Престанс Н



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амлодипин
- Периндоприл

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[мнн] [мнн] Википедия[мнн] [мнн] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и "10/14" на другой.

	1 таб.
амлодипина безилата	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
периндоприла аргинин	14 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 52 мг, лактозы моногидрат - 126.466 мг, магния стеарат - 1.04 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 0.624 мг.

29 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы (2) - пачки картонные (для стационаров).

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный антигипертензивный и антиангинальный препарат, содержащий периндоприла эрбумин (ингибитор АПФ) и амлодипин (блокатор кальциевых каналов).

Амлодипин

Амлодипин - блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым расслабляющим воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Детальный механизм, посредством которого амлодипин осуществляет антиангинальное действие, не вполне установлен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку посредством двойного действия:

- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая ОПСС (постнагрузку). Поскольку ЧСС при этом не

изменяется, потребность миокарда в кислороде снижается;

- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала, или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз/сут 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.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз/сут увеличивает общее время физической нагрузки, увеличивает время до развития приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина под язык.

Амлодипин не оказывает неблагоприятных метаболических эффектов и не влияет на концентрацию липидов плазмы крови. Препарат может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

ИБС

Результаты оценки эффективности свидетельствуют о том, что прием амлодипина характеризуется меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и проведении процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Сердечная недостаточность

Результаты гемодинамических исследований, а также результаты клинических исследований с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК по классификации NYHA продемонстрировали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, основываясь на данных по переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинических симптомах.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК по классификации NYHA, на фоне приема дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ, было показано, что прием амлодипина не приводит к повышению риска смертности или смертности и заболеваемости, связанной с сердечной недостаточностью.

Результаты долгосрочных исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV ФК по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приема стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков показал, что прием амлодипина не оказывает влияния на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

Профилактика инфаркта миокарда

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2.5-10 мг/сут, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10-40 мг/сут и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12.5-25 мг/сут в качестве препарата первой линии изучалась у пациентов с мягкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет; концентрация холестерина ЛПВП менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности - комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона - 10.2% и 7.7% соответственно, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Периндоприл

Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro.

Артериальная гипертензия

Периндоприл является препаратом для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС.

Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч.

Антигипертензивное действие через 24 ч после однократного приема внутрь составляет около 87-100% максимального антигипертензивного эффекта. Снижение АД достигается достаточно быстро.

Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает эффекта "рикошета". Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Стабильная ИБС

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12 218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности изучалась в ходе 4-летнего исследования. 90% участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации.

Большинство пациентов получили помимо исследуемого препарата стандартную терапию, включая антиагреганты, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. В качестве основного критерия эффективности была выбрана комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией.

Терапия периндоприлом третбутиламином в дозе 8 мг 1 раз/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска осложнений на 1.9%, у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2.2% по сравнению с группой плацебо.

Двойная блокада РААС

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и блокатора рецептора ангиотензина II (АРА II).

Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследований не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией.

Принимая во внимания схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II. Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт отмечались чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо; также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Периндоприл+амлодипин

Эффективность при длительном применении амлодипина в комбинации с периндоприлом и атенололом в комбинации с бендрофлуметиазидом у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с АГ и, по меньшей мере, 3 из дополнительных факторов риска, таких как гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; сахарный диабет 2 типа; атеросклероз периферических артерий; ранее перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака; мужской пол; возраст 55 лет и старше; микроальбуминурия или протеинурия; курение; общий холестерин/холестерин ЛПВП ≥6; раннее развитие ИБС у ближайших родственников, изучалась в исследовании ASCOT-BPLA.

Основной критерий оценки эффективности - комбинированный показатель частоты нефатального инфаркта

миокарда (в т.ч. безболевого) и летальных исходов ИБС.

Частота осложнений, предусмотренных основным критерием оценки, в группе амлодипина/периндоприла была на 10% ниже, чем в группе атенолола/бендрофлуметиазида, однако это различие не было статистически достоверным. В группе амлодипина/периндоприла отмечалось достоверное снижение частоты осложнений, предусмотренных дополнительными критериями эффективности (кроме фатальной и нефатальной сердечной недостаточности).

Фармакокинетика

Величина абсорбции амлодипина и периндоприла при применении данной комбинации существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина. C_{max} амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема препарата внутрь. 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.

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз/сут. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10% принятой дозы выводится в неизмененном виде и 60% - почками в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Время от приема препарата до достижения C_{max} амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC.

Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

У пациентов с нарушением функции почек изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Возможно незначительное увеличение $T_{1/2}$.

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

Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

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. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз/сут, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0.2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20% и носит дозозависимый характер.

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Поэтому у данных групп пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

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 и/или ИБС (стабильная стенокардия напряжения) у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином.

Относится к болезням:

- Гипертензия
- ИБС
- Стенокардия

Противопоказания:

Амлодипин

Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выходного тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина.

Периндоприл

Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; одновременное применение с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ<60 мл/мин/1.73 м^2); беременность; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ.

Амлодипин+периндоприл

Почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы; повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Все противопоказания, связанные с периндоприлом и амлодипином, приведенные выше, относятся также и к комбинированному препарату.

С *осторожностью*

Стеноз почечной артерии (в т.ч. двусторонний), единственная функционирующая почка, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, одновременное применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст, проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69), десенсибилизирующая терапия, аферез ЛПНП, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы, хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III-IV ФК по классификации NYHA.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут предпочтительно утром перед приемом пищи.

Дозу препарата подбирают после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС.

При терапевтической необходимости, доза препарата может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов: 5 мг периндоприла+5 мг амлодипина или 5 мг периндоприла+10 мг амлодипина или 10 мг периндоприла+5 мг амлодипина или 10 мг периндоприла+10 мг амлодипина.

