

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.33-053.9:615.22

Новые возможности улучшения контроля систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста: в фокусе фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина

Ю. В. Котовская, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Контактная информация:
Котовская Юлия Викторовна,
ФГБОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова» Минздрава
России — «РГНКЦ»,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
25.01.18 и принята к печати 12.02.18.*

Резюме

Целевое артериальное давление (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) достигается лишь в 30% случаев. Наиболее сложно достичь эффективного снижения АД у пациентов старших возрастных групп. При этом известно, что систолическое АД (САД) у лиц 55 лет и старше является наиболее сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений. Эффективными препаратами для снижения САД и пульсового давления (ПД) являются тиазидоподобные диуретики (ТД) и антагонисты кальция (АК). Свое положительное действие препараты доказали и в отношении аортального АД, повышение которого связано с высокой жесткостью артериальной стенки и типично для пожилых людей. Комбинация ТД и АК относится к рекомендуемым согласно современным алгоритмам и руководствам по АГ, однако в связи с отсутствием фиксированной комбинации она не находила широкого клинического применения. Современные данные по эффективности и безопасности индапамида-ретард и амлодипина позволяют утверждать, что их комбинация может стать альтернативным вариантом лечения больных АГ, особенно у пациентов с высоким САД и ПД, у пациентов пожилого возраста и других групп пациентов с высокой жесткостью артериальной стенки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, старение, сердечно-сосудистый риск, гериатрия

Для цитирования: Котовская Ю. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Новые возможности улучшения контроля систолического артериального давления у пациентов пожилого возраста: в фокусе фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):120–126. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-120-126

New opportunities to improve systolic blood pressure control in elderly patients: focus on indapamide SR/amlodipine fixed dose combination

Yu. V. Kotovskaya, E. N. Dudinskaya, O. N. Tkacheva
Pirogov Russian National Research Medical University —
Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author:
Yuliya V. Kotovskaya, Pirogov Russian
National Research Medical University,
161 Leonova street,
Moscow, 129226 Russia.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

Received 25 January 2018;
accepted 12 February 2018.

Abstract

Objective. Target blood pressure (BP) is achieved only in 1/3 of patients with arterial hypertension (HTN). The target is most difficult to achieve in elderly patients. Systolic BP (SBP) in elderly patients is the strongest prognostic factor of cardiovascular complications. Thiazide/thiazide-like diuretics and calcium antagonists are effective drugs for reducing SBP and pulse pressure (PP). They also show positive impact on aortic BP, which is associated with high arterial stiffness and is common in elderly people. The combination of a thiazide diuretic and a calcium antagonist is recommended by the current algorithms and guidelines for HTN, but due to the lack of a fixed combination, it has not yet been widely applied in clinical routine practice. Recent data on the efficacy, safety of indapamide retard and amlodipine suggest that their combination may become an alternative treatment option for HTN patients, especially in patients with high SBP and PP, in elderly patients and other groups of patients with high arterial stiffness.

Key words: arterial hypertension, elderly, aging, cardiovascular risk, geriatrics

For citation: Kotovskaya YuV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. New opportunities to improve systolic blood pressure control in elderly patients: focus on indapamide SR/amlodipine fixed dose combination. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):120–126. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-120-126

Высокое артериальное давление (АД) — один из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них [1]. Снижение уровня АД связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижения функции почек [2, 3]. Однако, несмотря на доступность современных хорошо переносимых антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АД достигается лишь у 1/3 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [4]. Особенно сложно достигать контроля систолического АД (САД) у пациентов старше 55 лет [5], то есть у тех пациентов, у которых САД является

более сильным прогностическим фактором в отношении ССЗ и ССО.

Выбор антигипертензивных препаратов с учетом особенностей артериальной гипертензии у пожилых пациентов

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

Повышение САД с возрастом связано, прежде всего, с повышением жесткости аорты — законо-

мерным проявлением старения сердечно-сосудистой системы. В результате повышается скорость пульсовой волны и увеличивается аугментация центрального САД за счет раннего появления отраженной волны в аорте, уменьшается амплификация САД от аорты к периферическим артериям.

