

КО-АВТОРЕКС

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Ко-Авторекс.

Международное непатентованное название: амлодипин + индапамид + периндоприл.

Лекарственная форма: таблетки, для приема внутрь.

Состав:

Ко-Авторекс, таблетки по 4 мг + 1,25 мг + 5 мг: каждая таблетка содержит: периндоприла трет-бутиламин 4 мг (что соответствует 3,338 мг периндоприла), индапамид 1,25 мг и амлодипина бесилат 6,935 мг (что соответствует 5 мг амлодипина);

Ко-Авторекс, таблетки по 8 мг + 2,5 мг + 5 мг: каждая таблетка содержит: периндоприла трет-бутиламин 8 мг (что соответствует 6,676 мг периндоприла), индапамид 2,5 мг и амлодипина бесилат 6,935 мг (что соответствует 5 мг амлодипина);

Ко-Авторекс, таблетки по 8 мг + 2,5 мг + 10 мг: каждая таблетка содержит: периндоприла трет-бутиламин 8 мг (что соответствует 6,676 мг периндоприла), индапамид 2,5 мг и амлодипина бесилат 13,87 мг (что соответствует 10 мг амлодипина).

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, крахмаловязкая натрия, кремния диоксид коллоидный гидрофобный, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы АПФ в комбинациях. Периндоприл, амлодипин и индапамид.

Код АТХ: С09ВХ01.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика:

Ко-Авторекс - комбинация, включающая в себя три антигипертензивных компонента, каждый из которых дополняет действие других по контролю АД у пациентов с артериальной гипертензией. Амлодипин — блокаторов кальциевых каналов (БКК), производное дигидропиридина, индапамид — сульфонамидный диуретик, периндоприла эрбумин — ингибитор АПФ.

Фармакологические свойства комбинации сочетают в себе свойства каждого из ее действующих веществ. Помимо этого комбинация амлодипин + индапамид + периндоприла аргинин усиливает антигипертензивное действие каждого из компонентов.

Механизм действия.

Амлодипин — БКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом.

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II. Помимо этого фермент стимулирует выработку альдостерона корой надпочечников и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках.

Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия или жидкости, или развитием рефлекторной тахикардии при длительном применении.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлата. Другие метаболиты не обладают фармакологической активностью. Периндоприл нормализует работу сердца, снижает преднагрузку и постнагрузку благодаря: -сосудорасширяющему действию на вены, возможно, связанному с активацией системы ПГ;

- снижению ОПСС.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ХСН было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Также повышалась переносимость физической нагрузки.

Фармакодинамические эффекты.

Амлодипин. Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Детальный механизм, посредством которого амлодипин осуществляет антиангиоальное действие, не вполне установлен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку посредством двух действий:

- расширение периферических артериол, уменьшение ОПСС (постнагрузки). Это снижение нагрузки на сердце уменьшает энергозатраты и потребность миокарда в кислороде;
- расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. При этом у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардией Принцметала) улучшается коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом.

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении стоя и лежа в течение 24 ч. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

Амлодипин не оказывает нежелательные метаболические эффекты и не влияет на показатели липидного обмена, не вызывает изменение липолипидемических показателей плазмы крови и может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Индапамид. При использовании индапамида в режиме монотерапии был продемонстрирован 24-часовой антигипертензивный эффект. Антигипертензивный эффект проявляется при применении индапамида в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериололевого сопротивления и ОПСС. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы. Поэтому не следует увеличивать дозу ЛС, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долговременных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в т.ч. на уровень триглицеридов, Хс, ЛПНП и ЛПВП;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом.

Периндоприл. Эффективен при лечении артериальной гипертензии любой степени тяжести, снижает как систолическое, так и диастолическое АД в положении лежа и стоя. Антигипертензивное действие периндоприла достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч.

Через 24 ч после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение 1 месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Преращение лечения не сопровождается развитием эффекта рикошета.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидоподобных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта.

Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Периндоприл/индапамид.

У пациентов с артериальной гипертензией, независимо от возраста, комбинация периндоприла и индапамида оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на ДАД, так и на САД в положении стоя и лежа. В ходе клинических исследований показано более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с монотерапией отдельных компонентов.