Выведение периндоприлата у **пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью** замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Препарат можно назначать **пациентам с КК ≥60 мл/мин**. Препарат противопоказан **пациентам с КК <60 мл/мин**. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Амлодипин, применяемый в эквивалентных дозах, одинаково хорошо переносится пациентами, как пожилого возраста, так и более молодыми пациентами. Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью, что связано с возрастными изменениями и увеличением $T_{1/2}$. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной

недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Для **пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью** подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Рекомендуется начинать прием препарата с низких доз. Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Фармакокинетика амлодипина у **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена**. Для таких пациентов прием амлодипина необходимо начать с наименьшей дозы и увеличивать ее постепенно.

Престанс не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

Побочное действие:

Частота побочных реакций, которые были отмечены во время монотерапии периндоприлом и амлодипином: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень редко - лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции.

Со стороны обмена веществ: очень редко - гипергликемия; неуточненной частоты - гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто - сонливость (особенно в начале лечения), головокружение (особенно в начале лечения), головная боль, парестезия, вертиго; нечасто - бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, тремор, гипестезия, депрессия, обморок; редко - спутанность сознания; очень редко - периферическая невропатия, гипертонус.

Со стороны органов чувств: часто - нарушения зрения (включая диплопию), шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД; очень редко - стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, аритмии (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, кашель; нечасто - ринит, бронхоспазм; очень редко - эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор; нечасто - изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (наиболее часто - в сочетании с холестазом), цитолитический или холестатический гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто - кожный зуд, сыпь, экзантема; нечасто - ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница; очень редко - отек Квинке, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - спазмы мышц, отеки голеней; нечасто - артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек; очень редко - острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - импотенция, гинекомастия.

Общие реакции: часто - отеки, астения, повышенная утомляемость; нечасто - боль в грудной клетке, недомогание, боли.

Лабораторные показатели: нечасто - увеличение массы тела, снижение массы тела; редко - повышение концентрации билирубина; неуточненной частоты - повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия.

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности.

Препарат не рекомендован для применения в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери, чтобы принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.

Беременность

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в I триместре беременности. Применение ингибиторов АПФ противопоказано во II и III триместрах беременности.

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в I триместре беременности. Однако небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить другую терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ для оценки состояния черепа и функции почек плода/ребенка.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ при беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах. Применение при беременности возможно только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.

Период грудного вскармливания

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительно придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей. Отсутствуют данные относительно экскреции периндоприла с грудным молоком.

Амлодипин

Отсутствуют данные относительно экскреции амлодипина с грудным молоком. Решение о продолжении/ прекращении терапии или грудного вскармливания следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от приема амлодипина для матери.

Влияние на фертильность

Периндоприл

Не выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы медленных кальциевых каналов, были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема

ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС.

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли: несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов при применении периндоприла может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, эплеренон (производное спиронолактона), триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше средств не рекомендуется. Если необходимо одновременное применение (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови.

Эстрамустин: одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. У пациентов необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины): ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (вероятно, за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): у пациентов, получающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретика, введения повышенного количества жидкости и/или повареной соли, а также назначая периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препараты золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Одновременное применение с ингибиторами АПФ *аллопуринола, иммуносупрессивных средств, кортикостероидов (при системном применении) и прокаинамида* может сопровождаться повышенным риском лейкопении, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек.

Совместное применение ингибиторов АПФ и *средств для общей анестезии* может приводить к гипотензивному эффекту.

Амлодипин

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Дантролен (в/в введение): у лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и в/в введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Индукторы изофермента CYP3A4: данные, касающиеся влияния индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин, отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов зверобоя продырявленного) может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать

осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: одновременный прием амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста, в связи с чем может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Амлодипин усиливает гипотензивное действие препаратов, обладающих антигипертензивным действием.

Другие комбинации лекарственных средств

В ходе клинических исследований лекарственного взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику *аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина*.

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.

Амлодипин+периндоприл

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

При одновременном применении с *баклофеном* возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости - корректировать дозы амлодипина.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры могут усиливать антигипертензивный эффект периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид снижают антигипертензивное действие (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) усиливают антигипертензивное действие и повышают риск ортостатической гипотензии.

Амифостин может усиливать антигипертензивный эффект амлодипина.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии усиливают антигипертензивное действие и повышают риск ортостатической гипотензии.

Особые указания и меры предосторожности:

Особые указания, относящиеся к периндоприлу и амлодипину, применимы к комбинированному препарату.

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. При применении амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV ФК по классификации NYHA возможно развитие отека легких. Блокаторы медленных кальциевых каналов, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Рекомендации по дозированию препарата не установлены. 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.

У пациентов пожилого возраста увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

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

организма посредством диализа.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием препарата 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 средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых связок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) подкожно и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой или рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают 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.

Анафилактоидные 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 анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирущей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме препарата анафилактоидная реакция возникала снова.

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Двойная блокада РААС

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована. Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в крови и АД.

Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у больных без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у больных со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой

активностью ренина. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии комбинированным препаратом.

Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0.9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

Митральный стеноз, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом. Амлодипин противопоказан пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

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 на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек.

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

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или использование средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей повареной соли, а также применение других препаратов, способствующих

повышению содержание калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек.

Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение следует проводить с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Амлодипин+периндоприл

Вспомогательные вещества

Из-за наличия лактозы в составе препарата не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью и синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хотя на фоне приема препарата какого-либо отрицательного влияния на способность к управлению автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Источник: http://drugs.thead.ru/Prestans_N