

Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА РЕТАРДА

Ключевые слова: артериальная гипертония, пожилые пациенты, антагонисты кальциевых каналов, тиазидоподобные диуретики.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Клинические особенности артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипина/индапамид ретард. Кардиология. 2017;57(8):60–70.

РЕЗЮМЕ

Доля пожилых лиц в популяции неуклонно растет, при этом $\frac{2}{3}$ лиц старше 65 лет страдают артериальной гипертонией (АГ). С возрастом наблюдается существенный рост частоты развития изолированной систолической АГ. Взаимосвязь между повышением пульсового давления, артериальной жесткостью и процессами старения неоднократно подтверждена в популяционных эпидемиологических исследованиях. Накоплены определенные доказательства того, что лечение АГ у пожилых сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Целевые уровни артериального давления (АД) у пожилых лиц с АГ моложе 80 лет, а также старше 80 лет при удовлетворительном физическом и когнитивном статусе с систолического АД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать до 140–150 мм рт. ст. С целью эффективного снижения сердечно-сосудистых осложнений в лечении АГ у пожилых к препаратам первой линии относят низкие дозы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые), их назначение в виде фиксированной комбинации является оптимальным решением при неэффективности монотерапии.

Kobalava Zh. D., Shavarova E. K.

RUDN University, Moscow, Russia

CLINICAL FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE ELDERLY AND SENILE AGE AND THE RATIONALE FOR USING THE COMBINATION OF AMLODIPINE/INDAPAMIDE-RETARD

Keywords: arterial hypertension; elderly; calcium channels antagonists; thiazide-like diuretics.

For citation: Kobalava Zh. D., Shavarova E. K. 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.

SUMMARY

The proportion of elderly in the population is growing. The two-thirds of those over the age of 65 has arterial hypertension (AH). There is a significant increase in the incidence of isolated systolic hypertension with age. The relationship between increased pulse pressure, arterial stiffness and aging processes has been repeatedly confirmed in population epidemiological studies. Some evidence has been found that the treatment of AH in the elderly is accompanied by a reduction in the risk of cardiovascular diseases. Target levels of blood pressure (BP) in elderly people with AH younger than 80 years, as well as over 80 years with a satisfactory physical and cognitive status with systolic BP ≥ 160 mm Hg is recommended to be reduced to 140–150 mm Hg. Low doses of thiazide diuretics and long-acting calcium channels blockers (mainly dihydropyridine) are attributed to first-line drugs in order to effectively reduce cardiovascular complications in the treatment of AH in the elderly. Their prescription as a fixed-dose combination appears to be an optimal solution when monotherapy is fails.

В связи с неуклонным ростом продолжительности жизни населения увеличивается доля лиц пожилого и старческого возраста. Распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди лиц старше 60 лет более чем в 2 раза превышает данный показатель в общей популяции [1], $\frac{2}{3}$ лиц старше 65 лет страдают АГ [2]. По данным ГНИЦПМ МЗ РФ, после 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин наблюдается существенный рост частоты раз-

вития изолированной систолической АГ (ИСАГ) [3, 4]. Показатели распространенности ИСАГ колеблются у мужчин от 5,1% в возрасте 25–34 лет до 23,6% в возрасте 65–74 лет. Аналогичные данные для женщин составляют 2,7 и 20,4% соответственно. 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. [5].

Фенотипические характеристики АГ в пожилом возрасте

По сравнению с лицами молодого возраста у пожилых АГ характеризуется более высокой распространенностью повышения АД, большей частотой назначения антигипертензивной терапии (АГТ) при меньшей частоте достижения целевых уровней АД [6]. В пожилом возрасте преобладающим фенотипом становится ИСАГ, определяемая как повышение САД ≥ 140 мм рт. ст. при ДАД менее 90 мм рт. ст. [7, 8]. 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 [9]. Во Фрамингемском исследовании и в исследовании NHANES продемонстрировано, что САД повышается, в то время как ДАД снижается в возрасте старше 60 лет как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченных пациентов с АГ [10, 11]. 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 [12]. В недавно опубликованном исследовании Health Survey for England подобная тенденция отмечается уже с 55-летнего возраста (рис. 1) [13].

Объяснения этого феномена кроются в понимании процессов гемодинамики: при увеличении периферического сосудистого сопротивления повышаются и САД, и ДАД, а при повышении ригидности аорты и ее ветвей САД увеличивается, ДАД снижается и растет ПД. В развитии ИСАГ определяющую роль играют возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, процессы старения, сопровождающиеся потерей эластичности стенок артерий и отложением в них коллагена, гликозаминогликанов, кальция. Количество эластических волокон в мышечном слое стенок аорты и крупных артерий уменьшается. Повышение жесткости артерий приводит к увеличению скорости распространения ударной пульсовой волны и более раннему ее отражению. Скорость возврата отраженной волны также увеличивается. В результате волна отражения появляется в систолу, а не в диастолу, происходит наложение волны отражения на новую ударную волну. Последствиями раннего появления волны отражения становится повышение центрального САД с увеличением

нагрузки на левый желудочек и снижением ДАД с потенциальным уменьшением коронарного кровотока (рис. 2). Измерение ПД может рассматриваться в качестве суррогатного способа оценки жесткости центральных артерий эластического типа [9]. Повышение ПД более 60 мм рт. ст. у пожилых лиц включено европейскими экспертами по АГ в перечень поражений органов-мишеней [14].

