

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет

**Ж. Д. Кобалава, Е. К. Шаварова, И. А. Хомова,
Л. А. Горева, Л. В. Карапетян**

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет
дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Контактная информация:

Кобалава Жанна Давидовна,
Городская клиническая больница
№ 64, кафедра пропедевтики
внутренних болезней с курсом
кардиологии и клинической
фармакологии им. акад. В. С. Моисеева
РУДН,
ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: zkobalava@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
10.09.18 и принята к печати 21.10.18.*

Резюме

Цель исследования — изучение антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид-ретард у пациентов с неосложненной неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) в старшей возрастной группе. **Материалы и методы.** В открытое одноцентровое исследование включены 40 пациентов с неконтролируемой АГ, которым назначалась терапия фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид-ретард (5/1,5 мг) 1 раз в сутки в течение 4 недель. Через 4 недели пациентам, не достигшим целевого уровня артериального давления (АД), доза была увеличена с 5/1,5 мг до 10/1,5 мг. Период наблюдения составил 12 недель. **Результаты.** Включено 40 пациентов, средний возраст обследованных — 62 года, мужчины — 20 %, давность АГ — в среднем 9 лет. Исходное систолическое АД (САД) составило 165 [148; 171] мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — 96 [80; 102] мм рт. ст. На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид-ретард САД снизилось на 31 мм рт. ст., ДАД — на 17 мм рт. ст. Целевые значения клинического АД (< 140/90 мм рт. ст. без сахарного диабета, < 140/85 мм рт. ст. при сахарном диабете) достигнуты у 93 % пациентов. По данным аппланационной тонометрии, наблюдалось снижение центрального САД на 16 мм рт. ст., ДАД — 10 мм рт. ст., пульсовое давление (ПД) на 6 мм рт. ст. До начала лечения медиана каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) составила 11,1 [7,8; 14,5] м/с. Через 12 недель терапии отмечено снижение кфСПВ до 8,9 [6,7; 12,6] м/с ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). **Выводы.** Терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/тиазидоподобного диуретика у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2-й степени обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД у 93 % пациентов на фоне 12-недельной терапии, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В нашем исследовании

продемонстрирована способность комбинации амлодипина/индапамида-ретард снижать центральное САД, ПД в аорте, а также кфСПВ.

Ключевые слова: амлодипин, индапамид-ретард, антигипертензивная эффективность, безопасность

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Хомова И.А., Горева Л.А., Карапетян Л.В. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):586–595. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595

Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old

Zh. D. Kobalava, E. K. Shavarova, I. A. Khomova,
L. A. Goreva, L. V. Karapetyan
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:
Zhanna D. Kobalava,
Clinical Hospital № 64, Department
of Internal Diseases Propaedeutics,
Peoples' Friendship University of Russia,
61 Vavilov street, Moscow,
117292, Russia.
E-mail: zkobalava@mail.ru

*Received 10 September 2018;
accepted 21 October 2018.*

Abstract

Objective. To evaluate the antihypertensive efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in patients with uncomplicated uncontrolled arterial hypertension (HTN) in the older age group. **Design and methods.** We included 40 patients (average age — 62 years, men — 20%, mean HTN duration — 9 years) with uncomplicated uncontrolled HTN in an open, single-center study. Fixed-combination therapy with amlodipine/indapamide-retard (5/1,5 mg) once a day for 4 weeks were prescribed. After 4 weeks, in patients who did not reach the target blood pressure (BP), the dose increased from 5/1,5 to 10/1,5 mg. The follow-up period was 12 weeks. **Results.** The initial systolic BP (SBP) was 165 [148; 171] mm Hg, diastolic BP (DBP) — 96 [80; 102] mm Hg. After a 12-week therapy with a fixed combination of amlodipine/indapamide-retard, SBP decreased by 31 mm Hg, DBP — by 17 mm Hg. Target clinical BP (< 140/90 mm Hg in patients without diabetes mellitus (DM), < 140/85 mm Hg in patients with diabetes mellitus) was achieved in 93 % patients. Central SBP measured by applanation tonometry decreased by 16 mm Hg, DBP — 10 mmHg, pulse pressure — 6 mmHg. Prior to treatment, the median of carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was 11,1 [7,8; 14,5] m/sec. After 12 weeks there was a decrease in cfPWV to 8,9 [6,7; 12,6] m/sec ($p < 0,05$ in comparison with the baseline). **Conclusions.** Fixed combination of amlodipine/thiazide-like diuretic in patients with uncomplicated uncontrolled 1–2 degree HTN has a high antihypertensive efficacy, allowing achievement of target BP in 93 % patients after 12-week therapy, with a satisfactory safety profile and metabolic neutrality. We showed the ability of a combination of amlodipine/indapamide-retard to reduce central SBP, pulse pressure in the aorta, and cfPWV.

