

Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х., Хасанова Э. Р.

Цель. В проспективной наблюдательной программы АРБАЛЕТ проводилась оценка в условиях реальной клинической практики эффективности и безопасности терапии с использованием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид (Арифам) у амбулаторных больных с артериальной гипертензией (АГ) старше 55 лет.

Материал и методы. В наблюдение было включено 2217 пациентов — 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщин. Оценивали изменение в ходе 3-месячной терапии систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту достижения целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), частоту положительного ответа на лечение при клиническом измерении АД и амбулаторном измерении АД и проводили оценку эффективности терапии врачом и пациентом.

Результаты. Применение фиксированной комбинации Арифам позволило достичь целевого АД к 3-му месяцу лечения у 89,81% пациентов, достичь положительного ответа через 2 нед. у 73,77% больных, через 1 мес. — у 94,88% больных. По данным домашнего самоконтроля, целевого уровня АД (<135/85 мм рт.ст.) удалось достичь у 79,47% пациентов. Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%. Преждевременно выбыли 48 (2,17%) пациентов, из-за развития нежелательных явлений — 6 (0,28%) из общего числа включенных в программу.

Заключение. Программа АРБАЛЕТ продемонстрировала высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность использования фиксированной комбинации Арифам у амбулаторных пациентов с АГ старше 55 лет.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):64–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-64-74>

Ключевые слова: Арифам, комбинированная терапия, артериальная гипертензия.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В. В.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Багманова Н. Х. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2547-0802, Хасанова Э. Р. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8388-2413.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tolkachevav@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 09.11.2018

Рецензия получена 19.11.2018

Принята к публикации 26.11.2018



Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET

Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Bagmanova N. Kh., Khasanova E. R.

Aim. To assess the effectiveness and safety of therapy with fixed combination of amlodipine/indapamide (Arifam) in outpatients with arterial hypertension (AH) over 55 years old.

Material and methods. We included 2217 patients in the observation — 692 (31%) men and 1521 (69%) women. Changes in the course of 3-month therapy of systolic and diastolic blood pressure (BP), the frequency of achievement of target BP levels (<140/90 mm Hg), responder rate during the clinical and ambulatory blood pressure measurement were evaluated and.

Results. With the use of Arifam fixed combination 89,81% of patients achieved target BP level by the 3rd month of treatment, 73,77% of patients achieved positive response in 2 weeks, 94,88% of patients — after 1 month. According to the self-control data, the target BP level (<135/85 mm Hg) was achieved in 79,47% of patients. The number of patients with pulse BP <60 mm Hg increased after 3 months of treatment to 81,97%. Also 48 (2,17%) patients discontinued participation; 6 (0,28%) patients — due to the development of adverse events.

Conclusion. The ARBALET program has demonstrated high efficacy and tolerance of using Arifam fixed combination in outpatients over 55 years old with hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):64–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-64-74>

Key words: Arifam, combination therapy, arterial hypertension.

Conflicts of interest: nothing to declare.

The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V. V. ORCID: 0000-0001-6847-8797, Bagmanova N. Kh. ORCID: 0000-0003-2547-0802, Khasanova E. R. ORCID: 0000-0001-8388-2413.

Received: 09.11.2018 **Revision Received:** 19.11.2018 **Accepted:** 26.11.2018

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди лиц старше 60 лет более чем в 2 раза превышает данный показатель в общей популяции, 2/3 лиц старше 65 лет страдают АГ. Мета-анализ, объединивший 1 млн участников из 61 исследования, продемонстрировал, что смертность как от инсульта, так и от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) удваивается в возрасте 60-69 лет при повышении систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) — на 10 мм рт.ст., начиная с уровня 115/75 мм рт.ст. [1].

По сравнению с лицами молодого возраста среди пожилых АГ более распространена, у них выше частота назначения антигипертензивной терапии при меньшей частоте достижения целевых уровней артериального давления (АД) [2]. В пожилом возрасте преобладающим фенотипом становится изолированная систолическая АГ (ИСАГ), определяемая как повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. при ДАД менее 90 мм рт.ст. [3, 4]. Рост САД при сохранении уровня ДАД обуславливает увеличение пульсового давления (ПД), которое рассчитывается как разность между САД и ДАД и в норме составляет 30-50 мм рт.ст. Взаимосвязь между повышением ПД, жесткостью артерий и процессами старения неоднократно подтверждена в популяционных эпидемиологических исследованиях [5]. Во Фрамингемском исследовании и в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Survey) продемонстрировано, что САД повышается, в то время как ДАД снижается в возрасте старше 60 лет как у лиц с нормальным АД, так и у не леченных пациентов с АГ [6]. У лиц с оптимальным исходным уровнем АД (110/70 мм рт.ст. в возрасте 32 лет) не отмечено изменений ПД в возрасте от 30 до 49 лет, при этом ПД значительно увеличивалось после 60 лет, что отражает физиологический процесс сосудистого старения. В недавно опубликованном исследовании Health Survey for England подобная тенденция отмечается уже с 55-летнего возраста [7].

Существует ряд особенностей патофизиологических механизмов развития АГ у пожилых. Во-первых, с возрастом уменьшается количество нефронов, снижается синтез ренина, причем наличие неконтролируемой АГ усугубляет гломерулосклероз [8]. Во-вторых, низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать существующую тенденцию к задержке натрия с последующей гиперволеимией 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 к пониманию различий в ответе на антигипертензивную терапию, наблюдаемых в разных возрастных группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у этой категории пациентов, поскольку препараты этих классов обладают мощным салуретическим потенциалом [9, 10].