Повышение ригидности артерий на фоне сосудистого старения с возрастом во многом определяет резистентность АГ к проводимой терапии. Помимо увеличения жесткости сосудистой стенки, в повышение ПД у пожилых лиц определенный вклад могут вносить коморбидные состояния, сопровождающиеся повышением сердечного выброса, такие как анемия, тиреотоксикоз, аортальная недостаточность, артериовенозные фистулы, костная болезнь Педжета [15]. К факторам, влияющим на эффективность антигипертензивных препаратов (АГП) в пожилом возрасте, относятся следующие:

- наличие коморбидных состояний;
- изменение секреторной и моторной функций желудка (повышение pH, снижение скорости опорожнения и активной абсорбции);
- снижение активности печеночных ферментов микросомального окисления, приводящее к изменению метаболизма препаратов;
- снижение уровня альбумина в сыворотке крови;
- снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, почечного клиренса;

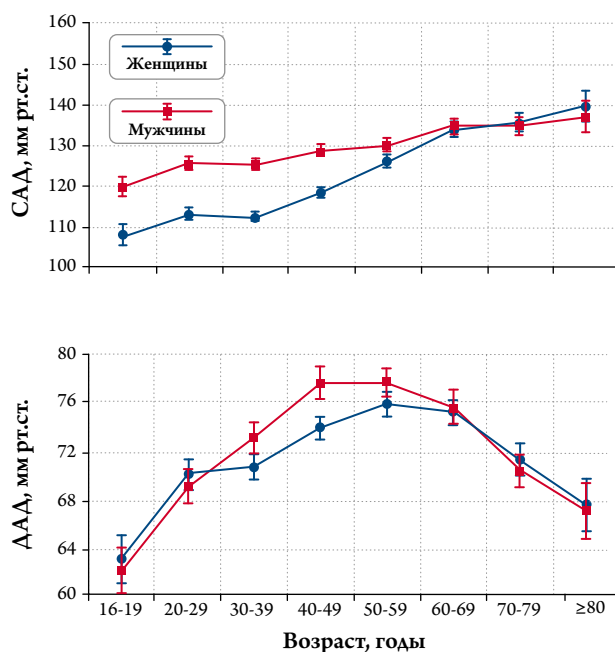


Рис. 1. Среднее САД и ДАД в зависимости от возраста участников в исследовании Health Survey for England [13].

САД – систолическое артериальное давление;
ДАД – диастолическое артериальное давление.

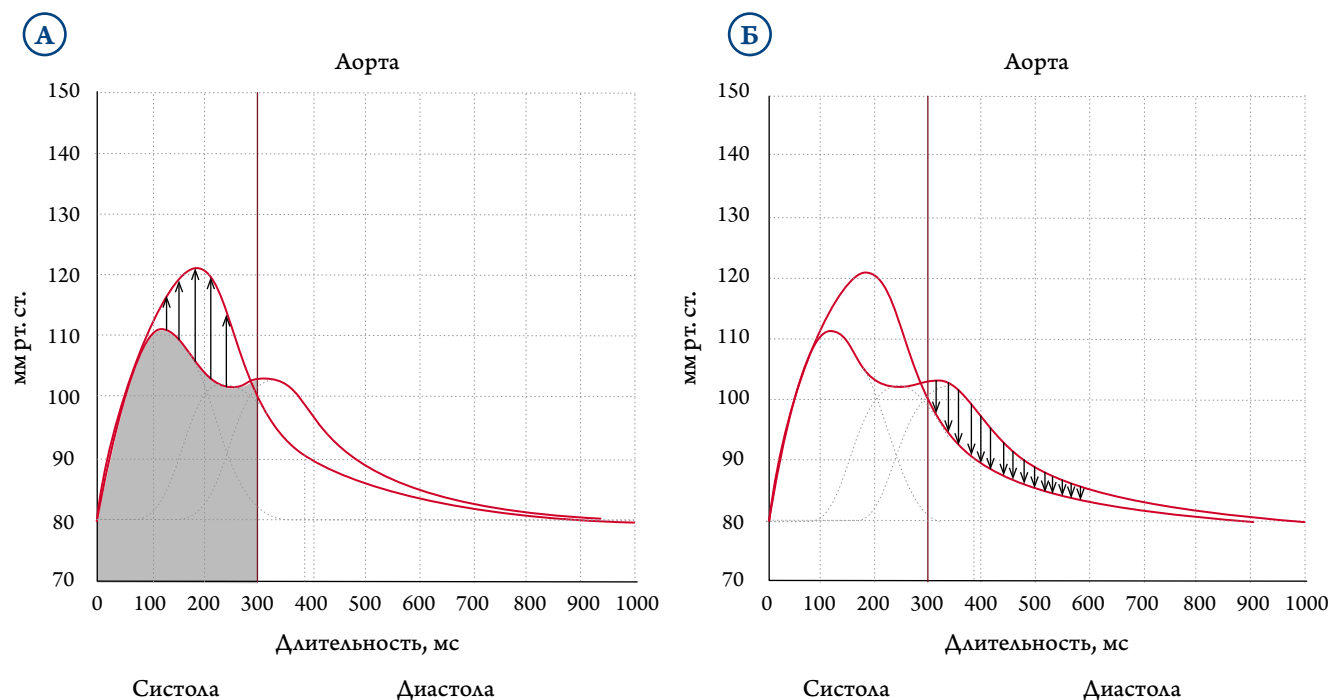


Рис. 2. Последствия раннего появления отраженной волны в аорте.

А – повышение нагрузки на левый желудочек; Б – снижение перфузионного давления в коронарных артериях.

- уменьшение мышечной массы, повышение количества жировой ткани;
- увеличение объема внутрисосудистой и уменьшение объема внесосудистой жидкости;
- снижение активности β_1 -адренорецепторов.

