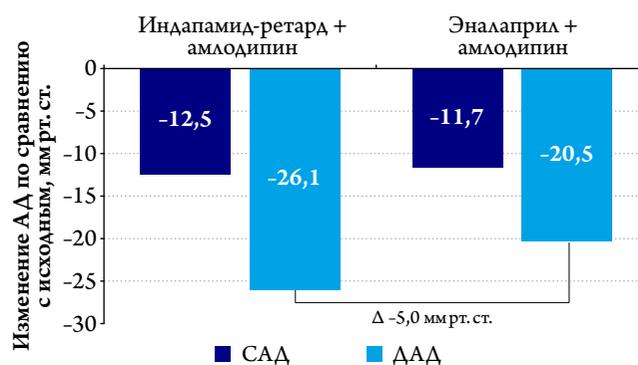


Рис. 2. Снижение АД у пациентов с АГ и СД 2-го типа с микроальбуминурией после добавления амлодипина к индапамиду-ретард и эналаприлу в исследовании NESTOR [30].

АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АГ – артериальное давление; СД – сахарный диабет.

с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и микроальбуминурией. Общая длительность наблюдения составляла 52 нед [30]. Согласно дизайну этого двойного слепого рандомизированного исследования, амлодипин 5–10 мг/сут назначался дополнительно к индапамиду-ретард 1,5 мг/сут или эналаприлу 10 мг/сут. В общей сложности амлодипин в дозе 5 мг/сут получили 135 пациентов в группе индапамида-ретард и 156 пациентов в группе эналаприла, амлодипина 10 мг/сут – 62 и 77 пациентов соответственно. По окончании 6-недельной монотерапии АД было сходным в группах рандомизации и составляло $154 \pm 13 / 91 \pm 8$ мм рт. ст. в группе индапамида-ретард/амлодипина и $155 \pm 12 / 90 \pm 8$ мм рт. ст. в группе эналаприла/амлодипина. В конце периода наблюдения отмечалась более выраженная антигипертензивная эффективность индапамида-ретард/амлодипина (по сравнению с исходным уровнем снижение АД составило $26 \pm 13 / 14 \pm 9$ мм рт. ст.), чем эналаприла/амлодипина ($21 \pm 14 / 11 \pm 9$ мм рт. ст.); различие между группами составило для САД 4 ± 1 мм рт. ст. ($p=0,006$) и 2 ± 1 мм рт. ст. для ДАД ($p=0,08$) (рис. 2). Целевое АД было достигнуто у 51,5% пациентов в группе индапамида-ретард/амлодипина и у 45,7% – в группе сравнения. Повышение дозы амлодипина с 5 до 10 мг сопровождалось дальнейшим более выраженным постепенным снижением САД в группе индапамида-ретард/амлодипина (-12 ± 2 мм рт. ст.) по сравнению с таковым в группе эналаприла/амлодипина 10 мг (-8 ± 2 мм рт. ст.). Частота достижения целевого АД в подгруппе, получавшей амлодипин 10 мг, составила 50 и 45,8% соответственно. Преимущество комбинации индапамид-ретард/амлодипин было достоверным и при АГ 2-й и 3-й степени. В обеих группах лечения клиренс креатинина и уровень натрия