С целью эффективного снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при лечении пожилых с АГ как европейские, так и американские эксперты относят к препаратам первой линии низкие дозы тиазидных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые) [11-13]. Подобную стратегию выбрали в качестве оптимальной и российские эксперты в национальных рекомендациях по лечению АГ [14]. Британские кардиологи снизили возрастную планку и рекомендуют тиазидные диуретики и антагонисты кальциевых каналов в качестве приоритетной стартовой терапии при лечении АГ у лиц старше 55 лет [15].

Результаты выполненных ранее многоцентровых исследований, таких как SYST-EUR (Systolic Hypertension on Europe) [16], SHEP (Systolic hypertension in the Elderly Program) [17], STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [18], показали высокую антигипертензивную эффективность диуретиков и антагонистов кальция в лечении пожилых пациентов с АГ, сопровождающуюся доказанным снижением риска ССО. Мета-анализ исследований ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), FEVER (Felodipine Event Reduction study) и COPE (Combination Therapy on Hypertension to Prevent Cardiovascular Events) (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 [19]. В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Hypertension Type 2 diabetics with Microalbuminuria) терапия индапамидом ретард не уступала эналаприлу в эффективности снижения микроальбуминурии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кроме того, в субанализе NESTOR ССВ было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших комбинацию индапамид ретард/амлодипин, через 52 нед. сниже-

ние САД было более значимым, чем в группе пациентов, принимавших эналаприл/амлодипин ($p=0,02$). А также в группе индапамида ретард/амлодипина процент пациентов, ответивших на терапию, был выше, чем в группе эналаприла/амлодипина (88% и 75%, соответственно) [20].

Тиазидные диуретики особенно эффективны у солечувствительных пациентов с АГ, а также у пожилых пациентов с ИСАГ. Индапамид ретард может быть эффективным у пациентов с установленной солечувствительностью, которая встречается почти у половины лиц с АГ и ассоциирована с более тяжелыми поражениями органов-мишеней и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин.

В связи с этим целью программы АРБАЛЕТ была оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина/индапамида (АРИФАМ) у больных старше 55 лет с АГ 1-2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию.

Материал и методы

Программа АРБАЛЕТ — проспективная наблюдательная программа с участием амбулаторных пациентов ≥ 55 лет.

Критерии включения: возраст ≥ 55 лет; первичная АГ, диагноз которой подтвержден не менее 3 мес. назад; недостаточная эффективность проводимой ранее АГ терапии — клиническое САД 140-179 мм рт.ст. или клиническое САД 140-179 мм рт.ст. у пациентов АГ 1-2 ст., не получающих антигипертензивную терапию; пульсовое давление ≥ 60 мм рт.ст.; решение доктора назначить Арифам согласно инструкции по медицинскому применению; отсутствие противопоказаний к назначению Арифама, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата; согласие пациента на участие в программе.

Критерии исключения: клиническое АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне лечения (на визите включения) или $\geq 200/110$ мм рт.ст. без терапии; резистентная АГ (прием 3 и более антигипертензивных препаратов различных классов, один из которых диуретик, в максимальных дозах); инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес.; ХСН III-IV ФК (NYHA); СД 1 типа или декомпенсация СД 2 типа; любые серьезные декомпенсированные сопутствующие заболевания, требующие регулярной медикаментозной терапии; невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям; наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению диуретиков и антагонистов кальция (индапамида и амлодипина); участие пациента в других клинических исследованиях в течение 30 дней до начала программы.

Исследуемый препарат Арифам — фиксированная комбинация амлодипина и индапамида. Стандартные дозы исследуемого препарата: 5/1,5 мг и 10/1,5 мг.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Схема исследования

Описание исследования. Лечащий врач проводил отбор трех и более последовательно обратившихся к нему пациентов, удовлетворяющих указанным выше критериям и, по его мнению, нуждающихся в коррекции АГ терапии. Арифам назначали в соответствии с инструкцией по применению препарата после подписания пациентом формы информированного согласия. Препарат мог быть назначен не только пациентам с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей терапии, но и тем, у кого врач решал заменить эффективную свободную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Дозу Арифама определял врач, выбирая из 2 возможных вариантов: амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, 10/1,5 мг. Период наблюдения после визита включения составил 3 мес., в течение которых пациент трижды посещал врача — через 2 нед., 1 и 3 мес. В ходе визитов проводилось заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК), измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, на каждом визите анализировался дневник самоконтроля АД, который пациенты заполняли в течение 7 дней до посещения врача. На основании полученных данных, принималось решение о возможности продолжения терапии и при необходимости корректировалась доза препарата. В ИРК, помимо значений клинического АД, вносились демографические данные (пол, возраст, рост, вес, окружность талии, имеющиеся факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), сопутствующие заболевания и состояния, принимаемая помимо Арифама терапия, а также результаты лабораторных исследований за последние 3 мес. при их наличии (глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности), уровень мочевины, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинин, клиренс креатинина, калий, натрий).