Key words: amlodipine, indapamide-retard, antihypertensive efficacy, safety

For citation: Kobalava ZhD, Shavarova EK, Khomova IA, Goreva LA, Karapetyan LV. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):586–595. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития ишемической болезни сердца, а также сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. При этом, несмотря на многообразие антигипертензивных препаратов и их фиксированных комбинаций, в России эффективно лечатся, достигая целевых значений артериального давления (АД), лишь 22% больных АГ [1]. Успехи медицины обуславливают неуклонный рост в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста. У пожилых значимые изменения претерпевает суточный профиль АД — повышаются вариабельность АД, частота нарушений циркадианного ритма, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Основной отличительной чертой АГ у пожилых является значимый вклад в патогенез АГ повышения артериальной ригидности на фоне сосудистого старения, что проявляется повышением пульсового давления (ПД) и распространенности изолированной систолической АГ [2]. Именно отсутствие достижения целевых значений систолического АД (САД) является более сильным прогностическим фактором в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты выполненных ранее многоцентровых исследований, таких как SYST-EUR [3], SHEP [4], STOP-Hypertension 2 [5], показали высокую антигипертензивную эффективность антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в лечении пожилых пациентов с АГ, сопровождающуюся доказанным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Причем сравнительные исследования последних лет убедительно продемонстрировали способность данных классов препа-

ратов снижать не только периферическое, но и центральное АД [6]. Метаанализ исследований ELSA, VALUE, FEVER и COPE ($n = 30791$) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели на 27 и 17% соответственно, по сравнению с другими комбинациями, и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности [7].

Помимо повышения жесткости артерий, с возрастом наблюдается снижение активности ренина плазмы, что приводит к развитию натрий-объем-зависимой АГ, при которой особенно эффективны тиазидные диуретики [8]. Индапамид-ретард способен уменьшать феномен солечувствительности, встречающийся почти у половины лиц с АГ и ассоциированный с более тяжелыми поражениями органов-мишеней и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин.

В 2017 году в России зарегистрирована уникальная фиксированная комбинация блокатора кальциевых каналов с тиазидоподобным диуретиком Арифам («Сервье», Франция), включающая амлодипин в дозе 5 или 10 мг и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг.

Целью исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации амлодипин/индапамид-ретард в старшей возрастной группе.

Материалы и методы

В открытое одноцентровое исследование эффективности и безопасности 12-недельной терапии фиксированной комбинацией блокатора амлоди-

Таблица 1

ОБЩАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Параметр	Значение
Возраст, годы	62 [57,5; 75,1]
Мужской пол, n	7 (20%)
Давность АГ, годы	9 [2; 13]
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	27 (63%)
Дислипидемия, n (%)	21 (53%)
Курение, n (%)	2 (5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (10%)
Клиническое САД, мм рт. ст.	165 [148; 171]
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	98 [80; 107]
Среднее ПД, мм рт. ст.	67 [49; 71]
Изолированная систолическая АГ, n (%)	13 (33%)
Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)	23 (58%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

пина/индапамида-ретард включены 40 пациентов с неосложненной, ранее не леченной или не контролируемой на фоне монотерапии АГ 1–2-й степени старше 55 лет, обратившиеся за амбулаторной помощью (табл. 1). Вторичная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность II–IV функционального класса, декомпенсированный сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-EPI; тяжелая печеночная недостаточность, противопоказания к назначению исследуемых препаратов (антагонистов кальциевых каналов, тиазидоподобных диуретиков) являлись критериями исключения. Средний возраст обследованных составил 62 года, клиничко-демографическая характеристика группы представлена в таблице 1.

Спектр предшествующих антигипертензивных препаратов в обследованной популяции представлен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 15 (38)%, блокаторы рецепторов ангиотензина II — 5 (13%), β -адреноблокаторы — 3 (7%). Из сопутствующей терапии допускалось применение гиполипидемической терапии.