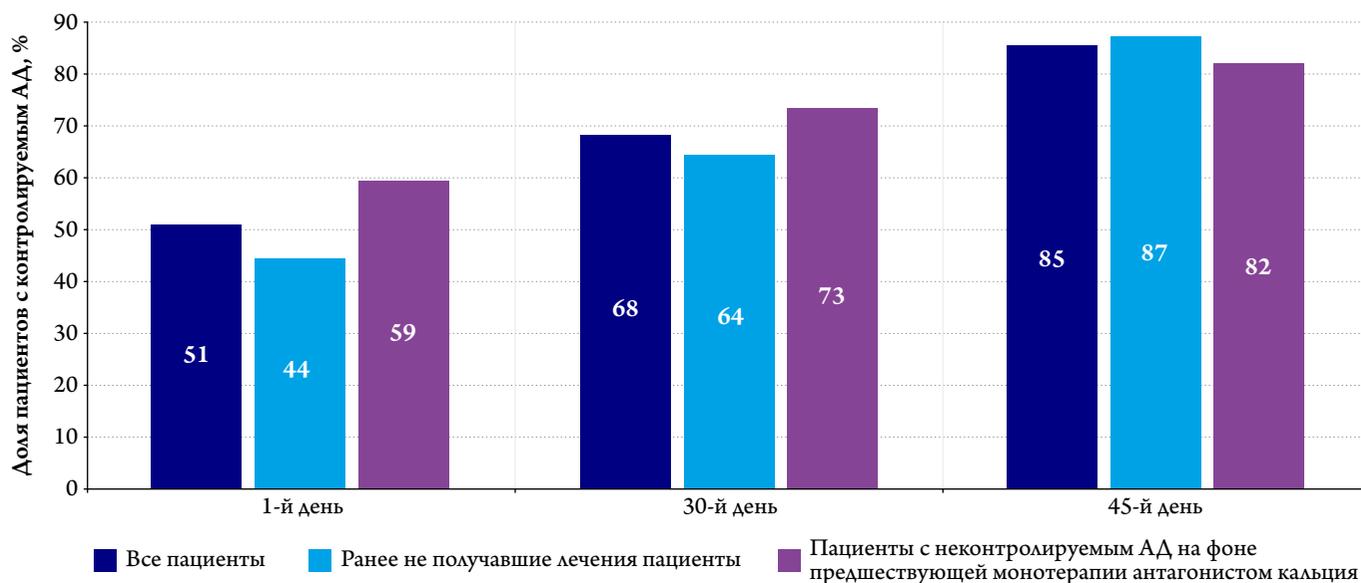


Рис. 3. Частота достижения контроля АД на фоне фиксированной комбинации индапамида-ретарда/амлодипин 1,5/5 мг в исследовании EFFICIENT.

в крови незначительно снижались, тогда как уровень глюкозы натощак повышался без различия между группами. Ожидаемо, в группе диуретика наблюдалось небольшое повышение уровня мочевой кислоты (28 мкмоль/л против 2 мкмоль/л в группе эналаприла; $p=0,003$) и снижение уровня калия в сыворотке крови ($-0,29$ мкмоль/л против $0,07$ ммоль/л; $p<0,0001$). Параметры липидного состава крови достоверно не изменились и не различались в сравниваемых группах. Что касается микроальбуминурии, то отношение альбумин: креатинин в моче снизилось на 40,3% в группе индапамида-ретарда/амлодипина и на 44,4% в группе эналаприла/амлодипина. Различия между группами были статистически незначимы. Лечение хорошо переносилось в обеих группах, достоверных различий по частоте нежелательных явлений не было. Таким образом, применение комбинации индапамид-ретарда/амлодипин у больных АГ с СД 2-го типа и микроальбуминурией приводило к достоверно большему снижению САД по сравнению с комбинацией эналаприл/амлодипин независимо от степени АГ, а профиль безопасности и переносимости двух режимов лечения был сопоставим.

В многоцентровом открытом проспективном исследовании IV фазы EFFICIENT изучались эффекты фиксированной комбинации индапамида-ретарда/амлодипина 1,5/5 мг в отношении снижения и достижения контроля АД и частоты нежелательных явлений в условиях амбулаторного лечения [28]. В это 45-дневное исследование включались пациенты с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне предшествующей монотерапии антагонистом кальция или пациенты с впервые диагностированной АГ 2–3-й степени. У пациентов, получавших монотерапию антагонистом

кальция, предшествующая терапия отменялась, и всем пациентам на 45 дней назначалась фиксированная комбинация индапамида-ретарда/амлодипина 1,5/5 мг. В исследование были включены 196 пациентов, средний возраст которых составил 52,3 года, среди них 51% женщины. Пациенты, ранее получавшие лечение, составляли 55%, у менее 45% пациентов АД не контролировалось при монотерапии антагонистом кальция. У 65% имелась АГ 2-й (59%) или 3-й (6%) степени, исходное АД составляло $160,2 \pm 15,1 / 97,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. У 16% пациентов был СД 2-го типа. Выбыли из исследования 18 (9%) пациентов (отсутствие эффективности у 1, головокружение у 2, другие причины у 2, потеря связи у 13). Применение фиксированной комбинации индапамида-ретарда/амлодипина привело к снижению АД на $16,7 / 10,9$ мм рт. ст. через 15 дней и на $28,5 / 15,6$ мм рт. ст. через 45 дней. У пациентов с неконтролируемым АД на фоне предшествующей монотерапии антагонистом кальция (чаще всего амлодипин 5 мг) АД снизилось на $22,0 / 13,1$ мм рт. ст. через 45 дней. Снижение АД у пациентов с АГ 2-й степени составило $33,1 / 18,4$ мм рт. ст., с АГ 3-й степени – $51,2 / 20,3$ мм рт. ст. У 85% пациентов был достигнут контроль АД ($<140/90$ мм рт. ст.) после 45 дней лечения, при этом соответствующий показатель у пациентов с ранее не контролируемой АГ составил 82%, а у пациентов, ранее не получавших лечение, 87% (рис. 3 [28]). Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 (2%) пациентов. У 2 (1%) из них отмечалось головокружение, приведшее к отмене лечения, и 1 ($<1\%$) жаловался на слабость. Других побочных эффектов, в частности, отека голеней, зарегистрировано не было. После 45 дней лечения не отмечалось клинически значимых