Измерение клинического АД. Измерение АД проводилось по методу Короткова в кабинете врача на очередном приеме с фиксацией точного времени приема препарата и времени измерения АД сидя,

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ (n=2217)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	692 (31,21)
Возраст, лет, M±SD	61,6±10
<55 лет, n (%)	39 (1,76)
55-59 лет, n (%)	653 (29,45)
60-69 лет, n (%)	1016 (45,83)
70-79 лет, n (%)	435 (19,62)
80-89 лет, n (%)	63 (2,84)
≥90 лет, n (%)	3 (0,14)
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,4±4,4
<25 кг/м ² , n (%)	309 (13,94)
25-29,9 кг/м ² , n (%)	1008 (45,47)
>30 кг/м ² , n (%)	883 (39,83)
Факторы риска	
Наследственность по ССЗ	655 (29,54)
Курение, n (%)	446 (20,12)
Дислипидемия	1493 (67,34)
Абдоминальное ожирение, n (%)	1148 (51,78)
Глюкоза плазмы натощак не менее 5,6 ммоль/л	532 (24)
НТГ	343 (15,47)
Сопутствующие заболевания и состояния	
ИБС, n (%)	642 (28,96)
Стабильная стенокардия	453 (20,43)
Подтвержденная ГЛЖ	1565 (70,59)
Инфаркт миокарда в анамнезе	114 (5,14)
Реваскуляризация миокарда	87 (3,92)
Инсульт/ТИА в анамнезе	89 (4,01)
Протеинурия/микроальбуминурия	140 (6,31)
Заболевания периферических артерий	220 (9,92)
ХСН 1-2 ФК	904 (40,98)
ХОБЛ/бронхиальная астма	156 (7,04)
СД 2 типа	240 (10,83)
Длительность АГ, лет, M±SD	10,2±7,3

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

на правой руке пациента, после 5 мин отдыха. Проводилось 3 измерения АД и ЧСС с интервалом в 1-2 мин. Среднее значение двух последних измерений считалось значением АД, измеренным на визите. Если различия между двумя последовательными измерениями СА ≥15 мм рт.ст., проводилось повторное измерение АД.

Измерение амбулаторного АД. Всем пациентам было рекомендовано проводить самоконтроль АД за 7 дней до визита к врачу. Утром до приема препарата и вечером после 5-минутного отдыха в положении сидя пациент дважды с интервалом в 1-2 мин измерял АД и ЧСС и записывал результаты в дневник.

Для клинического АД целевым уровнем считали значения <140/<90 мм рт.ст., для амбулаторного — <135/<85 мм рт.ст.

Кроме этого проводилась самооценка самочувствия пациента по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка эффективности и переносимости терапии по мнению врача и пациента, оценка нежелательных явлений с заполнением при необходимости Формы по фармаконадзору.

Критерии оценки эффективности терапии. Основными критериями являются:

- Динамика клинического систолического и диастолического АД в мм рт.ст. в положении сидя;
- Достижение целевых уровней клинического АД у включенных больных: процент пациентов с САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.;
- Среднее значение АД, определяемое по формуле 2/3 ДАД + 1/3 САД;
- Ответ на лечение, определяемый как САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст., и/или снижение САД на ≥20 мм рт.ст., и/или снижение ДАД на ≥10 мм рт.ст.

Вторичными критериями эффективности являются:

- Динамика пульсового АД;
- Оценка самочувствия пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- Оценка эффективности и переносимости по мнению врача и пациента;
- Домашнее измерение АД:
 - среднее значение САД и ДАД по данным домашнего измерения АД в течение 7 дней, предшествующих визиту,
 - достижение целевого уровня САД (<135 мм рт.ст.) и ДАД (<85 мм рт.ст.) по данным домашнего измерения АД.

Схема исследования. В ходе программы было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит включения и начала терапии, контрольные визиты через 2 нед. и 1 мес., заключительный визит через 3 мес. после визита включения. Оценивали исходно демографические, антропометрические, анамнестические

данные, фиксировали результаты клинического и биохимического анализов крови. На всех визитах измеряли АД и ЧСС, оценивали объективный статус пациентов, наличие нежелательных явлений, контролировали заполнение дневников самоконтроля АД.

На заключительном визите повторно анализировали приверженность к терапии, изменения в анализах крови.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Для каждого параметра указано количество пациентов, среднее значение, стандартная ошибка, минимальное и максимальное значения.