Для измерения клинического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовался валидированный полностью автоматический осциллометрический прибор для измерения АД на плече «OMRON 705CP-II» (Япония). АД измерялось троекратно в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после 10-минутного отдыха в положении сидя, на доминантной руке, за уровень АД на данном визите принималось среднее трех измерений. Всем выполнялся биохимический анализ крови (липидный спектр, глюкоза, калий, натрий, магний, кальций, креатинин, мочевины, мочевины, мочевая кислота). Рутинное биохимическое исследование крови дополнялось определением концентрации прямого ренина сыворотки в покое (референсные значения в покое: 2,8–39,9 мкМЕд/мл; после нагрузки: 4,4–46,1 мкМЕд/мл).

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа оценивали степень контроля по уровню гликемии и концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}): критериями контроля считали уровень гликемии натощак < 7 ммоль/л и уровень HbA_{1c} $< 7\%$. Все пациенты с сахарным диабетом в качестве перорального сахароснижающего препарата получали метформин. Измерение центрального давления и скорости распространения каротидно-бедренной пульсовой волны (кфСПВ) осуществлялось методом аппланационной тонометрии с помощью системы SphygmoCor (Atcor, Австралия) в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после

10-минутного отдыха в положении лежа. Датчиком Millar регистрировали пульсовую волну на лучевой артерии, которая с использованием трансформирующей функции программного обеспечения прибора преобразовывалась в кривую центрального давления в аорте. Скорость пульсовой волны (СПВ) измерялась путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях параллельно с записью электрокардиограммы в 3 отведениях. На каждом визите проводилось не менее двух измерений, которые округлялись. Для оценки безопасности применения изучаемой комбинации на всех визитах выполнялось измерение АД и ЧСС в пробе с ортостазом.

Статус гидратации оценивали с использованием российского серийного биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс». Метод основан на оценке различий сопротивления тканей ввиду разного содержания в них жидкости и электролитов. С увеличением содержания воды в тканях увеличивается их электропроводимость, то есть уменьшается сопротивление или импеданс. По данной методике оценивали активное сопротивление R, субстратом которого являются клеточная и внеклеточная жидкость, и реактивное сопротивление X_c, субстрат — клеточные мембраны. Выполняли по стандартной одночастотной тетраполярной методике на частоте 50 кГц с расположением электродов на голеностопном и лучезапястном суставах.

Все лабораторно-инструментальные исследования выполнялись до начала исследования, через 1 месяц и через 3 месяца на заключительном визите. Дополнительно через 1 неделю проводился контроль клинического АД и ЧСС, а также исследование крови на креатинин и калий.

Исходно 23 (58%) включенных пациента принимали антигипертензивную монотерапию, которая отменялась как минимум за 2 недели до начала исследования. Условием включения было наличие АГ 2-й степени у лиц, не получающих лечения, или 1–2-й степени у пациентов, находящихся на терапии. Всем пациентам на первом визите назначалась стартовая терапия комбинацией недигидропиридинового антагониста кальция и тиазидоподобного диуретика — Арифам («Лаборатории Сервье», Франция), в состав которой входят амлодипин 5 мг и индапамид-ретард 1,5 мг. Исследуемый препарат был рекомендован к приему 1 раз в день утром. При отсутствии достижения целевого АД на визите через 4 недели доза увеличивалась с 5/1,5 до 10/1,5 мг. Целевым клиническим АД для пациентов без сахарного диабета 2-го типа считали $< 140/90$ мм рт. ст., а с сахарным диабетом 2-го типа — $< 140/85$ мм рт. ст.

Доля пациентов, достигших целевого клинического АД через 12 недель терапии, являлась основным критерием эффективности терапии. Безопасность терапии оценивали по количеству нежелательных явлений, возникших после приема первой дозы препарата и приведших к прекращению приема препарата, и по количеству клинически значимых нежелательных явлений.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 8.0, с применением стандартных алгоритмов статистики. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Вилка. В зависимости от типа распределения, данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Различия средних величин и корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованная группа пациентов относилась к старшей возрастной категории, преобладали женщины, из факторов риска отмечалась высокая частота ожирения и дислипидемии (табл. 1).