Возраст развития ИСАГ и систолидиастолической АГ отчетливо различается. Возможно, мы имеем дело с различными с патофизиологической точки зрения расстройствами, которые могут развиваться как одновременно, так и независимо друг от друга. Следует отметить, что скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке сосудистой системы прогрессивно увеличивается с каждым десятилетием жизни после 50–60 лет, и это повышение предшествует увеличению ПД и развитию ИСАГ [16, 17]. Причем в 60% случаев ИСАГ развивается у лиц с исходно нормальным АД и лишь в 40% – у лиц с предшествующей систолидиастолической АГ [11]. Какой же вариант АГ является наиболее неблагоприятным? ДАД определяет коронарный риск в возрасте моложе 50 лет, прогностические значения повышения САД и ДАД в возрастном диапазоне 50–59 лет сопоставимы, в возрасте старше 55 лет именно САД и ПД являются основными предикторами ИБС [18]. ИСАГ ассоциирована с 2–4-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), развития гипертрофии левого желудочка, дисфункции почек, инсульта, смерти от ССО [19–21]. Следует отметить, что у пациентов с систолидиастолической АГ риск развития ССО также более тесно коррелирует с уровнем САД, а не ДАД [22].

По результатам эпидемиологических исследований, а также при анализе исходного уровня АД пациентов, включаемых в клинические исследования, выявлена отчетливая закономерность: снижение ДАД сопровождается повышением риска развития осложнений ИБС [23]. При этом подобные тенденции не подтверждаются в проспективных проектах с назначением АГТ. Так, в исследовании SHEP у лиц с АГ (средний возраст 72 года) среднее исходное АД составило 170/77 мм рт. ст., после лечения в группе активного вмешательства – 143/68 мм рт. ст. и в группе плацебо – 155/72 мм рт. ст. [24]. Несмотря на низкий уровень достигнутого ДАД, в группе терапии частота исходов была достоверно ниже, включая коронарные осложнения. Сходные уровни АД были достигнуты в группе лечения в исследовании HYVET у очень пожилых пациентов (143/78 мм рт. ст.), при этом также доказана польза лечебного воздействия [25].

Хотя при лечении пожилых лиц с ИСАГ нижний допустимый порог снижения ДАД четко не определен, в том же исследовании SHEP при снижении ДАД ≤ 60 мм рт. ст. достоверно повышалась частота развития ССО в группе активного лечения [26]. В наблюдательном Роттердамском исследовании риск развития инсульта увеличивался при снижении ДАД ниже 65 мм рт. ст. [27]. В исследовании INVEST у лиц с АГ и ИБС, рандомизированных в группу атенолола или верапамила, риск развития ИМ повышался при уровне ДАД 61–70 мм рт. ст. и увеличивался в 2,5 раза при снижении ДАД ≤ 60 мм рт. ст. [28]. В мета-анализе, включившем 2 исследования ИСАГ, выявлен J-тип кривой смертности

как для САД, так и для ДАД [29]. Однако J-тип кривой смертности наблюдался у леченных пациентов и в группе плацебо и не был специфичен для сердечно-сосудистой смертности. Это позволило авторам предположить, что низкий уровень АД отражал не побочные эффекты АГТ, а степень тяжести состояния пациента по совокупности коморбидных заболеваний.

Таким образом, хотя побочные реакции, связанные только с избыточным снижением АД на фоне АГТ, редки при лечении ИСАГ, снижение ДАД ниже уровня, позволяющего поддерживать оптимальную перфузию жизненно важных органов, может привести к развитию ССО. У лиц с ИСАГ допустимым снижением уровня ДАД можно считать 60–65 мм рт. ст. при наличии ИБС, в том случае если при более высоких уровнях ДАД симптомы гипоперфузии отсутствуют.

Патофизиологические характеристики АГ в пожилом и старческом возрасте

Анализ активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не входит в повседневный алгоритм обследования пациента с АГ; между тем, научные изыскания в этой сфере, начатые в 1973 г. J. H. Laragh, позволили определить 3 возможных гуморальных профиля АГ: лишь у 60% отмечается нормальный уровень ренина, в 15% случаев АГ сопровождается повышением уровня ренина, а у 25% отмечается его снижение [30, 31]. Высокореениновая АГ чаще встречается у лиц моложе 55 лет, низкорениновый вариант характерен для пациентов старше 55 лет и представителей негроидной расы. С возрастом РААС становится менее чувствительной к различным воздействиям: к старости количество нефронов уменьшается в 2 раза, видимо, наряду с уменьшением клеток юкстагломерулярной системы, вырабатывающей ренин в афферентных артериолах [32]. При АГ количество юкстагломерулярных клеток снижается в еще большей степени. Содержание в плазме ренина, ангиотензина II, альдостерона также уменьшается с возрастом, хотя связь отклонения этих параметров с изменением АД не установлена. Секретция ренина у пожилых снижается в ответ на усиленное выделение натрия, в том числе при введении мочегонных средств и катехоламинов, что объясняется связанным с возрастом истончением коркового вещества почек, уменьшением их массы и снижением чувствительности к циркулирующим катехоламинам. Количество и плотность β -адренорецепторов не изменяются, однако их чувствительность с возрастом снижается. Уменьшение количества нефронов приводит к нарушению фильтрации и задержке натрия с последующим повышением АД и развитием гломерулярной гипертензии, что ведет к прогрессирующему гломерулосклерозу. Низкий уро-

вень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать тенденцию к задержке натрия с последующей гиперволемией и подавлением секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом.