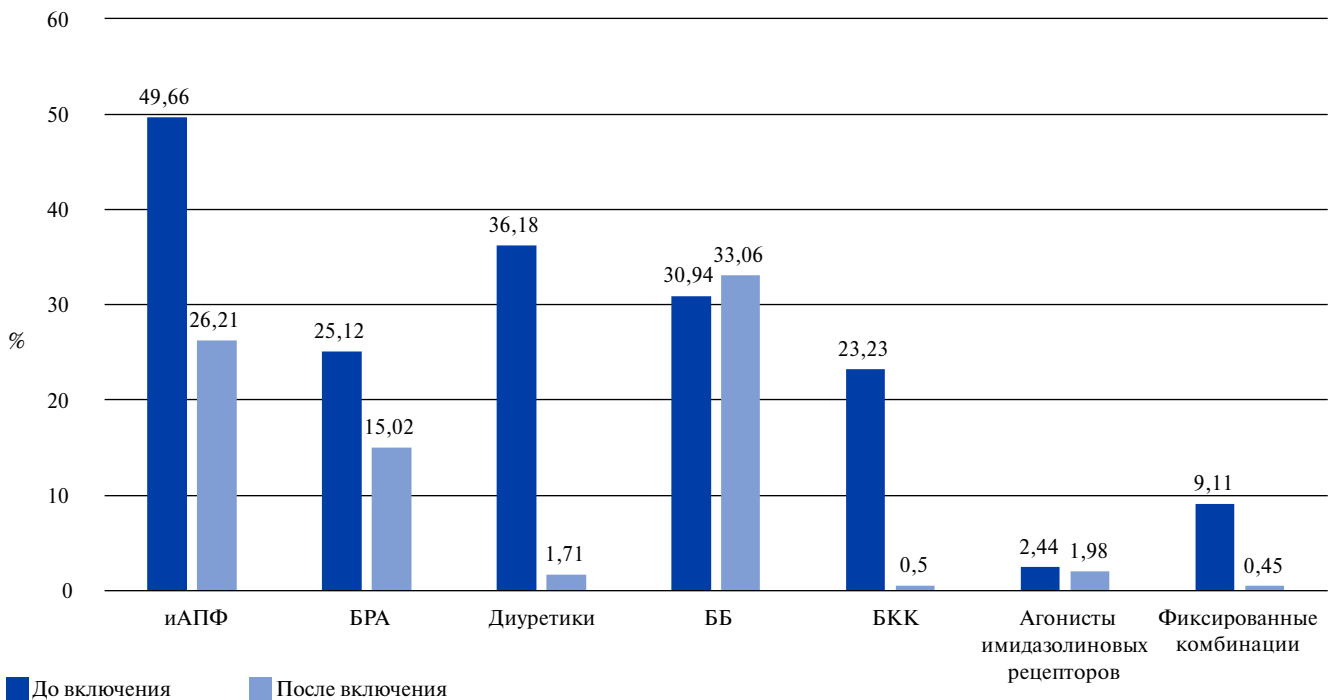


Рис. 1. Частота приема антигипертензивных препаратов разных классов до и после включения в программу.

Сокращения: ББ — бета-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Исходные характеристики анализировались в выборке больных, начавших лечение. Динамика САД и ДАД (и доверительные интервалы) оценивались в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае — непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитан процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% доверительные интервалы). Безопасность препарата оценена для каждого пациента при условии получения как минимум одной дозы препарата Арифам.

Результаты

Программа проводилась в 57 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 730 врачей. Врачи включили в программу в общей сложности 2217 пациентов — 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщин. Досрочно выбыли 48 пациентов (2,17% от общего числа включенных в программу). Закончили в соответствии с протоколом 2169 (97,83%) человек, которые были включены в анализ. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 7,4$ лет, из них 957 (43,17%) пациентов были старше 65 лет.

Основные клиничко-демографические характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее частыми факторами риска АГ были дислипидемия и абдоминальное ожирение (ИМТ

$>30 \text{ кг/м}^2$), которое констатировано у 883 (39,83%) пациентов. Средний показатель ИМТ составил $29,4 \pm 4,4 \text{ кг/м}^2$. Наиболее частые сопутствующие заболевания — подтвержденная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1-2 функционального класса (ФК).

Средняя продолжительность АГ составила $10,2 \pm 7,3$ лет. У 49,31% (n=1093) пациентов к началу наблюдения длительность заболевания составила 10 лет и более. На момент включения уровень АД соответствовал 1 степени повышения у 13,17% (n=292) больных, 2 степени — у 85,12% (n=1887), 3 степени — у 0,45% (n=10). На начало наблюдения в среднем по группе включенных пациентов САД составило $161,7 \pm 10,4$ мм рт.ст., ДАД $90,7 \pm 9,6$ мм рт.ст., ЧСС $73,8 \pm 8,6$ мм рт.ст.

Антигипертензивная терапия до и после включения в программу

Исходно до включения в исследование 67,48% больных получали антигипертензивную терапию. При этом, монотерапию получали 27,7% пациентов, на долю комбинированной терапии пришлось 57,24% случаев. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимал 1101 (49,66%) пациент, блокаторы ангиотензиновых рецепторов — 557 (25,12%), антагонисты кальция — 515 (23,23%), бета-блокаторы — 686 (30,94%), диуретики — 802 (36,18%), агонисты имидазолиновых рецепторов — 54 (2,44%),