Фармакокинетика:

Комбинированное применение периндоприла, индапамида и амлодипина не изменяет их фармакокинетические характеристики по сравнению с раздельным приемом этих ЛС.

Амлодипин.

Всасывание. После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема внутрь.

Распределение. Абсолютная биодоступность составляет около 64–80%, V_d — примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; почками выводится 10% принятой дозы амлодипина в неизменном виде и 60% в виде метаболитов.

Выведение. Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35–50 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов.

У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предпологаемой величине для данной возрастной группы.

Данные о применении амлодипина у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. У этой группы пациентов наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40–60%.

Индапамид.

Всасывание. Индапамид быстро и полностью всасывается в ЖКТ. C_{max} индапамида в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь.

Распределение. Связь с белками плазмы крови — 79%.

Метаболизм и выведение. $T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 18 ч). При повторном приеме индапамид не наблюдается его кумуляция.

Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%).

Особые группы пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамид не изменяется.

Периндоприл.

Всасывание. При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч (активным метаболитом периндоприла является периндоприлат). $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом влияя на биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20% и носит дозозависимый характер.

Метаболизм. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь.

Выведение. Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободного фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4 суток. Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы.

Особые группы пациентов.

Пожилрой возраст. Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность. Подбор дозы необходимо проводить с учетом степени тяжести почечной недостаточности (клиренса креатинина в плазме крови).

Диализ. Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени. Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (при необходимости одновременной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом в дозах, приведенных в монотерапии отдельных компонентов).

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к действующим веществам, входящим в состав комбинации, производным сульфонамида, дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- тяжелая почечная недостаточность (С креатинина менее 30 мл/мин);
- почечная недостаточность умеренной степени (С креатинина менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл + индапамид 10/2,5 мг (т.е. комбинации амлодипин + индапамид + периндоприла аргинин 5 + 2,5 + 10 мг и 10 + 2,5 + 10 мг);
- ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- печеночная энцефалопатия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- гипокалиемия;
- тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.);
- шок (включая кардиогенный);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например клинически значимый стеноз устья аорты);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с алискиренсодержащими ЛС у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин^{1,73} м²);
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки;
- одновременное применение с ЛС, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- одновременное применение с ЛС, удлиняющими интервал QT;
- одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: наличие только одной функционирующей почки; нарушения водно-электролитного баланса; системные заболевания соединительной ткани; терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаиномидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда); синдром слабости синусового узла (выраженная тахи- и брадикардия); одновременное назначение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести; угнетение костномозгового кроветворения; сниженный ОЦК (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея, гемодиализ); гипонатриемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратной нефролитиазом); одновременное применение дантролена, эстрамустина; лабильность АД; перед процедурой афереза ЛПНП с помощью декстрана сульфата; состояние после трансплантации почки; пациенты с негроидной расой; ишемическая болезнь сердца; цереbroваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональных класс по классификации NYHA); одновременное применение калийсодержащих заменителей пищевой соли; хирургическое вмешательство/общая анестезия; гемодиализ с использованием

высокопроточных мембран (например AN69[®]); одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (в т.ч. ядом перепончатокрылых); аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; пожилой возраст.

Беременность и период лактации:

Применение препарата Ко-Авторекс при беременности противопоказано. При планировании беременности или ее наступлении на фоне приема комбинации следует немедленно прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности.

Препарат Ко-Авторекс противопоказан во время грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема комбинации.

Применение при нарушении функции печени:

Противопоказано применение данной комбинации при тяжелой печеночной недостаточности, в т.ч. печеночной энцефалопатии.

С осторожностью: печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.

Применение при нарушении функции почек:

Противопоказано применение данной комбинации при почечной недостаточности (КК менее 60 мл/мин), двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки.

С осторожностью: состояние после трансплантации почки.

Способ применения и дозы:

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи. Доза комбинации подбирается после раннее проведенного титрования доз отдельных активных компонентов препарата. Максимальная суточная доза препарата составляет 10 мг амлодипина + 2,5 индапамид + 8 мг периндоприла.

Данная комбинация противопоказана к применению у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек (КК <60 мл/мин). Препарат можно применять у пациентов с КК ≥60 мл/мин, однако рекомендуется индивидуальный подбор доз амлодипина, индапамид, периндоприла.

Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью, что связано с возрастными изменениями и удлинением $T_{1/2}$.

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в плазме крови.

Побочные действия:

Профиль безопасности.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при лечении периндоприлом, индапамидом и амлодипином в качестве монотерапии были головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, сонливость, нарушения зрения, звон в ушах, сердцебиение, приливы крови к коже лица, снижение АД (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, извращение вкуса, тошнота, диспепсия, рвота), кожный зуд, сыпь, в т.ч. макулопапулезная, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость.

Список побочных реакций приведен ниже.

Побочные реакции, которые были отмечены при терапии периндоприлом, индапамидом или амлодипином, приведены по системно-органному классам в соответствии с классификацией MedDRA в виде следующей градации (классификация ВОЗ по частоте развития): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/10000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Амлодипин.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто — ринит.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны иммунной системы: очень редко — реакции повышенной чувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — анорексия; очень редко — гипергликемия; редко — повышение аппетита.

Нарушения психики: нечасто — бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, необычные сновидения, повышенная возбудимость; редко — спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль, сонливость; нечасто — парестезия, дисгевзия (нарушение вкуса), тремор; нечасто¹ — обморок; очень редко — паросмия (извращение обоняния); гипертонус, периферическая нейропатия, мигрень, апатия, ажитация, атаксия, амнезия; частота неизвестна — экстрапирамидные нарушения.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрения (включая диплопию) и аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — звон в ушах.

Со стороны сердца: часто — ощущение сердцебиения; очень редко — нарушения ритма сердца (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий); инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения ХСН.

Со стороны сосудов: часто — приливы крови к коже лица; нечасто — артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и симптомы, связанные с этим (см. «Меры предосторожности»); очень редко — васкулит, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка, носовое кровотечение; очень редко — кашель.

Со стороны ЖКТ: часто — боль в животе, тошнота; нечасто — запор, диарея, диспепсия, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, изменение ритма дефекации, метеоризм; очень редко — панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожный зуд, кожная сыпь, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, экзантема, повышенное потоотделение; нечасто¹ — крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, реакции фоточувствительности, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, ксеродермия, холодный пот; редко — дерматит.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто — спазмы мышц, артроз, артралгия, миалгия, боль в спине; редко — миастения.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — нарушение мочеиспускания, никтурия, поллажурия (учащенное мочеиспускание), болезненное мочеиспускание.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства и симптомы: часто — отеки, периферические отеки (лодыжек и стоп), повышенная утомляемость; нечасто — астения, боль, в т.ч. в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — повышение/снижение массы тела; очень редко — повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Индапамид.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции повышенной чувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко — гиперкалиемия; частота неизвестна — гипонатриемия, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска.

Со стороны нервной системы: редко — головная боль, парестезия, вертиго; частота неизвестна — обморок.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна — нарушение зрения (включая диплопию), миопия, нечеткость зрения.

Со стороны сердца: очень редко — нарушения ритма сердца (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий); частота неизвестна — полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом).

Со стороны сосудов: очень редко — артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и симптомы, связанные с этим.

Со стороны ЖКТ: нечасто — рвота; очень редко — панкреатит; редко — запор, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — нарушение функции печени; частота неизвестна — гепатит, возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — пурпура; часто — макулопапулезная сыпь; очень редко — крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна — реакции фоточувствительности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко — почечная недостаточность.

Общие расстройства и симптомы: редко — повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна — повышение активности печеночных трансаминаз, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

Периндоприл.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко — ринит.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, нейтро

Грейпфрут или грейпфрутовый сок. Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что в свою очередь может привести к усилению эффектов снижения АД.

Периндоприл.

Алискiren. У пациентов без сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и АРА II. В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, ХСН или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного ЛС, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Эстрамустиn. Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия. Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми ЛС не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны далее.

Периндоприл/индапамид.

Препараты лития. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникнуть обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости такой терапии должен проводиться регулярный контроль содержания лития в плазме крови.

Сочетания ЛС, требующие особого внимания.

Амлодипин.

Индукторы изофермента СYP3A4. Данные, касающиеся эффекта индукторов изофермента СYP3A4 на амлодипин, отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента СYP3A4 (например, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного) может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента СYP3A4.