С возрастом увеличивается солечувствительность – феномен различного влияния солевой нагрузки на АД. Общепринятых критериев этого состояния не существует. Возможным является использование следующего критерия: если увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевого на высокосолевого диету составляет более 10%, пациент расценивается как солечувствительный. Система РААС регулирует АД в зависимости от потребления натрия. В физиологических условиях потребление натрия практически равно его экскреции, при резком его увеличении возрастает экскреция натрия с мочой. При патологии нарушается связь между количеством внеклеточной жидкости и экскрецией натрия почками. В этих условиях значительное употребление поваренной соли способно вызвать объемзависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Возросший объем циркулирующей крови усиливает реактивность гладких мышц сосудов на действие вазоконстрикторных гормонов. Возможно, солечувствительность служит предиктором развития АГ у лиц старшего возраста.

Данные патофизиологические особенности АГ приближают нас к пониманию различий в ответе на АГТ, наблюдаемых в разных возрастных, расовых группах. Преобладание натрий-объемзависимой низкорениновой формы АГ у пожилых лиц объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у пациентов этой категории [33–35]. Это связано с тем, что все АГП понижают АД посредством снижения концентрации натрия в организме (анти-«объем» – препараты) или через блокирование сосудосуживающего действия РААС (анти-«ренин» – препараты) [30]. К анти-«объем» – препаратам относят диуретики, блокаторы альдостероновых рецепторов, α -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов [36–39], в то время как к анти-«ренин» – препаратам – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина, а также β -адреноблокаторы и препараты центрального действия. Такая классификация АГП позволяет не только сделать правильный выбор стартовой АГТ, но и скорректировать ее в процессе лечения. Дискуссии на тему, требуется ли включение оценки уровня ренина в алгоритм принятия решения при выборе АГП, не завершены до сих пор, необходимы дальнейшие исследования в этой сфере. Тем не менее пожилой возраст, повышение ПД и низкая эффективность принимаемых ингибиторов РААС могут служить маркерами низкоренинового варианта АГ.

Клинические особенности

антигипертензивной стратегии у пожилых лиц

Накоплены доказательства того, что лечение АГ у пожилых лиц сопровождается снижением риска развития ССЗ (табл.1) [40–42]. Инсульт является самым пагубным осложнением гипертонической болезни у пациентов старше 55 лет [43]. В пожилом возрасте инсульты развиваются значительно чаще прочих сосудистых осложнений. Так, относительный риск развития инсульта по сравнению с ИМ составляет 0,60 у мужчин в возрасте <55 лет и 2,01 у мужчин >75 лет; у женщин этот показатель увеличивается с 0,88 в возрасте <65 лет до 2,32 после 65 лет. В исследовании SHEP риск развития инсульта в группе АГТ был в 4–5 раз ниже, чем в группе плацебо, причем даже в подгруппе старше 80 лет [24]. Мета-анализ 8 исследований, включая SHEP, Syst-Eur and MRC, показал, что в среднем необходимо лечить 26 пациентов в течение 5 лет, чтобы предотвратить одно ССО. При анализе возрастных различий отмечено, что этот показатель ниже у лиц старше 70 лет (19 пациентов) по сравнению с теми, кто моложе 70 лет (39 пациентов) [44].

Специально спланированным исследованием для ответа на вопрос, показана ли очень пожилым людям АГТ, стал проект HUYET (n=3845, средний возраст обследованных 84 года, исходный уровень АД 173/91 мм рт.ст., целевой уровень АД 150/80 мм рт.ст.) [25]. Различия по снижению САД/ДАД в группе активного лечения АГ на основе тиазидоподобного диуретика индапамида ретард по сравнению с плацебо составили 15/6 мм рт.ст., что было ассоциировано с достоверным снижением риска развития фатального инсульта (6,5% против 10,7%). Смертность от всех причин уменьшилась с 59,6 на 1000 пациенто-лет в группе плацебо до 47,2 на 1000 пациенто-лет в группе активного лечения. Таким образом, лечение индапамидом ретард в виде монотерапии или в сочетании с периндоприлом приводит к снижению риска смерти от инсульта на 39% и от ССЗ на 23%.

Лечение АГ должно включать и немедикаментозные мероприятия. Ограничение употребления поваренной

соли, снижение массы тела при ожирении дают положительный эффект, в том числе у пожилых, что было убедительно продемонстрировано в исследовании TONE [46]. Эффективность снижения АД на фоне низкосолевого диеты объясняется повышением антигипертензивной эффективности ограничения поваренной соли с возрастом [47].

Целевой уровень АД несколько отличается у пожилых по сравнению с общей популяцией. Это связано с тем, что доказательства в отношении улучшения прогноза у данной категории лиц имеются только для пациентов с исходным уровнем САД 160 мм рт.ст. или выше при его снижении до 150 мм рт.ст. [48]. Действующие Европейские рекомендации по лечению АГ, опубликованные в 2013 г., допускают возможность рассмотрения в качестве цели лечения уровень АД 140 мм рт.ст. у лиц моложе 80 лет при хорошей переносимости АГТ (см. далее) [14].

Рекомендации Европейского общества кардиологов по целевым уровням АД у пожилых лиц:

1. У пожилых лиц моложе 80 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать АД до 140–150 мм рт.ст. (класс доказательности IA).
2. У соматически сохранных больных моложе 80 лет САД может быть снижено до менее 140 мм рт.ст., у пожилых больных со старческой астенией целевой уровень АД подбирается индивидуально (класс IIbC).
3. У лиц старше 80 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать АД до 140–150 мм рт.ст. при удовлетворительном физическом и когнитивном статусе (класс IB).
4. Рекомендуемый целевой уровень ДАД менее 90 мм рт.ст., исключение – менее 85 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета. Уровень ДАД 80–85 мм рт.ст. является безопасным и хорошо переносимым (класс IA).