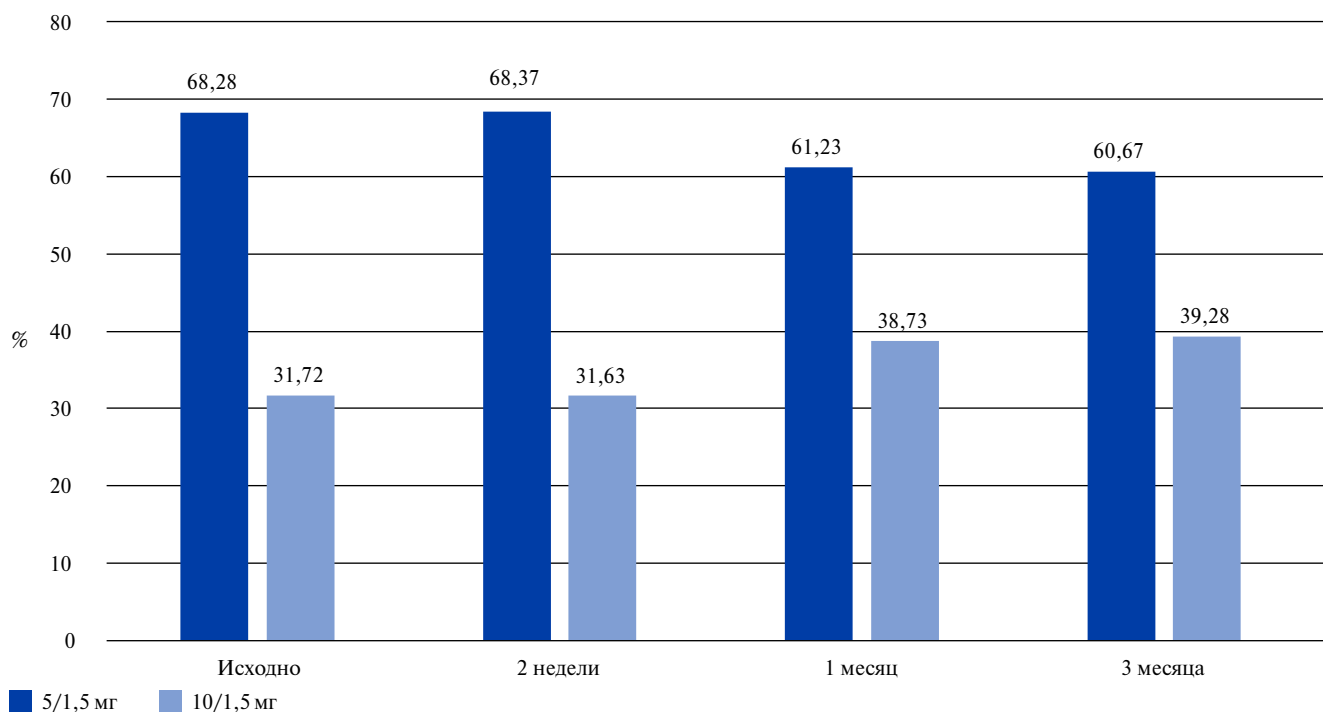


Рис. 2. Частота различных доз фиксированной комбинации Арифам исходно, через 2 недели, 1 и 3 месяца наблюдения.

Таблица 2

Изменение суточной дозы исследуемого препарата в ходе терапии

	2 недели	1 месяц	3 месяца
Доза не менялась	99,72%	91,1%	96,5%
Доза уменьшена	0,18%	0,92%	1,48%
Доза увеличена	0,09%	7,98%	2,03%

фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов принимали 202 (9,11%) пациента. Отмечалось следующее распределение по числу принимаемых антигипертензивных препаратов — 2 препарата принимали 805 (36,31%), 3 препарата — 371 (16,73%), 4 препарата — 86 (3,88%), 5 препаратов — 7 (0,32%) (рис. 1).

Результаты лечения с использованием фиксированной комбинации амлодипина и индапамида (Арифам)

Пациентам была назначена комбинированная лекарственная форма, содержащая фиксированную комбинацию амлодипина и индапамида (препарат Арифам) в дозе 5/1,5 мг 68,52% пациентов, в дозе 10/1,5 мг — 31,48% больных.

Частота назначения различных доз исследуемого препарата исходно и к последнему визиту представлена на рис. 2. На выбор дозы препарата влияло и количество препаратов, принимаемых пациентом до включения в программу. У большинства доза Арифам в ходе исследования оставалась стабильной

(96,5% пациентов). К моменту завершения программы дозу 5/1,5 мг получали 60,67%, дозу 10/1,5 мг — 39,28% пациентов. У небольшого числа пациентов отмечались некоторые изменения дозы: в основном, повышение к заключительному визиту наблюдалось у 2,03% пациентов (табл. 2).

Динамика клинического АД в ходе исследования

Оценка эффективности терапии проводилась у 2169 или 97,83% пациентов, которые прошли полный трехмесячный курс терапии исследуемым препаратом.

В результате примененной тактики лечения удалось добиться выраженного снижения АД у большинства включенных пациентов. Абсолютное снижение САД в течение 3 мес. приема Арифам составило 34,4 мм рт.ст., ДАД — 14,3 мм рт.ст. (рис. 3). Динамика клинического АД и ЧСС по визитам представлена в таблице 3.

Уже со 2-й недели лечения целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) было достигнуто у 34,62% пациентов, через 1 мес. — у 68,83%. К 3-му месяцу лечения 89,81% пациентов достигли целевого уровня АД (рис. 4). Положи-

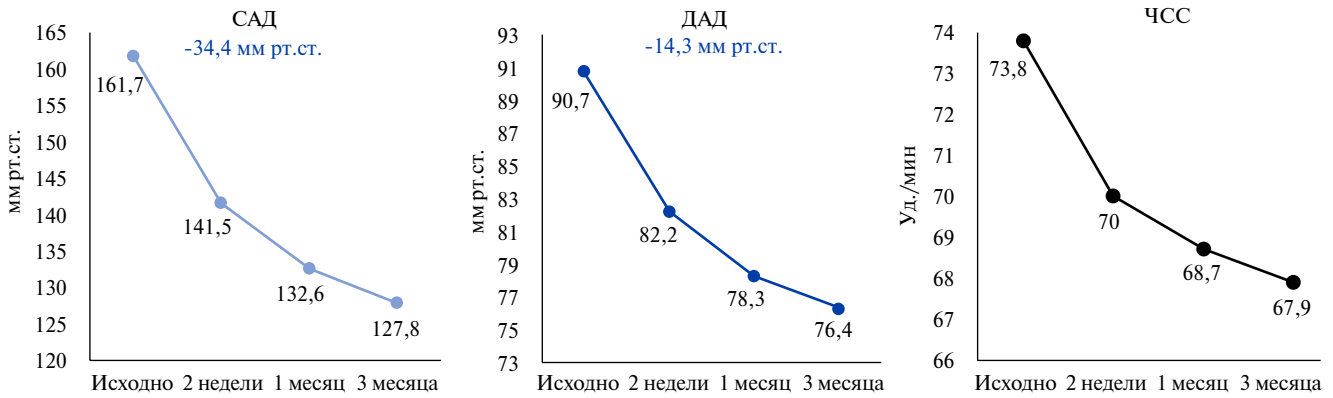


Рис. 3. Динамика АД при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации АРИФАМ.