НОВИНКА

АРИФАМ®

Арифон ретард*

Амлодипин

Первая и единственная фиксированная комбинация



1 таблетка в день

Обоснованный выбор комбинации в одной таблетке, не содержащей блокатор РААС, у пациентов с АГ старше 55 лет

МОЩНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ

Краткая инструкция по применению препарата АРИФАМ®

СОСТАВ.** Арифам 5 мг/1,5 мг: амлодипин 5,000 мг и индапамид 1,500 мг. Арифам 10 мг/1,5 мг: амлодипин 10,000 мг и индапамид 1,500 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**.** Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой. *Дети и подростки.* Нет данных по безопасности и эффективности. *Пожилые пациенты.* Может назначаться с учетом функции почек. *Нарушения функции печени.* При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени дозу подбирать с осторожностью, начиная с наименьшей дозы. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ**.** Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонамидам, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемия. Период кормления грудью. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу). Детский возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**.** *Печеночная энцефалопатия.* Применение лекарственного препарата следует прекратить. *Фоточувствительность.* Прекратить лечение. *Гипертонический криз.* Безопасность и эффективность не установлены. *Водно-электролитный баланс.* Содержание ионов натрия в плазме крови: необходимо определить до начала лечения. Содержание ионов калия в плазме крови. Пациенты с высоким риском развития гипокалиемии: пожилого возраста, ослабленные и/или получающие соотную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, лица с удлиненным интервалом QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Содержание кальция в плазме крови: до исследования функции паращитовидной железы лечение следует прекратить. Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. *Сердечная недостаточность.* **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** *Функция почек.* В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Мочевая кислота. Может увеличиться риск развития приступов подагры. Функция печени. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. Терапию необходимо начать с наименее низких доз. Пациенты пожилого возраста. С учетом функции почек. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**.** *Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется:* препараты лития, дантролен, грейпфрутовый сок. *Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности:* препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт», нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (>3 г/сутки), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), другие препараты, вызывающие гипокалиемию, сердечные гликозиды, баклофен, аллопуринол, ингибиторы цитохрома CYP3A4, индукторы цитохрома CYP3A4, симвастатин. *Комбинации препаратов, требующие внимания:* калийсберегающие диуретики, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, нейролептики, соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероиды, тетраэацетид (системное применение), другие препараты, обладающие антигипертензивным действием. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**.** Не рекомендуется применять во время беременности. Противопоказан во время кормления грудью. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**.** Могут возникать различные реакции, связанные со снижением артериального давления. Если у пациентов наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реагированию может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**.** *Часто:* гипокалиемия, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, приливы крови к коже лица, боль в животе, тошнота, макулопапулезная сыпь, отек голеней, отек, повышенная утомляемость. *Нечасто:* бессонница, изменения настроения (включая тревогу), депрессия, тремор, изменения вкуса, обмороч, снижение чувствительности, парестезии, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, артериальная гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, изменение функции кишечника (в том числе диарея и запор), сухость во рту, запор, пурпура, алоpecia, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, кожная сыпь, экзантема, артралгия, миалгия, спазмы мышц, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащение мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, астения, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. *Редко:* спутанность сознания, вертиго. *Очень редко:* лейкоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, аллергические реакции, гипергликемия, гиперкальциемия, гипотензия, гипонатриемия, инфильтраты, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, кашель, панкреатит, гастрит, гиперпигментация десен, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фотоувствительность, почечная недостаточность. *Частота неизвестна:* гипонатриемия с гиповолемией, миопия, нечеткое зрение, снижение остроты зрения, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови во время лечения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА**.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**.** Индапамид – это производное сульфонамида с индольным кольцом, относится к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели липидного обмена. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальцевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА**.** Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **ПРОИЗВЕДЕНО:** «Лаборатории Сервье Индастри», Франция, 905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция.