Подтверждение подобной тактики получено в недавно опубликованном рандомизированном исследовании SPRINT (n=9361, ≥ 50 лет, пациенты с АГ с повышенным риском развития ССО), в котором сравнивались интенсивный и стандартный режим терапии с достижением целевого систолического АД <120 мм рт.ст. и <140 мм рт.ст. соответственно. Исследование было прекращено досрочно (медиана длительности наблюдения 3,3 года) в связи с отчетливыми преимуществами интенсивного подхода – относительный риск смерти от всех причин оказался ниже на 27% (p=0,003). При анализе возрастных различий выявлено, что наиболее выраженное снижение относительного риска развития ССО наблюдалось у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (рис.3) [49]. В группе интенсивной терапии был несколько выше риск побочных эффектов.

Помимо особого подхода к выбору целевого уровня АД существует целый ряд особенностей лечения

Таблица 1. Эффективность АГТ у пожилых лиц [45]

Показатель	Исследование			STOP
	HUYET	SHEP	Syst-Eur	
Среднее снижение САД/ДАД, мм рт.ст.	-29/-13	-27/-9	-23/-7	-29/-17
Процент снижения риска развития				
Инсульта	-30	-32	-42	-47
ИБС	-23*	-27	-30	-13
СН	-64	-55	-29	-51

АГТ – антигипертензивная терапия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность. * – процент снижения сердечно-сосудистой смертности.

АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{3,5}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{3,4}



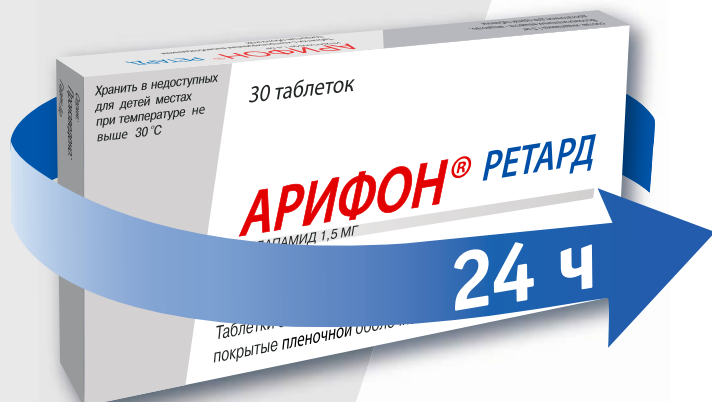
УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ⁶



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ⁷



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁸



УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав*: Арифон Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению*:** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы*:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет не рекомендуются. **Противопоказания*:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфониамидов или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокальциемия. **Особые указания*:** Нарушения функции печени: При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фоточувствительность: В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Водно-электролитный баланс:** Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови:** Необходимо избегать риска развития гипокальциемии, у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание кальция в плазме крови:** Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет:** следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортсмены:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** **Нежелательное сочетание лекарственных веществ:** препараты лития. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания:** Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сульприд-трипират), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофатрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин

(в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокальциемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания:** калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклосторин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность*:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью*:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты*:** Часто: макулопапулезная сыпь; Нечасто: рвота, геморрагический васкулит; Редко: астения, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушения функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия; Неуточненной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия, в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокальциемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка*:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства*:** Индапамид относится к производным сульфониамидов с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска*:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jaillon P, Asmar R. and the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2): S234. 2. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19: 113–121. 3. Gaciong Z., Symonides B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11: 2579–2597. 4. Gosse P., Sheridan D. J., Zannad F., et al. J Hypertens. 2000; 18: 1465–1475. 5. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E., et al. N Engl J Med. 2008; 358: 1887–1898. 6. Marre M., Garcia J., Kokot F., et al. J Hypertens. 2004; 22: 1613–1622. EDIPSO 11 FL1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 7. Ambrosioni E., Safar M., Degautec J-P., et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677–1684. 8. Недорога С. В., Сердце, 2007, Том 6 № 3. 9. Akram J., Sheikh U. E., Mahmood M., Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23: 2929–2936.

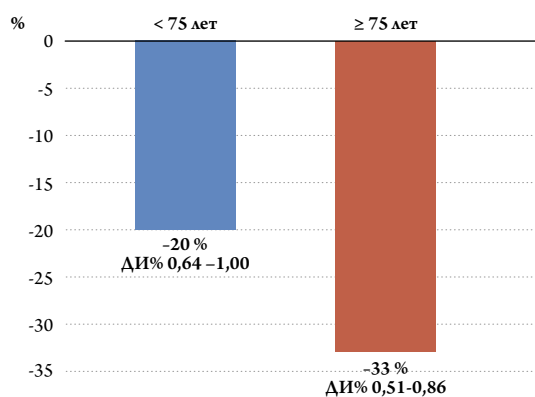


Рис. 3. Различия в снижении относительного риска развития ССО в зависимости от возраста в исследовании SPRINT.

ССО – сердечно-сосудистые осложнения;
ДИ – доверительный интервал.

АГ в пожилом возрасте. У некоторых пациентов стартовая АГТ может осуществляться меньшими дозами для уменьшения риска побочных эффектов [20]. У пожилых пациентов может нарушаться церебральная ауторегуляция АД и снижаться активность барорецепторов, поэтому в отсутствие гипертонического криза АД должно снижаться постепенно в течение нескольких недель или месяцев, а не часов или дней, для минимизации риска развития ишемических осложнений, особенно у пациентов с ортостатическими реакциями. Ортостатическая гипотония определяется как снижение САД ≥ 20 мм рт. ст., ДАД ≥ 10 мм рт. ст. через 3 мин после перехода из положения сидя в положение стоя и встречается у 20% пожилых с ИСАГ [50]. Лица, у которых обнаруживается подобная реакция, гораздо чаще теряют равновесие, что приводит к падениям [51]. В первые 2 мес после начала АГТ повышается риск перелома бедренной кости у лиц с АГ пожилого возраста [52]. Таким образом, всем пациентам старшего возраста до начала АГТ и в процессе ее необходимо контролировать АД сидя, а затем через 1 и 3 мин стоя для выявления ортостатической гипотонии [20].