Таблица 3

Динамика АД и ЧСС на фоне назначения Арифамы (n=2169)*

Показатель	Исходно	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД, мм рт.ст., M±SD	161,7±10,3	141,5±11,8	132,6±10,0	127,3±8,0
ДАД, мм рт.ст., M±SD	90,7±9,7	82,2±8,4	78,3±7,3	76,4±6,5
ЧСС, уд./мин, M±SD	73,8±8,6	70,0±6,5	68,7±6,0	67,9±5,7

Примечание: * — p<0,01 для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

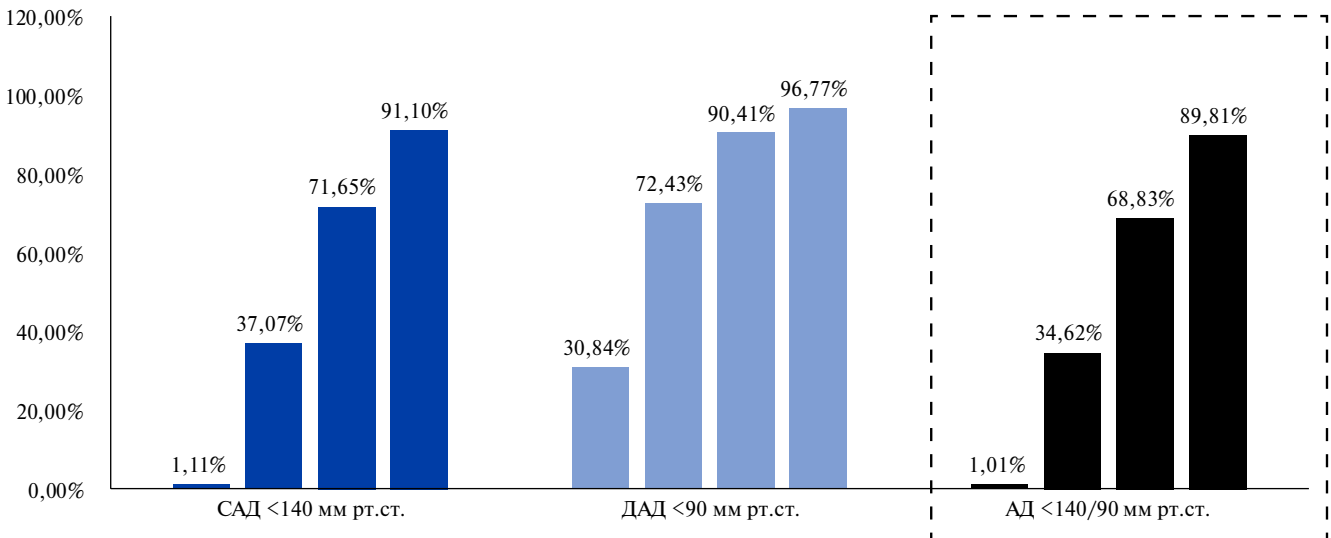


Рис. 4. Частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации Арифам от визита 1 (исходно) к визиту 4 (3 месяца).

тельный ответ на терапию отмечен через 2 нед. у 73,77%, через 1 мес. — у 94,88%, через 3 мес. у 99,08% пациентов.

Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилась с 7,75% исходно до 47,3% через 2 нед., 69,06% через 1 мес., 81,97% через 3 мес.

Динамика амбулаторного АД в ходе исследования

Из 2169 пациентов, завершивших исследование, у 1291 пациентов удалось получить дневники самоконтроля АД, заполненные в соответствии с прото-

колом. В этой группе была проанализирована эффективность Арифамы в отношении амбулаторного АД (табл. 4). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД от визита к визиту. Целевого АД <135/85 мм рт.ст. через 2 нед. достигли 22,08%, через 1 мес. — 56,08%, а через 3 мес. — 79,47% пациентов.

Переносимость и нежелательные явления

Терапия Арифамом хорошо переносилась пациентами. Из 2217 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли 48 (2,17%), из них в связи с нежела-

Таблица 4

Динамика амбулаторного АД на фоне назначения Арифамы (n=1291)

Показатель	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД утр, мм рт.ст., M±SD	141,5±11,2	132,1±9,0*	127,0±7,2**
САД веч, мм рт.ст., M±SD	139,4±11,4	131,2±9,1*	126,8±7,1**
ДАД утр, мм рт.ст., M±SD	81,6±7,5	78,1±6,6*	76,5±6,2**
ДАД веч, мм рт.ст., M±SD	80,6±7,4	77,4±6,6*	76,0±6,0**

Примечание: * — p<0,001 по сравнению с визитом через 2 недели, ** — p<0,001 по сравнению с визитом через 1 мес.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Нежелательные явления при назначении Арифамы

Серьезные нежелательные явления	Исход	n
Нестабильная стенокардия	Пациент выбыл из исследования	1
Плановая операция по удалению катаракты	Пациент продолжил участие	1
Плановая операция по установке кардиостимулятора	Пациент продолжил участие	1
Нежелательное явление		
Отеки голеней	Пациент выбыл из исследования	4
Отеки голеней	Пациент продолжил участие	1
Головокружение	Пациент выбыл из исследования	1
Тахикардия	Пациент выбыл из исследования	1
Тахикардия	Пациент продолжил участие	1
Гипотония	Пациент продолжил участие	2
Сухость во рту, першение в горле	Пациент продолжил участие	1
Кашель	Пациент продолжил участие	1
ОРВИ	Пациент продолжил участие	1