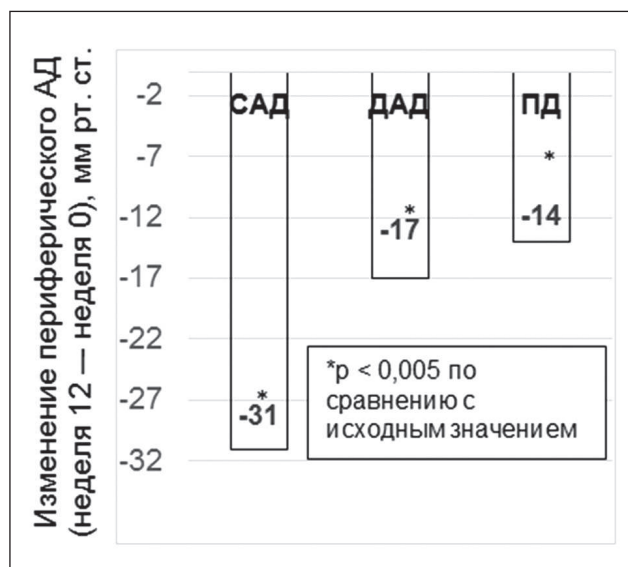
Динамика клинического артериального давления

Исходное САД составило 165 [148; 171] мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — 98 [80; 107] мм рт. ст. Уже через 1 неделю наблюдался отчетливый клинический эффект (медиана САД/ДАД 141 [134; 152] / 92 [81; 98] мм рт. ст.). Через 4 недели антигипертензивной терапии медиана САД/ДАД достигла 139 [126; 151] / 85 [78; 92] мм рт. ст., при этом целевые значения клинического АД не были зарегистрированы у 4 пациентов, которым доза амлодипина была увеличена до 10 мг (Арифам с 5/1,5 до 10/1,5 мг).

Через 3 месяца терапии отмечено дальнейшее снижение САД/ДАД до 134 [121; 140] / 81 [75; 89] мм рт. ст. ($p < 0,005$ по сравнению с исходным). Наблюдалось снижение ПД в течение 12 недель с 67 до 53 мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Динамика показателей периферического САД, ДАД, ПД на фоне терапии представлена на рисунке 1. Значимых изменений ЧСС при применении амлодипина/индапамида-ретард не отмечено (исходно — 69 ± 4 уд/мин, через 12 недель терапии — 71 ± 6 уд/мин, $p = 0,7$).

Через 12 недель терапии целевой уровень САД/ДАД регистрировался у 37 (93%) пациентов

Рисунок 1. Динамика показателей периферического артериального давления на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида-ретард



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

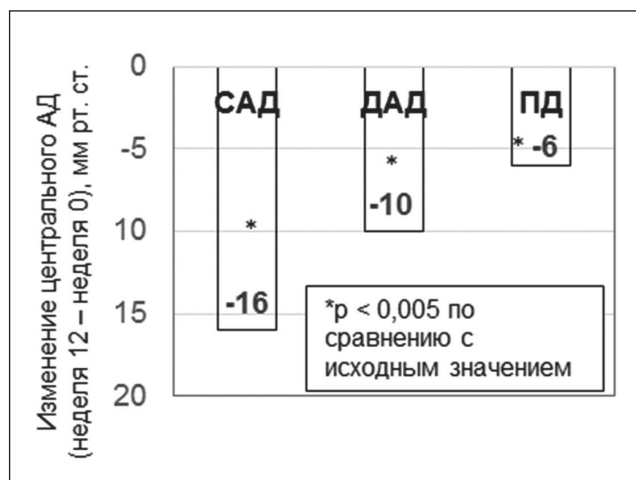
(рис. 2). Из 40 пациентов, включенных в исследование, достигли завершающего визита 39 пациентов. 1 пациентка прекратила участие досрочно через 7 дней из-за субъективно плохой переносимости нормализации АД.

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевого клинического артериального давления через 1 и 3 месяца терапии амлодипином/индапамидом-ретард



Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 3. Динамика показателей центрального артериального давления на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида-ретард



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

Динамика показателей артериальной ригидности и центрального артериального давления

На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид-ретард отмечено значимое снижение центрального САД и центрального ПД. Исходное центральное САД составило 150 [115; 155] мм рт. ст., ДАД — 89 [76; 102] мм рт. ст., ПД — 61 [43; 69] мм рт. ст. Динамика САД, ДАД, ПД в аорте представлена на рисунке 3. Значимой динамики параметров, характеризующих отраженную волну, не выявлено. Отмечены незначительные колебания индекса прироста, тенденция к увеличению времени возврата отраженной волны и повышению индекса амплификации ПД.