Особая осторожность требуется в подборе стартовых доз и темпа титрации у очень пожилых пациентов. В наблюдательных исследованиях отмечено, что у очень пожилых пациентов, которые не могут пройти расстояние 6 м за 8 с (так называемые «хрупкие пациенты»), более высокое АД ассоциировалось с меньшим риском смерти [53, 54]. Тем не менее в исследовании SPRINT приняла участие большая когорта лиц старше 75 лет как с сохранным когнитивным и двигательным статусом, так и со сниженными интеллектуальными и/или двигательными возможностями. Как у сохранных, так и у немощных пациентов достигнута очевидная польза контроля АГ.

Таким образом, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что снижение риска неблагоприятных исходов отмечается у пожилых лиц как с систолической АГ, так и с ИСАГ [25, 55].

Обоснование комбинированного лечения пожилых лиц с АГ тиазидными/тиазидоподобными диуретиками и дигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов

С целью эффективного снижения частоты развития 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) [14, 56]. Подобную стратегию выбрали в качестве оптимальной и российские эксперты в национальных рекомендациях по лечению АГ [21]. 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 [57].

Степень снижения АД остается основной детерминантой уменьшения сосудистых рисков как у молодых, так и у пожилых пациентов [58, 59]. Диуретики доказали свою максимальную эффективность среди прочих классов препаратов для снижения АД в режиме монотерапии [60]. Наблюдаемые различия в исходах при применении того или иного препарата связаны, как правило, с большим антигипертензивным потенциалом лекарственного средства (например, тиазидный диуретик по сравнению с амлодипином и лизиноприлом в исследовании ALLHAT).

Длительно действующие антагонисты кальциевых каналов многократно продемонстрировали эффективность и безопасность применения у пожилых пациентов с АГ, особенно ИСАГ, в частности, в исследованиях ALLHAT [61], Syst-Eur [62], STOP Hypertension-2 [63], Syst-China [64], ACCOMPLISH [65]. По результатам опубликованного в 2007 г. мета-анализа (80 исследований, 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.), они занимают второе место по антигипертензивной активности после тиазидных диуретиков у пациентов с АГ [38, 66] (рис. 4).

Антагонисты кальциевых каналов, помимо мощного антигипертензивного эффекта, обладают выраженным протективным потенциалом в снижении риска развития инсультов, сопоставимым с таковым у диуретиков и ингибиторов АПФ, а по данным мета-анализа, опубликованного в 2015 г., превосходящим прочие классы АГП по данному показателю на 17% [67, 68].

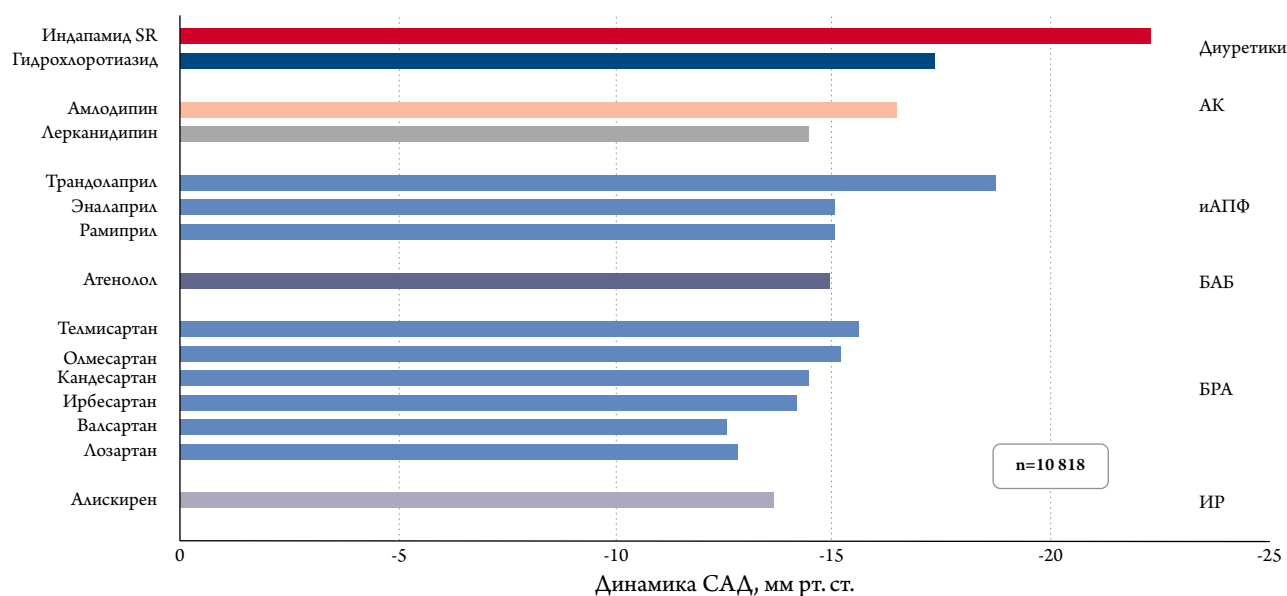


Рис. 4. Сравнительная эффективность различных АГП.