АО «Сервье» 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru

*является собственным торговым наименованием, о составе препарата Арифам см. ИМПП

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Материал предназначен для специалистов

изменений лабораторных параметров, включая уровень глюкозы в плазме натощак, калия и натрия в сыворотке, показателей липидного состава крови. Таким образом, у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии антагонистом кальция или у пациентов с ранее не леченной АГ 2-й или 3-й степени фиксированная комбинация индапамида-ретард/амлодипина эффективно снижала АД, особенно САД, была безопасна и хорошо переносилась.

Заключение

Комбинация тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция представляется обоснованной, эффективной и безопасной альтернативой в лечении пациентов с высоким систолическим и высоким пульсовым артериальным давлением. В основе повышения систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста лежит рост жесткости артериальной стенки и снижение

активности ренина плазмы. Комбинированное применение антагониста кальция и тиазидоподобного диуретика позволяет воздействовать на оба механизма, приводя к значительному снижению не только периферического, но и центрального артериального давления. Длительный клинический опыт применения индапамида-ретард и амлодипина, их доказанная эффективность в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, а также общей смертности, хороший профиль переносимости делают использование этой комбинации особенно перспективным. Появление первой фиксированной комбинации тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция – индапамида-ретард и амлодипина (ТН: арифам, Сервье, Франция) – объединяет уникальный терапевтический потенциал компонентов, значительно расширяет возможности врача для достижения эффективного контроля артериального давления, прежде всего, систолического.

Сведения об авторах:

Котовская Ю. В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ; ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр.

Дудинская Е. Н. – к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр».

Ткачева О. Н. – д.м.н., проф., директор «Российского геронтологического научно-клинического центра», Москва.

E-mail: kotovskaya@bk.ru

Information about the author:

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Yulia V. Kotovskaya – MD, professor.

E-mail: kotovskaya@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in Patients 80 years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
- Collins R., Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: Swales J.D., eds. *Textbook of Hypertension*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications. 1994;1156–1164.
- Mohan V., Deepa M., Farooq S. et al. Prevalence, awareness and control of hypertension in Chennai – The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-52). *J Assoc Physicians India* 2007;55:326–332.
- Tocci G., Rosei E.A., Ambrosioni E. et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065–1074.
- Williams B., Lindholm L.H., Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008;371:2219–2221.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
- O'Rourke M.F. Isolated systolic hypertension, pulse pressure, and arterial stiffness as risk factors for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:204–211
- Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Bogomaz A.V. The Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol Eliminates the Effect of β -Blockers on Central Pulse Wave in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiia* 2015;55 (12):11–16. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β -адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2015;55 (12):11–16). DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.11-16>]
- von Arx R., Rexhaj E., Allemann Y. et al. Lack of blood pressure lowering effect of renal denervation in a drug-naive patient with pronounced arterial stiffening. *Am J Med* 2014;127: e3–e4.
- Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task

- Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434–2506.
12. Agnoletti D., Zhang Y., Borghi C. et al. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens* 2013;26:1045–1052.
 13. Mackenzie I.S., McEniery C. M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54:409–413.
 14. Morgan T., Lauri J., Bertram D. et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118–123.
 15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
 16. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
 17. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
 18. Mulatero P., Verhovez A., Morello F., Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2007) 67:324–334.
 19. Rimoldi S.F., Messerli F.H., Chavez P. et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/ diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17 (3):193–9. doi: 10.1111/jch.12462.
 20. Williams B., Lacy P. S., Thom S. M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
 21. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Invest* 2007;27:735–753.
 22. Akram J., Sheikh U.E., Mahmood M., Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2929–2936.
 23. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Safety* 2001;24:1155–1165.
 24. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998;16:1677–1684.
 25. Madkour H., Gadallah M., Riveline B. et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:23B – 25B.
 26. Brennan L., Wu M.J., Laquer U.J. A multicenter study of indapamide in hypertensive patients with impaired renal function. *Clin Ter* 1982;5:121–128.
 27. Papademetriou V., Burris J.F., Notargiacomo A. et al. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med* 1988;148:1272–1276.
 28. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. *PLoS ONE* 2014;9: e92955.
 29. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone- system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088–2097.
 30. Hanon O., Bouilly C., Caillard L. et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens* 2015;28 (8):1064–1071. doi: 10.1093/ajh/hpu297.

Поступила 19.07.17 (Received 19.07.17)