До начала лечения медиана кфСПВ составила 11,1 [7,8; 14,5] м/с. Через 12 недель терапии отмечено снижение кфСПВ до 8,9 [6,7; 12,6] м/с ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Таким образом, исходно у 22 (55%) пациентов регистрировалось повышение кфСПВ выше 10 м/с, при этом на фоне лечения доля лиц с повышенной кфСПВ снизилась до 35% (14 пациентов) ($p < 0,05$ по сравнению с исходным).

Корреляционный анализ выявил положительную связь центрального САД с возрастом ($r = 0,16$), индексом массы тела ($r = 0,14$), периферическими САД ($r = 0,92$), ДАД ($r = 0,78$) и ПД ($r = 0,81$), ЧСС ($r = 0,10$). Также была выявлена корреляция СПВ с возрастом ($r = 0,36$), периферическими САД ($r = 0,48$), ДАД ($r = 0,29$) и ПД ($r = 0,45$), центральными САД ($r = 0,46$), ДАД ($r = 0,23$) и ПД ($r = 0,43$).

Профилирование пациентов в зависимости от уровня ренина и оценки статуса гидратации

В обследованной популяции у 1 пациента (2%) выявлено повышение концентрации ренина плазмы выше верхней границы нормы, норморениновый профиль АГ зарегистрирован у 17 (43%) обследованных, у 22 (55%) пациентов ренин не превышал нижней границы нормальных значений. По данным биоимпедансного векторного анализа (БИВА), медиана активного сопротивления составила 455 [385; 529] Ом, фазовый угол — 6,3 [5,3; 7,2]. Состояние гипергидратации определялось у 23 (58%) пациентов до начала терапии исследуемым препаратом. Через 3 месяца отмечалась тенденция к повышению медианы активного сопротивления до 475 [413; 525] Ом и фазового угла до 6,9 [5,7; 7,4]. На фоне 12-недельной терапии амлодипином/индапамидом-ретард значимых колебаний уровня прямого ренина не обнаружено, при этом, по данным БИВА, доля лиц с избыточным содержанием жидкости снизилась до 15 (38%) ($p < 0,05$).

Безопасность терапии с использованием комбинации амлодипин/индапамид-ретард

С целью оценки безопасности изучаемого режима антигипертензивной терапии у пациентов старшей возрастной группы на каждом визите выполнялась ортостатическая проба. Ни исходно, ни через 3 месяца приема фиксированной комбинации амлодипина/индапамида-ретард снижения САД в ортостазе более 20 мм рт. ст. зарегистрировано не было. Динамика лабораторных параметров представлена в таблице 2. Назначение комбинации амлодипин/индапамид-ретард не оказывало существенного влияния на уровень глюкозы сыворотки и липидный спектр. Продemonстрированная метаболическая нейтральность подтверждает безопасность применения фиксированной комбинации амлодипин/индапамид-ретард у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией. Значимых изменений параметров почечной функции, электролитов, уровня мочевой кислоты не наблюдалось.

В целом прием фиксированной комбинации амлодипина/индапамида-ретард хорошо переносился пациентами. Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата и приводящие к прекращению приема препарата, не зарегистрированы. У одной пациентки быстрая нормализация АД сопровождалась развитием слабости, что привело к отмене препарата через 7 дней, хотя как при самоконтроле АД, так и при клиническом измерении АД не снижалось менее 120/70 мм рт. ст. При назначении амлодипина ожидаемо развитие отеков нижних конечностей из-за выраженной местной

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА-РЕТАРД

Параметр	Исходное значение	Значение через 3 месяца
ОХ, ммоль/л	5,8 [4,6; 6,3]	5,6 [4,2; 6,0]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,9; 4,0]	3,4 [2,6; 4,2]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [0,8; 1,4]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,2]	1,9 [1,5; 2,1]
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,3; 6,5]	5,4 [4,6; 6,2]
Креатинин, мкмоль/л	71 ± 15	70 ± 15
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79 ± 12	80 ± 11
Мочевая кислота, мкмоль/л	316 [256; 347]	346 [272; 435]
Калий, ммоль/л	4,3 [3,8; 4,3]	4,0 [3,4; 3,9]
Кальций, ммоль/л	2,32 ± 0,1	2,37 ± 0,1
Магний, ммоль/л	0,97 ± 0,1	0,98 ± 0,1

Примечание: ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

вазодилатации, однако в нашем исследовании данной побочной реакции зарегистрировано не было, что, возможно, связано с синергичным действием блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика в отношении значимого усиления салуреза.