Разница между САД и ДАД, или пульсовое АД, — широко используемый и легко оцениваемый при клиническом измерении АД параметр жесткости артерий. Ригидность артериальной стенки — не только ключевой фактор повышения САД с возрастом, но и независимый предиктор ССЗ и смерти от них, фактор, ассоциированный с недостаточным контролем САД и резистентной АГ, главная детерминанта повышения центрального САД, которое оказывает непосредственное повреждающее действие на органы-мишени [7–11]. Снижение центрального САД может быть способом уменьшения жесткости сосудистой стенки или модификацией отраженной волны, чтобы «синхронизировать» ее с прямой волной. Повлиять на эластические компоненты артериальной стенки сложно, особенно у пожилых пациентов, и для улучшения эластичности сосудов требуется длительная терапия. Модификация же отраженной волны достигается быстро и также приводит к снижению центрального САД [9, 12]. Антигипертензивные препараты, обладающие выраженными свойствами вазодилататора, особенно эффективны в отношении уменьшения аугментации за счет уменьшения отраженной волны. Согласно этой концепции, у пациентов с изолированной систолической АГ в нескольких исследованиях изучалось влияние различных классов антигипертензивных препаратов на ПД (в том числе центральное), и результаты большинства из них указывают, что антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики (ТД) являются эффективными препаратами для снижения центрального АД [12–14].

Еще одним важным фактором патогенеза АГ в пожилом возрасте, помимо повышения артериальной жесткости, является снижение активности ренина плазмы (АРП), что приводит к развитию так называемой Na^+ -объем-зависимой АГ, при которой особенно эффективны ТД [11].

Таким образом, патофизиологические изменения, приводящие с возрастом к повышению САД, создают базис для высокой эффективности дигидропиридиновых АК и ТД/тиазидоподобных диуретиков: первые являются одними из наиболее эффективных средств для снижения жесткости артерий, уменьшения центрального САД и его аугментации в отсутствие зависимости АД-снижающего эффекта от АРП, а эффективность вторых во многом обусловлена низкой АРП и формированием Na^+ -объем-

зависимой АГ. Препараты обоих классов снижают ПД и центральное САД. ТД/тиазидоподобные диуретики и АК рекомендованы в качестве средств выбора для лечения АГ с высоким САД у пациентов пожилого возраста.

Комбинация антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика: доказательная база и место в современных рекомендациях по артериальной гипертензии

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

В 2013 году перечень рекомендованных комбинаций, к которым традиционно относят сочетания блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с ТД или АК, пополнился комбинацией АК и ТД/тиазидоподобного диуретика [15]. Основанием для таких изменений стали результаты рандомизированных контролируемых исследований, прежде всего, VALUE и FEVER [16, 17]. Эта комбинация является хорошим вариантом для пациентов с АГ и низкой АРП, у которых не достигнут достаточный контроль АД на фоне лечения блокатором РААС [18]. Метаанализ 4 исследований с включением 30 791 пациента показал, что по сравнению с другими комбинациями комбинация АК/ТД (тиазидоподобный диуретик) приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда на 17% (отношение рисков (ОР) 0,83 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,73 до 0,95), инсульта на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,92) и сопоставимо эффективна в отношении снижения общей (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,75 до 1,06) и сердечно-сосудистой (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,71 до 1,10) смертности [19].

Имеются достаточно обоснованные предположения, что в основе снижения риска развития инфаркта миокарда и инсульта, отмеченного в данном метаанализе, лежит единый механизм, связанный со снижением центрального САД. Аргументом в пользу такого предположения являются результаты исследования ASCOT, в котором большее снижение центрального САД при равном снижении САД в плечевой артерии, отмеченные у пациентов, которые получали терапию, основанную на амлодипине, по сравнению с терапией, основанной

на β -адреноблокаторе, внесло вклад в различия по основным исходам, включая коронарные осложнения, инсульт и смерть от всех причин [20].