Инебиторы изофермента СYP3A4. Одновременный прием амлодипина и сильных либо умеренных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые ЛС группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем, такролимус) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Индапамид.

ЛС, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамидом с ЛС, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», например антиаритмическими средствами класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид) и класса III (амлодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиаоридазин, трифлюоперазин); бензамидами (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиалприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими ЛС, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, габопентин, мизолстан, оксидфлюксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин.

Следует предупреждать развитие гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Необходим постоянный контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные ЛС, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды. Гипокалиемия усиливает токсичное действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

Аллопуринол. Одновременное применение с индапамидом может сопровождаться повышенным риском возникновения реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Периндоприл.

Гипогликемические ЛС (инсулины, гипогликемические ЛС для приема внутрь). Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических ЛС (инсулины, гипогликемические ЛС для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических ЛС для приема внутрь вплоть до развития гипоклиемии. Данный эффект вероятно всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Калийсберегающие диуретики. У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического ЛС, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийсберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (ацетазоламид, спиронолактон). Применение эперенона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ: при терапии ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ <40% и ранее применявшихся ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации ЛС.

Необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Периндоприл/индапамид.

Блокаторы. Возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных ЛС.

НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г/сутки. Одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВС (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может привести к снижению антигипертензивного эффекта. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с изначально сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно пожилым пациентам.

Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, следует регулярно контролировать функцию почек как в начале, так и в процессе лечения.

Сочетания ЛС, требующие внимания.

Амлодипин.

Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин. В клинических исследованиях не было выявлено влияние амлодипина на параметры фармакокинетики аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Симвастатин. При совместном приеме нескольких доз амлодипина по 10 мг и симвастатина 80 мг было отмечено увеличение концентрации симвастатина на 77% по сравнению с изолированным приемом симвастатина. У пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить прием симвастатина до 20 мг/сут.

Противовирусные средства (рионавир). Увеличивает плазменные концентрации БКК, в т.ч. амлодипина.

Препараты лития. При совместном применении с препаратами лития возможно усиление проявлений их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, звон в ушах).

Индапамид.

Метформин. Функциональная почечная недостаточность, которая может возникнуть на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует использовать метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодосодержащие контрастные вещества. Обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодосодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция. При одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.

Циклоспорин. Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

Периндоприл.

Антигипертензивные средства в вазодилататоры. При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные ЛС, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

ЛС для общей анестезии. Ингибиторы АПФ могут приводить к усилению антигипертензивного эффекта некоторых ЛС для общей анестезии.

Диуретики (тиазидные и петлевые). Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Глиптины (пинаглиптин, саксагептин, ситаглиптин, вилдаглиптин). При совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности ДПП-4 глиптином.

Симпатомиметики. Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота. При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентами, получающими золото (натрия ауриотомалат), был описан симптомомкомплекс вазомоторных (нитритогидных) реакций, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Периндоприл/индапамид/амлодипин.

Имипраминподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики. ЛС этих классов усиливают антигипертензивное действие и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Другие антигипертензивные ЛС. Возможно усиление антигипертензивного эффекта, приводящее к дополнительному снижению АД.

Кортикостероиды, тетракозактид. Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Прочие лекарственные взаимодействия.

Амлодипин.

Силденафил. При одновременном применении амлодипина и силденафила не отмечено усиление антигипертензивного эффекта каждого из ЛС.

Циклоспорин. Амлодипин не оказывает существенное влияние на фармакокинетические параметры циклоспорина.

Алюминий/магнийсодержащие антациды. Однократный прием алюминий/магнийсодержащих антацидов не оказывает существенное влияние на фармакокинетику амлодипина.

Особые указания:

Все меры предосторожности, связанные с приемом отдельных компонентов, следует учитывать при применении их, связанной комбинации препарата Ко-Авторекс.

Амлодипин.

ХСН. Лечение пациентов с ХСН следует проводить с осторожностью.

При применении амлодипина у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. БКН, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять пациентам с ХСН в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны ССС и смертности. У пациентов с тяжелой ХСН (IV функционального класс по классификации NYHA) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибитор АПФ должен использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

Гипернатриемический криз. Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Индапамид.