Обсуждение

Европейские рекомендации по АГ, вышедшие в 2018 году, во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии [9]. Если в предыдущей версии стартовая комбинированная терапия была оправдана лишь у пациентов с АГ высокого риска или при наличии значимого повышения АД, то текущая версия предлагает большинству лиц с АГ начинать лечение сразу двумя препаратами, предпочтительно используя фиксированные комбинации (класс IA). Обоснованием подобного подхода является низкая приверженность пациентов регулярным визитам к врачу, в связи с чем при планировании монотерапии с медленной постепенной титрацией дозы и/или добавлением второго препарата в дальнейшем при ее неэффективности высока вероятность того, что большинство пациентов останется на неоптимальном режиме с использованием одного препарата в течение продолжительного периода времени. В новой версии рекомендаций по АГ более агрессивным выглядит и подход к лечению пожилых пациентов. Предложены как более низкие отрезные уровни АД для начала антигипертензивной терапии у пожилых, так и более низкие целевые значения АД при отсутствии старческой астении и хорошей переносимости терапии. В нашем исследовании фиксированная комбинация амлодипина/индапамида-ретард продемонстрировала высокую антигипертензивную эф-

фективность в отношении снижения клинического САД, ДАД, ПД у лиц старшей возрастной группы. Двенадцатинедельная терапия позволила добиться достижения целевого АД у 93 % больных, причем наблюдалось быстрое развитие антигипертензивного эффекта в первую неделю от начала лечения.

Европейские эксперты предлагают использовать комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальция или диуретиком в качестве стартовых, при этом существует убедительное обоснование рациональности применения у пожилых лиц терапевтического режима, выбранного в нашем исследовании. В первую очередь это высокая антигипертензивная активность. Антагонисты кальция многократно продемонстрировали эффективность и безопасность применения у пожилых пациентов с АГ, особенно изолированной систолической АГ, в частности, в исследованиях ALLHAT [10], Syst-Eur [3], Syst-China [11], ACCOMPLISH [12]. По результатам опубликованного в 2007 году метаанализа, они занимают второе место по антигипертензивной активности после тиазидных диуретиков у пациентов с АГ (80 исследований, суммарно 10818 пациентов): среднее снижение САД/ДАД в группе индапамида SR было максимальным и составило –22,2/–11,7 мм рт. ст., в группе гидрохлоротиазида — –17,3/–10,7 мм рт. ст., в группе амлодипина — –16,4/–11,2 мм рт. ст. [13].

АГ у пожилых имеет ряд патофизиологических особенностей [14]. Во-первых, с возрастом уменьшается количество нефронов, снижается синтез ренина, причем наличие неконтролируемой АГ усугубляет гломерулосклероз, приводя к дальнейшему угнетению синтеза ренина. Во-вторых, низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать существующую тенденцию к задержке натрия с по-

следующей гиперволемией и подавлением секреции ренина. В-третьих, с возрастом увеличивается солечувствительность — феномен усиления влияния солевой нагрузки на АД (увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевой на высокосолевую диету более 10%). В условиях отсутствия увеличения экскреции натрия почками в ответ на повышение потребления поваренной соли значительное содержание натрия в пище способно вызвать объем-зависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Данные патофизиологические особенности АГ приближают нас к пониманию различий в ответе на антигипертензивную терапию, наблюдаемых в разных возрастных группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых лиц объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у этой категории пациентов, поскольку препараты этих классов обладают мощным салуретическим потенциалом [15–17]. В обследованной нами популяции высокорениновая АГ встречалась крайне редко, большинство пациентов имели низкорениновую форму АГ (53%). По данным БИВА, более половины обследованных до начала терапии находились в состоянии гипергидратации. 12-недельная терапия фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида-ретард сопровождалась значимым снижением доли пациентов с повышенным содержанием клеточной и внеклеточной жидкости по данным БИВА.