Таблица 6

Влияние Арифамы на основные биохимические показатели

Параметр	Исходно	Через 3 месяца	P
Калий, ммоль/л	4,36±0,53	4,30±0,50	P<0,001*
Натрий, ммоль/л	138,8±7,3	138,0±7,2	P<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,42±0,92	5,22±0,70	P<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	85,0±13,9	83,7±13,2	P<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,68±1,07	5,02±0,83	P<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,22±0,98	2,68±0,78	P<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,46	1,44±0,45	P<0,001*
Триглицериды, ммоль/л	1,76±0,76	1,58±0,62	P<0,001*
Мочевая кислота, ммоль/л	301,9±72,6	290,9±65,3	P<0,001*
АЛТ, Ед./л	25,4±9,4	24,9±8,8	0,003*
АСТ, Ед./л	25,2±8,6	24,8±7,9	0,019*

Примечание: * — значение p при сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

тельными явлениями (НЯ) — 6. Остальные 2169 пациентов (97,83%) завершили программу в соответствии с протоколом.

Основными причинами выбывания были отказ пациента (n=11), отъезд пациента в другой город (n=5), утрата контакта с пациентом (n=4), неявка (n=2), прекращение приема препарата (n=2), “цель, по мнению пациента, уже достигнута” (n=2), несоблюдение режима приема препарата (n=1), пациенту

тяжело посещать лечебное учреждение (n=1). В 14 случаях причина прекращения участия в исследовании указана не была.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 13 пациентов (0,59%). Отмечено 3 (0,14%) серьезных нежелательных явления (СНЯ) — госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (1), для плановых оперативных вмешательств — по поводу катаракты (1), по поводу установки кардиостимулятора (1).

Из несерьезных НЯ были зарегистрированы 5 пациентов ($n=2217$), один из которых продолжил терапию (табл. 5).

Назначение Арифам сопровождалось достоверным улучшением ряда метаболических параметров, электролитного обмена и функции почек (табл. 6).

Обсуждение

Успехи медицины обуславливают неуклонный рост в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста. Основной отличительной чертой АГ у пожилых является значимый вклад в патогенез АГ повышение артериальной ригидности на фоне сосудистого старения, что проявляется повышением ПД и распространенности изолированной систолической АГ. Именно отсутствие достижения целевых значений систолического АД является более сильным прогностическим фактором в отношении ССО.

Европейские рекомендации по АГ, вышедшие в 2018г, во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии [13]. 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).

В 2017г в России зарегистрирована 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. Программа АРБАЛЕТ в условиях реальной клинической практики позволила продемонстрировать высокую эффективность перехода на терапию с применением фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных с АГ старше 55 лет. По своей организации программа АРБАЛЕТ относится к исследованиям реальной клинической практики, т.е. выполнялась врачами, не имеющими специальной подготовки.

Популяция пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ, преимущественно представлена лицами в возрасте от 55 до 69 лет, почти 2/3 — это женщины с преобладанием АГ 2 степени и наличием факторов риска. Характеристика популяции сходна с другими отечественными и зарубежными исследованиями из реальной клинической практики и отражает состав амбулаторных пациентов терапевтического и кардиологического профиля.

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT (Effects of Fixed Combination of Indapamide Sustained-release with Amlodipine on Blood

Pressure in Hypertension) [21]. В него включены 196 пациентов (средний возраст 52 года), исходное среднее АД регистрировалось на уровне 160/98 мм рт.ст., 55% составили не леченные, 45% — находившиеся ранее на монотерапии антагонистами кальциевых каналов и не достигшие целевого АД. За 45-дневный период наблюдения среднее САД и ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом, целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее не леченных, 82% получавших ранее монотерапию. Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено и в ретроспективном анализе исследования NESTOR [20]. У пациентов с АГ преимущественно 1-2-й степени, не достигших целевых уровней АД на фоне монотерапии индапамидом SR ($n=135$, средний возраст 61 год) или эналаприлом ($n=156$, средний возраст 60 лет), к терапии добавлялся амлодипин 5 мг с возможностью титрации до 10 мг. Через 52 нед. САД снизилось на 26 ± 13 мм рт.ст. по сравнению с исходным в группе индапамида SR/амлодипина и на 21 ± 14 мм рт.ст. в группе эналаприла/амлодипина индапамида ($p=0,006$). Различий между группами по частоте развития отеков, динамике метаболических показателей, скорости клубочковой фильтрации получено не было, в группе диуретика ожидаемо несколько чаще отмечалось снижение уровня калия в крови.

В данном исследовании снижение САД составило в среднем 34,4 мм рт.ст., ДАД 14,3 мм рт.ст., а достижение целевого АД к 3-му месяцу отмечено у 89,81% пациентов по данным клинического и 79,47% по данным амбулаторного АД, что соотносится с результатами, полученными в вышеупомянутых исследованиях. Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%.

Одной из целей назначения комбинированной терапии является комплексное воздействие на патофизиологические звенья АГ с максимально возможным нивелированием побочных эффектов. Отмечено, что тактика лечения с применением фиксированных комбинаций позволяет не только быстро достичь целевых уровней АД, но и снизить частоту развития неблагоприятных явлений [22-25]. Комбинация антигипертензивных препаратов позволяет подействовать сразу не несколько механизмов, тем самым уменьшая гетерогенность ответа на лечение. В данном исследовании получены доказательства безопасности применения препарата АРИФАМ — число неблагоприятных реакций было небольшим — 0,59%. При этом эпизод гипотонии был зарегистрирован только у 2 пациентов.