Печеночная энцефалопатия. При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность. На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности. В случае развития реакции фоточувствительности следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками и приводить к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. В таких случаях следует отменить прием диуретических ЛС и провести исследование функции паращитовидных желез.

Мочевая кислота. У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Периндоприл.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсберегающие заменители пищевой соли и пищевые добавки. Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсберегающих заменителей пищевой соли и пищевых добавок.

Двойная блокада РААС. Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется. Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функций почек, уровня электролитов в плазме крови и АД. Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения является редкой. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или их сочетания, особенно пациентам с нарушенной функцией почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев — устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови, и пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием ЛС должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные ЛС.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, в этом случае немедленно должна быть проведена интенсивная терапия. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести раствор эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов негроидной расы отмечалась более высокая частота развития ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ по сравнению с другими расами.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития. Имеются сообщения о редких случаях развития ангионевротического отека кишечника на фоне терапии ингибиторами АПФ. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью КТ брюшной области, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации. Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (челны, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, а также следует избегать применения ингибитора АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Однако анафилактикоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69[®]) были отмечены анафилактикоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное ЛС другой фармакотерапевтической группы.

Беременность. Противопоказан прием ингибиторов АПФ во время беременности. Если необходимо продолжение терапии ингибиторами АПФ, пациентам следует перейти на другие виды антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности при приеме во время беременности. При наступлении беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и в случае необходимости начать альтернативную антигипертензивную терапию.

Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникнуть сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема ЛС этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном атрогенном характере этого симптома. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, можно рассмотреть возможность продолжения приема ЛС.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Этнические группы. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании ЛС для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие.

Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за одни сутки до хирургического вмешательства.

Реноваскулярная гипертензия. Методом лечения реноваскулярной гипертензии является ревазуляризация. Тем не менее использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие на пациентов, ожидающих хирургического вмешательства, а также в том случае, когда его проведение невозможно.

При применении препарата Ко-Авторекс у пациентов с имеющимся или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови, т.к. у таких пациентов может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при прекращении терапии.

Атеросклероз. Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Периндоприл/индапамид.

Препараты лития. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому при наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диарей или рвоты.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации, либо использовать компоненты комбинации в режиме монотерапии. Все диуретические ЛС способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль.

Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени.

Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом типа 1 (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным медицинским контролем.

При назначении пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические ЛС для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Амлодипин/периндоприл.

Печеночная недостаточность. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибитора АПФ и обратиться к врачу.

У пациентов с нарушением функции печени T_{1/2} и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности, как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Не проводилось исследований комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл у пациентов с печеночной недостаточностью. Учитывая влияние каждого компонента, входящего в состав комбинации, по отдельности, комбинация противопоказана пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности, а также требует особой осторожности при назначении пациентам с умеренной и легкой степенью печеночной недостаточности.

Комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл.

Нарушение функции почек. Комбинация противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (С_r креатинина менее 30 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (С_r креатинина 30–60 мл/мин) противопоказано применение комбинации в дозировках, содержащих 10 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида (т.е. дозировки комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и 10 мг + 2,5 мг + 10 мг).

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек может появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности на фоне терапии. В этом случае лечение следует прекратить и продолжить возможность возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации, либо использовать компоненты комбинации в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой ХСН или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Препарат Ко-Авторекс не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Существует риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в т.ч. при наличии ХСН, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови); при некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии (в т.ч. двусторонним), ХСН или циррозом печени с отеками и асцитом.

Блокада РААС ингибиторами АПФ может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме дозы дозы или в течение первых 2 недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро, и время их начала может варьировать. В таких случаях возобновлять терапию рекомендуется начиная с более низких доз, постепенно их увеличивая. У пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина следует оценивать с учетом возраста, массы тела и пола.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с исходной почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности.

Специальных исследований по применению препарата Ко-Авторекс при почечной недостаточности не проводилось. При препарата Ко-Авторекс при почечной недостаточности следует учитывать эффекты, отмеченные при приеме отдельных компонентов комбинации.

Содержание ионов калия в плазме крови. Совместная терапия индапамидом, периндоприлом и амлодипином не предотвращает развитие гипокалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других антигипертензивных ЛС в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.