ИР – ингибиторы ренина; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II;

БАБ – β -адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АК – антагонисты кальциевых каналов.

В отсутствие эффекта монотерапии комбинация тиазидного диуретика и длительно действующего антагониста кальция является рациональной альтернативой. В исследовании FEVER у лиц с АГ 1–2-й степени ($n=9\,800$, возраст 50–79 лет) при сравнении низкодозовой комбинированной терапии тиазидным диуретиком и дигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов с монотерапией малыми дозами гидрохлоротиазида различия в снижении САД/ДАД составили 4,2/2,1 мм рт. ст. При этом в группе комбинированной терапии частота развития фатального и нефатального инсультов снижалась на 27% ($p=0,001$). Уменьшение частоты развития вторичных конечных точек также было более значительным в группе комбинированной терапии: на 27% снизилась частота развития всех ССО ($p<0,001$), на 31% – общая смертность ($p=0,006$), на 33% – сердечно-сосудистая смертность ($p=0,019$), на 32% – риск развития коронарных осложнений ($p=0,024$) при хорошей переносимости обоих режимов терапии [69]. Мета-анализ исследований ELSA, VALUE, FEVER и COPE ($n=30\,791$) подтвердил, что сочетанное применение антагониста кальциевых каналов и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией для уменьшения риска развития инсульта и ИМ, снижая эти показатели соответственно на 27 и 17% по сравнению с другими комбинациями, и сравнимо с прочими по влиянию на снижение общей смертности (рис. 5) [70].

Предполагается, что протективный эффект АГТ зависит не только от достигнутой величины снижения АД, но и от того, насколько стабилен контроль АД в течение длительного времени. В исследованиях ASCOT, MRC-elderly частота развития тяжелых ССО (ИМ, инсульт, смерть

от ССЗ) была выше у пациентов с высокой вариабельностью АД. В исследовании X-CELLENT монотерапия индапамидом ретард и амлодипином сопровождалась достоверным снижением вариабельности АД в течение 24 ч по данным суточного мониторингирования АД по сравнению с кандесартаном и плацебо [71].

Таким образом, антагонисты кальциевых каналов и тиазидные диуретики остаются препаратами первой линии в лечении пожилых больных АГ, что во многом объясняется превалированием натрий-объем-зависимого механизма повышения АД у лиц этой категории. При назначении комбинированной терапии предпочтение часто отдается фиксированным комбинациям, что является одним из лучших способов повышения приверженности лечению. Появление фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина значительно упростило режим дозирования АГТ у пациентов пожилого возраста с АГ. Эти препараты обладают максимальной антигипертензивной эффективностью среди имеющихся на рынке средств, доказана их способность достоверно улучшать исходы, они обладают эффективным фармакокинетическим профилем. Как индапамид ретард (арифон ретард, оригинальный препарат, Лаборатории «Сервье», Франция), так и амлодипин демонстрируют высокую конечную эффективность по сравнению с максимальной (степень снижения АД через 24 ч по сравнению с эффектом на пике действия лекарственного средства). Данный показатель составляет 89% для индапамида ретард и 83% – для амлодипина, что является дополнительным преимуществом у пожилых пациентов с когнитивным дефицитом и варьирующим временем приема препарата.

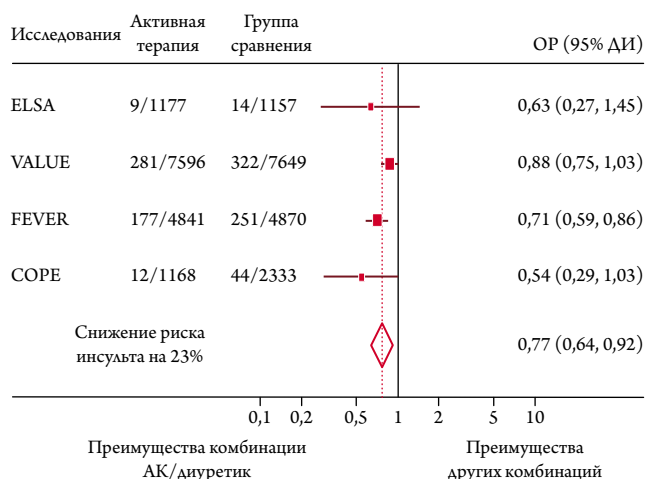


Рис. 5. Относительный риск развития инсульта на фоне терапии антагонист кальциевых каналов/тиазидоподобный диуретик по сравнению с другими комбинациями.

Арифам – первая фиксированная комбинация двух препаратов, содержащая индапамид в ретардированной форме и амлодипин, зарегистрированная в России.

Эффективность фиксированной комбинации индапамид ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT [72]. В него включены 196 пациентов (средний возраст 52 года), исходное среднее АД регистрировалось на уровне 160/98 мм рт.ст., 55% составили нелеченные, 45% – находившиеся ранее на монотерапии антагонистами кальциевых каналов и не достигшие целевого АД. За 45-дневный период наблюдения среднее САД/ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее нелеченных, 82% получавших ранее монотерапию. Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено и в ретроспективном анализе исследования NESTOR [73]. 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.

Таким образом, двухкомпонентная терапия может быть назначена в эффективном и хорошо переносимом режиме фиксированной комбинации, позволяющем достичь целевого АД у большинства пациентов с АГ.