Заключение

Таким образом, терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/индапамид (препарат Арифам) у пациентов с нео-

НОВИНКА

АРИФАМ®

Арифон ретард*

Амлодипин

Первая и единственная фиксированная комбинация



1 таблетка в день

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

МОЩНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ

Январь						Февраль						Март						Апрель						Май						Июнь																									
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс														
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7							
8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28
29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31				
Июль						Август						Сентябрь						Октябрь						Ноябрь						Декабрь																									
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс														
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7							
8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28							
29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31					29	30	31											

Краткая инструкция по применению препарата АРИФАМ®

СОСТАВ*: Арифам 5 мг/1,5 мг: амлодипин 5,000 мг и индалпамид 1,500 мг; Арифам 10 мг/1,5 мг: амлодипин 10,000 мг и индалпамид 1,500 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***: Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индалпамидом. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***: Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой. **Дети и подростки**: Нет данных по безопасности и эффективности. **Пожилые пациенты**: Может назначаться с учетом функции почек. **Нарушения функции печени**: При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени дозу подобрать с осторожностью, начиная с наименьшей дозы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***: Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонамидам, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемию. Период кормления грудью. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу). Детский возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***: Печеночная энцефалопатия. Применение лекарственного препарата следует прекратить. **Фоточувствительность**: Прекратить лечение. **Гипертензивный криз**: Безопасность и эффективность не установлены. **Водно-электролитный баланс**: Содержание ионов натрия в плазме крови: необходимо определить до начала лечения. Содержание ионов калия в плазме крови. Пациенты с высоким риском развития гипотонии: пожилого возраста, ослабленные или получающие соответствующую медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, лица с удлиненным интервалом QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Содержание калия в плазме крови: до исследования функции паращитовидной железы лечение следует прекратить. Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипогликемии. **Сердечная недостаточность**: С осторожностью. **Функция почек**: В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Мочевая кислота. Может увеличиться риск развития приступов подагры. **Функция печени**: Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. Терапию необходимо начать с наиболее низкой дозы. Пациенты пожилого возраста. С учетом функции почек. Вспомогательные вещества. Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ***: Могут возникать различные реакции, связанные со снижением артериального давления. Если у пациентов наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реактивности может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***: Часто: гипотония, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, приливы крови к коже лица, боль в животе, тошнота, макулопаулярная сыпь, отек голени, отек, повышенная утомляемость. **Нечасто**: бессонница, изменение настроения (включая тревогу), депрессия, тремор, изменение вкуса, обморок, снижение чувствительности, парестезии, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, артериальная гипотензия, одышка, ринит, заложенность носа, диспепсия, изменение функции кишечника (в том числе диарея и запор), сухость во рту, запор, пурпура, алопеция, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, кожная сыпь, экзантема, артралгия, миалгия, спазмы мышц, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащение мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, астения, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Редко**: спутанность сознания, вертиго, очень редко: лейкоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, аллергические реакции, гипертония, гипертоническая энцефалопатия, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), асцит, кашель, панкреатит, гастрит, гипертония десен, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, антигипертензивный отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность, почечная недостаточность. **Частота неизвестна**: гипонатриемия с гипонатриемией, миопия, нечеткое зрение, снижение остроты зрения, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови во время лечения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***: Индалпамид – это производное сульфонамида с индольным кольцом, относится к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели липидного обмена. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальцевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА***: Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/АЛ). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **ПРОИЗВЕДНО**: «Лаборатории Сервьей Индастри», Франция, 905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция.

* является собственным торговым наименованием, о составе препарата Арифам см. ИМПП
 ** Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
 АО «Сервьей» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru



Материал подготовлен для специалистов

сложненной неконтролируемой АГ 1-2 степени старше 55 лет обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых цифр АД у 89,81% пациентов на фоне 12-недельной терапии, при хорошем профиле безопасности и метаболической нейтральности.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 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 Russ.) Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Клинические особенности артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. *Кардиология*. 2017;57(8):60-70. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10020
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303:2043. doi:10.12691/ajhr-1-1-2.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, 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):2434-506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
- Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Aseeva OA, et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the Russian scientific and practical program ARGUS). *Therapeutic archive*. 2002;2:47-51. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Асеева О. А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертонии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив*. 2002;2:47-51.
- Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Elsevier. 2015;343 p. ISBN: 978-0-12-801387-8.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;111:1121-7. doi:10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC.
- Falaszchetti E, Mindell J, Knott C, et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383:1912-9. doi:10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment. М.: GEOTAR-Media. 2009. p. 864 (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: Гэотар-Медиа. 2009. 864 с. ISBN 978-5-9704-1026-4.
- Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):1033-37. doi:10.1038/ajh.2010.114.
- Kobalava ZhD, Shavarova EK, Padaryan SS. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. *Arterial hypertension*. 2018;12. In print. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К., Падарьян С. С. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении артериальной гипертонии у лиц старше 55 лет. *Артериальная гипертония*. 2018;12. В печати.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357. doi:10.1093/eurheartj/eh1151.
- ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. *Systemic Hypertension*. 2010;3:5-26. (In Russ.) Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии*. 2010;3:5-26.
- NICE guidelines. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults [CG127]. Published August 2011. Updated 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/Introduction>.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, 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;350:757.
- 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. *JAMA*. 1991;265:3255. doi:10.7326/ACPJC-1991-115-3-065.
- Lindholm LH, Hansson L, Dahlöf B, et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension-2 (STOP-hypertension-2): a progress report. *Blood Press*. 1996 Sep;5(5):300-4. doi:10.3109/08037059609078063.
- Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17:193-9. doi:10.1111/jch.12462.
- Hanon O, Bouilly C, Caillard L, et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens*. 2015;28(8):1064-7. doi:10.1093/ajh/hpu297.
- Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLoS ONE* 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.