С учетом повышенного риска развития инсульта у пожилых пациентов с высоким САД (в том числе с изолированной систолической АГ) именно эта группа пациентов потенциально может получить наибольшую выгоду от применения комбинации АК и ТД/тиазидоподобного диуретика. Метаанализ 80 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности с включением 10 818 пациентов показал, что лечение индапамидом-ретард было наиболее эффективно для снижения САД (-22 мм рт. ст.), а амлодипин был эффективнее 11 из 15 других препаратов (-16 мм рт. ст.) [21].

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

Не менее важным фактом является хороший профиль переносимости комбинации АК и ТД/тиазидоподобного диуретика. Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании этого режима антигипертензивной терапии считаются гипокалиемия и отеки лодыжек. Гипокалиемия ассоциирована с повышением нарушений ритма сердца. Однако контролируемые исследования не выявили повышения частоты желудочковой тахикардии даже при использовании высоких доз гидрохлоротиазида (100 мг/сут) [27]. В подтверждение этого наблюдения результаты уже упомянутого метаанализа показали, что нарушения ритма сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния встречались с той же или даже меньшей частотой у пациентов, получавших комбинацию АК и ТД, по сравнению с другими комбинированными режимами [19]. Отеки лодыжек — достаточно частое нежелательное явление у пациентов, получающих АК. Комбинация АК с ТД/тиазидоподобным диуретиком может снижать частоту развития отеков. Так, в исследовании с включением более 190 пациентов, получавших фиксированную комбинацию АК и индапамида-ретард, частота развития отеков была очень низкой [28].

Таким образом, убедительны данные, которые позволяют предполагать высокую эффективность и безопасность комбинированной терапии АК и ТД/тиазидоподобным диуретиком. Однако этот подход был не очень распространен, поскольку

до недавнего времени отсутствовала фиксированная комбинация представителей этих классов антигипертензивных препаратов. В настоящее время появилась первая такая комбинация, которая объединяет индапамид-ретард в дозе $1,5$ мг и амлодипин в дозе 5 – 10 мг. Оба препарата имеют обширную доказательную базу по эффективности для снижения как АД, так и риска развития ССО и cerebrovascularных осложнений, в разных популяциях пациентов. В метаанализе с включением 160 000 пациентов с АГ амлодипин и индапамид-ретард были двумя из трех антигипертензивных препаратов, существенно снижавших общую смертность [29], что подчеркивает потенциальную высокую клиническую ценность именно этой комбинации.

Итак, профили эффективности и безопасности индапамида-ретард и амлодипина таковы, что их комбинация может стать альтернативным вариантом лечения АГ. Первая фиксированная комбинация АК и ТД создана именно на основе индапамида-ретард, что позволяет сохранить все преимущества этого препарата.

Комбинации индапамида-ретард и амлодипина: клиническая эффективность и безопасность

Ряд клинических исследований демонстрирует эффективность комбинированного назначения индапамида-ретард и амлодипина. Так, в исследовании NATIVE, в котором изучалась возможность улучшения контроля АГ путем дополнительного назначения индапамида-ретард к антигипертензивным препаратам разных классов, была включена и подгруппа пациентов с легкой/умеренной АГ, получавших амлодипин. Результатом добавления индапамида-ретард к амлодипину через 3 месяца стало дополнительное снижение САД на 33 мм рт. ст. и достижение целевого уровня САД у 84% [22].