Заключение

Распространенность артериальной гипертонии у пожилых лиц составляет 60–80%. Изолированная систолическая артериальная гипертония является фенотипом артериальной гипертонии, преобладающим среди пожилых. Пожилым больным, как и людям молодого и среднего возраста, следует рекомендовать немедикаментозные меры по контролю артериального давления, включая ограничение употребления поваренной соли и снижение массы тела при наличии ожирения. Снижение артериального давления должно осуществляться постепенно, с учетом повышенного риска ортостатических реакций в этом возрасте. В связи с высокой антигипертензивной эффективностью и потенциалом в отношении снижения риска развития инсульта, инфаркта миокарда, общей смертности в качестве монотерапии предпочтительны тиазидные/тиазидоподобные диуретики в низких дозах, длительно действующие антагонисты кальциевых каналов, в связи с их максимальной эффективностью в этой популяции. При необходимости усиления терапии оптимальной является их комбинация в отсутствие специальных показаний к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/сартанов или β -адреноблокаторов.

Сведения об авторах:

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

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики

Кобалава Ж. Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Шаварова Е. К. – к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: zkobalava@mail.ru

Information about the author:

RUDN University, Moscow, Russia

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, professor.

E-mail: zkobalava@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yoon S.S., Fryar C.D., Carroll M.D. Hypertension Prevalence and Control among Adults: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief no. 220. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. *Circulation* 2015;131: e29–e322.
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. et al. The role of systolic and diastolic blood pressure for predicting mortality from cardiovascular diseases. *Cardiovascular therapy and prevention* 2002;1:10–15. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 1:10–15).
4. Vishnevskiy A., Andeev E., Timonin C. et al. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. *Demographic Review* 2016;3 (1):6–34. Russian (Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. *Демографическое обозрение* 2016; 3 (1): 6–34).
5. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
6. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010;303:2043.
7. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. 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.
8. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Aseeva O.A. et al. Clinico-demographic 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. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Асеева О.А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертензии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив* 2002;2:47–51).
9. Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. *Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection*. Elsevier, 2015, 343 p. English.
10. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571.
11. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;111:1121–7.
12. Franklin S.S., Gustin W.4th, Wong N.D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–15.
13. Falaschetti E., Mindell J., Knott C. et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011 *Lancet* 2014;383:1912–1919.
14. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013;34:2159–2219.
15. Chobanian A.V. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789.
16. Mitchell G.F., Wang N., Palmisano J.N. et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122:1379–86.
17. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012;308:875–81.
18. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245.
19. Izzo J.L. Jr, Levy D., Black H.R. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000;35:1021.
20. Young J.H., Klag M.J., Muntner P. et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776.
21. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Moscow, 2010. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010).
22. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56.
23. Protogerou A.D., Safar M.E., Iaria P. et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007; 50:172.
24. 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.
25. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
26. Somes G.W., Pahor M., Shorr R.I. et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004.
27. Vokó Z., Bots M. L., Hofman A. et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1181.
28. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884.
29. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S. et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438.
30. Mulatero P., Verhovez A., Morello F., Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:324–34.
31. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:733–742.
32. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment. Moscow: Geotar-Media. 2009. – 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: Гэотар-Медиа. 2009. – 864 с.).
33. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E. et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens* 2010;23 (9):1033–37.
34. Furberg C.D. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am J Hypertens* 2010;23 (9):929–930.
35. Brown M.J. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *Am J Hypertens* 2010; 2:926–928.
36. Krusel L.R., Jespersen L. T., Christensen C.K. et al. Acute natriuresis induced by inhibition of proximal tubular reabsorption of sodium and water in hypertensives following acute calcium entry blockade with nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 (Suppl 10):162–163.
37. Yokoyama S., Kaburagi T. Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:67–71.
38. Laragh J.H., Sealey J.E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin – angiotensin (R) vasoconstriction to long- term blood pressure. *Am J Hypertens* 2011;24: 1164–1180.

39. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to betablocker and thiazide diuretics as monotherapy and add-on for hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23 (9):1014–22.
40. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
41. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
42. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: asystematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–745.
43. Gentil A., Bejot Y., Lorgis L. et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1006–1010.
44. Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A. et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839.
45. Appel L.J., Espeland M.A., Easter L. et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001;161:685.
46. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865.
47. Burney B., Bakris G. Hypertension and its management in the elderly. *Semin Nephrol* 2009;29:604.
48. Chaudhry S.I., Krumholz H.M., Foody J.M. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004;292:1074.
49. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103 – 2116.
50. Vanhanen H., Thijs L., Birkenhäger W. et al. Associations of orthostatic blood pressure fall in older patients with isolated systolic hypertension. Syst-Eur Investigators. *J Hypertens* 1996;14:943.
51. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S. et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:588.
52. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012; 172:1739.
53. Benetos A., Labat C., Rossignol P. et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015;175:989.
54. Odden M.C., Peralta C.A., Haan M.N. et al. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172:1162.
55. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al., SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–86.
56. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507.
57. 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>.
58. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121.
59. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
60. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women Baseline Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36:780–789.
61. 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; 288:2981.
62. Staessen J.A., 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.
63. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751.
64. Liu L., Wang J.G., Gong L. et al. 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;16:1823.
65. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417.
66. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P. et al. Updated meta-analytical approach to efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Invest* 2007;27:735–753.
67. Chen G.J., Yang M.S. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8 (3):e57854.
68. Mukete B.N., Cassidy M., Ferdinand K.C. et al. Long-term anti-hypertensive therapy and stroke prevention. A Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15 (4):243–257.
69. Liu L., Zhang Y. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2005;23 (12):2157–72.
70. Rimoldi S.F., Messerli F.H., Chavez P. et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens* 2015;17:193–199.
71. Mancia G., Facchetti R., Parati G. et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis, and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012;126:569–578.
72. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. 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.
73. 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.

Поступила 15.05.17 (Received 15.05.17)