У пожилых пациентов с высоким САД, включая лиц с изолированной систолической АГ, повышен абсолютный риск инсультов, что может служить следующим аргументом в пользу применения комбинации антагониста кальция с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Метаанализ исследований ELSA, VALUE, FEVER и COPE ($n = 30791$) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели по сравнению с другими комбинациями на 27% (относительный риск (ОР) 0,77 при 95-процентном доверительном интервале (95% ДИ) от 0,64 до 0,92) и 17% (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95) соответственно и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности [7]. Снижение риска инфаркта и инсульта может быть обусловлено более выраженным влиянием изучаемой комбинации на уровень центрального САД по сравнению с другими терапевтическими режимами. Так, в исследовании ASCOT большее снижение центрального САД при равном снижении САД в плечевой артерии у пациентов, прини-

мавших амлодипин, по сравнению с получавшими β -адреноблокатор, сопровождалось отчетливыми преимуществами в отношении снижения риска коронарных событий, инсульта, смерти от всех причин [18].

В нашем исследовании наблюдалась значимая динамика как центрального САД, так и ПД параллельно снижению САД и ПД в плечевой артерии на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина/тиазидоподобного диуретика.

В системном метаанализе М. Сеселжа и соавторов (2009), включавшем 54 клинических исследования, продемонстрировано, что традиционные факторы риска, за исключением возраста и АД, слабо взаимосвязаны с СПВ, что нашло подтверждение и в нашей работе [19]. Наличие избыточной массы тела и ожирения сопровождается повышением АД во всех возрастных, гендерных и этнических группах, что ставит эти показатели в ряд факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Центральное АД и его детерминанты являются более сильными маркерами риска инсульта у пациентов с АГ, особенно при наличии высокой степени ожирения [21]. В нашем исследовании центральное САД положительно коррелировало с индексом массы тела. Как известно, лица с ожирением имеют более высокие эластические свойства артерий, что может усиливать амплификацию пульсовой волны от центра к периферии.

Взаимосвязь артериальной жесткости, центрального АД и ЧСС чрезвычайно сложна и зависит от целого ряда факторов, таких как возраст, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек и других коморбидных состояний [8], поэтому к ограничениям нашего исследования следует отнести отсутствие группы контроля с альтернативным терапевтическим режимом.

Заключение

Терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/тиазидоподобного диуретика у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2-й степени обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых значений АД у 93% пациентов на фоне 12-недельной терапии, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В нашем исследовании продемонстрирована способность комбинации амлодипина/индапамида-ретард снижать центральное САД, ПД в аорте, а также кфСПВ. Фиксированная комбинация амлодипина/индапамида-ретард в дозировках 5/1,5 и 10/1,5 мг может быть обоснованной альтер-

нативой при выборе стратегии антигипертензивной терапии у пациентов старшей возрастной группы, учитывая снижение активности РААС с возрастом и преобладание натрий-объем-зависимых форм АГ у пожилых.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г., Шестов Д. Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002;1:10–15. [Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, Shestov DB. The prognostic role of systolic and diastolic blood pressure for cardiovascular morbidity. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002;1:10–15 In Russian].
2. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. АРГУС: артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МИА, 2002. 448 с. [Moiseev VS, Kobalava ZhD. ARGUS: hypertension in elderly patients. М.: MIA, 2002. 448 p. In Russian].
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *J Am Med Assoc*. 1991;265(24):3255–3264.
5. Lindholm LH, Hansson L, Dahlöf B, Ekblom T, Hedner T, De Faire U et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension-2 (STOP-hypertension-2): a progress report. *Blood Press*. 1996;5(5):300–304.
6. Agnoletti D, Zhang Yi, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):1045–1052.
7. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG, Scherrer U et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17(3):193–199.
8. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434–2506.
9. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997.
11. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 1):1823.
12. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428.
13. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Invest*. 2007;27(11):735–753.
14. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. Кардиология. 2017;57(8):60–70. [Kobalava ZhD, Shavarova EK. Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for using the combination of amlodipine/indapamide-retard. *Kardiologiya*. 2017;57(8):60–70. In Russian].
15. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):1033–1037.
16. Furberg CD. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):929–930.
17. Brown MJ. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):926–928.
18. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. on behalf the CAFÉ Investigators. Differential impact of blood pressure — lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–1225.
19. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328–1336.
20. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):928–935.
21. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511.

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Шаварова Елена Курбановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН;

Хомова Ирина Александровна — клинический ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН;

Горева Любовь Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН;

Карапетян Лала Вазгеновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН.