О долгосрочной антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации индапамид-ретард/амлодипин по сравнению с комбинацией эналаприл/амлодипин свидетельствуют результаты исследования NESTOR. В этом исследовании участвовали 570 пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией. Средний возраст группы наблюдения составил чуть больше 60 лет, более 35% пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Длительность наблюдения составляла 52 недели [30]. Согласно дизайну этого двойного слепого рандомизированного исследования, амлодипин 5 – 10 мг/сут назначался дополнительно к индапамиду-ретард $1,5$ мг/сут или эналаприлу 10 мг/сут. В общей сложности амлодипин в дозе 5 мг/сут получили 135 пациентов в группе индапамида-ретард и 156 пациентов

в группе эналаприла, амлодипина 10 мг/сут — 62 и 77 пациентов соответственно. По окончании 6-недельной монотерапии АД было сходным в группах рандомизации и составляло $154 \pm 13 / 91 \pm 8$ мм рт. ст. в группе индапамида-ретард/амлодипина и $155 \pm 12 / 90 \pm 8$ мм рт. ст. в группе эналаприла/амлодипина. В конце периода наблюдения отмечалась более выраженная антигипертензивная эффективность индапамида-ретард/амлодипина (по сравнению с исходным уровнем снижение АД составило $26 \pm 13 / 14 \pm 9$ мм рт. ст.), чем эналаприла/амлодипина ($21 \pm 14 / 11 \pm 9$ мм рт. ст.); различие между группами составило для САД 4 ± 1 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 2 ± 1 мм рт. ст. для ДАД ($p = 0,08$).

Целевое АД было достигнуто у 51,5% пациентов в группе индапамида-ретард/амлодипина и у 45,7% — в группе сравнения. Повышение дозы амлодипина с 5 до 10 мг сопровождалось дальнейшим более выраженным постепенным снижением САД в группе индапамида-ретард/амлодипина (-12 ± 2 мм рт. ст.) по сравнению с таковым в группе эналаприла/амлодипина 10 мг (-8 ± 2 мм рт. ст.). Частота достижения целевого АД в подгруппе, получавшей амлодипин 10 мг, составила 50 и 45,8% соответственно. Преимущество комбинации индапамид-ретард/амлодипин было значимым и при АГ 2-й и 3-й степени. В обеих группах лечения клиренс креатинина и уровень натрия в крови незначительно снижались, тогда как уровень глюкозы натощак повышался без различия между группами. Ожидаемо, что в группе диуретика наблюдалось небольшое повышение уровня мочевой кислоты (28 против 2 мкмоль/л в группе эналаприла; $p = 0,003$) и снижение уровня калия в сыворотке крови ($-0,29$ против $0,07$ ммоль/л; $p < 0,0001$). Параметры липидного состава крови не изменились и не различались в сравниваемых группах. Что касается микроальбуминурии, то отношение альбумин/креатинин в моче снизилось на 40,3% в группе индапамида-ретард/амлодипина и на 44,4% в группе эналаприла/амлодипина. Различия между группами были статистически незначимы. Лечение хорошо переносилось в обеих группах, значимых различий по частоте нежелательных явлений не было. Таким образом, применение комбинации индапамид-ретард/амлодипин у больных АГ с сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией приводило к большему снижению САД по сравнению с комбинацией эналаприл/амлодипин независимо от степени АГ, а профиль безопасности и переносимости двух режимов лечения был сопоставим.

Эффекты фиксированной комбинации индапамида-ретард/амлодипина 1,5/5 мг в отношении

снижения и достижения контроля АД и частоты нежелательных явлений в условиях амбулаторного лечения изучались в многоцентровом открытом проспективном исследовании IV фазы EFFICIENT [28]. В это 45-дневное исследование включались пациенты с АД $> 140/90$ мм рт. ст. на фоне предшествующей монотерапии АК или пациенты с впервые диагностированной АГ 2–3-й степени. У пациентов, получавших монотерапию АК, предшествующая терапия отменялась, и всем пациентам на 45 дней назначалась фиксированная комбинация индапамида-ретард/амлодипина 1,5/5 мг. В исследование были включены 196 пациентов, средний возраст которых составил 52,3 года, из них 51% женщин. Пациенты, ранее получавшие лечение, составляли 55%, у менее 45% пациентов АД не контролировалось при монотерапии АК.

У 65% имелась АГ 2-й (59%) или 3-й (6%) степени, исходное АД составляло $160,2 \pm 15,1 / 97,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. У 16% пациентов был СД 2-го типа. Выбыли из исследования 18 (9%) пациентов (отсутствие эффективности у 1, головокружение у 2, другие причины у 2, потеря связи у 13). Применение фиксированной комбинации индапамида-ретард/амлодипина привело к снижению АД на $16,7/10,9$ мм рт. ст. через 15 дней и на $28,5/15,6$ мм рт. ст. через 45 дней. У пациентов с неконтролируемым АД на фоне предшествующей монотерапии АК (чаще всего амлодипин 5 мг) АД снизилось на $22,0/13,1$ мм рт. ст. через 45 дней. Снижение АД у пациентов с АГ 2-й степени составило $33,1/18,4$ мм рт. ст., с АГ 3-й степени — $51,2/20,3$ мм рт. ст. У 85% пациентов был достигнут контроль АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) после 45 дней лечения, при этом соответствующий показатель у пациентов с ранее неконтролируемой АГ составил 82%, а у пациентов, ранее не получавших лечение, — 87% [28]. Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 (2%) пациентов. У 2 (1%) из них отмечалось головокружение, приведшее к отмене лечения, и 1 ($< 1\%$) жаловался на слабость. Других побочных эффектов, в частности, отека голеней, зарегистрировано не было.

После 45 дней лечения не отмечалось клинически значимых изменений лабораторных параметров, включая уровень глюкозы в плазме натощак, калия и натрия в сыворотке, показателей липидного состава крови. Таким образом, у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии АК или у пациентов с ранее не леченной АГ 2-й или 3-й степени фиксированная комбинация индапамида-ретард/амлодипина эффективно снижала АД, особенно САД, была безопасна и хорошо переносилась.

Заключение

Комбинация ТД и АК представляется обоснованной, эффективной и безопасной альтернативой в лечении пациентов с высоким САД и высоким пульсовым АД. В основе повышения САД у пациентов пожилого возраста лежат рост жесткости артериальной стенки и снижение АРП. Комбинированное применение АК и ТД позволяет воздействовать на оба механизма, приводя к значительному снижению не только периферического, но и центрального САД. Длительный клинический опыт применения индапамида-ретард и амлодипина, их доказанная эффективность в отношении снижения частоты развития ССО и цереброваскулярных осложнений, а также общей смертности, хороший профиль переносимости делают использование этой комбинации особенно перспективным. Появление первой фиксированной комбинации ТД и АК — индапамида-ретард и амлодипина (ТН: арифам, Сервье, Франция) — объединяет уникальный терапевтический потенциал компонентов, значительно расширяет возможности врача для достижения эффективного контроля АД, прежде всего, САД.

Финансирование / Financial support

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The publication is supported by the Company Servier (France).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527–1535.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in Patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: Swales J.D., eds. *Textbook of Hypertension*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications. 1994;1156–1164.
4. Mohan V, Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R. Prevalence, awareness and control of hypertension in Chennai — The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-52). *J Assoc Physicians India*. 2007;55:326–332.
5. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30(6):1065–1074.
6. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219–2221.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.
8. O'Rourke MF. Isolated systolic hypertension, pulse pressure, and arterial stiffness as risk factors for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(3):204–211.
9. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние (1-адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2015;55(12):11–16. doi:http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.11–16. [Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Bogomaz AV. The Fixed Combination of amlodipine and bisoprolol eliminates the effect of (1-blockers on central pulse wave in patients with arterial hypertension. *Kardiologiia*. 2015;55(12):11–16. doi: http://dx.doi.org/10.18565/car-dio.2015.12.11–16. In Russian].
10. von Arx R, Rexhaj E, Allemann Y, Moschovitis A, Windecker S, Meier B, et al. Lack of blood pressure lowering effect of renal denervation in a drug-naive patient with pronounced arterial stiffening. *Am J Med*. 2014;127(9):3–4.
11. 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.
12. Agnoletti D, Zhang Y, 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.
13. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54(2):409–413.
14. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118–123.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
16. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157–2172.
17. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–2031.
18. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):324–334.
19. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG, Scherrer U. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(3):193–9. doi:10.1111/jch.12462
20. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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.

