

Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии: возможности антагонистов кальция и диуретиков

А.И. Кочетков¹, О.Д. Остроумова²

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

На сегодняшний день общепризнанным и доказанным фактом является важная клинико-прогностическая значимость поражения органов, обусловленного артериальной гипертензией (АГ), а также необходимость коррекции этих структурно-функциональных нарушений с помощью антигипертензивных препаратов. В обновленных Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ вновь обращается особое внимание на высокую распространенность данного заболевания. Кроме того, в этих документах подчеркивается приоритетность комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя помимо блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы антагонисты кальция и диуретики как терапии 1-й линии, показанной к назначению большинству пациентов с АГ. В фокусе рекомендаций также находится важность поражения органов-мишеней в качестве фактора, обуславливающего существенное увеличение бремени сердечно-сосудистого риска для пациента и играющего одну из основополагающих прогностических ролей в развитии фатальных и нефатальных осложнений. В этой связи целесообразно указать на мощные органопротективные свойства тиазидоподобного диуретика индапамида и дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина и их уникальные фармакологические свойства, выгодно выделяющие каждый из данных антигипертензивных препаратов внутри своего класса и позволяющие обеспечить защиту всех органов-мишеней АГ. Результаты рандомизированных клинических исследований не только свидетельствуют о способности индапамида и нитрендипина предотвращать развитие поражения органов-мишеней, но и демонстрируют их высокий потенциал в регрессе таких нарушений, вызванных АГ, что в свою очередь позволяет говорить о снижении сердечно-сосудистого риска и улучшении прогноза для пациента на фоне применения данных препаратов и расширяет возможности практикующих врачей в органопротекции при антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рекомендации, поражение органов, обусловленное гипертензией, сердечно-сосудистый риск, индапамид, нитрендипин.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии: возможности антагонистов кальция и диуретиков. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417

Review

The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics

Alekssei I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova²

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

It is well-known and proven that hypertension-mediated organ damage is about high clinical importance and prognostic significance as well as these end-organ structural and functional impairment are required to be reversed or delayed by antihypertensive treatment. Updated European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension once again pay attention to the high prevalence of this disease. These documents also emphasize the priority of combination antihypertensive treatment, which includes, in addition to renin-angiotensin-aldosterone system blockers, calcium channel antagonists and diuretics, as a first-line therapy, indicated for the most patients with hypertension. The recommendations also highlight importance of target-organ damage as a factor contributing to an extremely increase in burden of cardiovascular risk for the patient and playing one of the fundamental prognostic roles in the development of fatal and non-fatal cardiovascular events. In this regard, it is reasonable to stress the powerful target-organ protective potential of the thiazide-like diuretic indapamide and the calcium channel blocker nitrendipine and their unique pharmacological properties, which favorably distinguish each of these antihypertensive drugs within their class and are provided the protection of all hypertension end-organs. The data from randomized clinical trials indicate not only the ability of indapamide and nitrendipine to prevent the development of target-organ damage, but also demonstrate their high potential in reversing such impairment caused by hypertension, which in turn suggests a reduction in cardiovascular risk and improved prognosis for patient during using of these drugs and expands the capabilities of physicians in target-organ protection with antihypertensive treatment.

Key words: arterial hypertension, guidelines, hypertension-mediated organ damage, cardiovascular risk, indapamide, nitrendipine.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важнейший модифицируемый фактор, ассоциированный с повышенным риском неблагоприятных сердеч-

но-сосудистых событий и вносящий наиболее существенный вклад в показатели общей заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Повышенное артериальное давление

(АД) является главной причиной преждевременных смертей, которые насчитывают в глобальных масштабах почти 10 млн летальных исходов ежегодно и более 200 млн лет жизни с поправкой на инвалидность [1]. К сожалению, несмотря на достижения в методах диагностики АГ и принципах антигипертензивной терапии (АГТ), за последние 30 лет количество лет жизни с поправкой на инвалидность, связанных с АГ, возросло на 40% [1]. Общая распространенность АГ в мире составляет 30–45%, а число пациентов с данным заболеванием на земном шаре насчитывает около 1,13 млрд людей, т.е. приблизительно каждый 4-й взрослый человек имеет повышенное АД [1]. И, по прогнозам, эти цифры в будущем продолжат увеличиваться, и к 2025 г. число больных АГ возрастет на 15–20%, достигнув примерно 1,5 млрд.

Важность контроля АД и выбора оптимальных стратегий АГТ обусловлена широким спектром фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), возникающих на фоне АГ. Так, уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. вносит наиболее существенный вклад в структуру общемировых показателей бремени смертности и нетрудоспособности, тем или иным образом ассоциируясь с ними в 70% случаев [1]. В дополнение к этому ежегодно именно с повышенным САД связано подавляющее большинство летальных исходов на фоне ишемической болезни сердца – ИБС (4,9 млн случаев), геморрагического и ишемического инсульта (2,0 и 1,5 млн соответственно) [1]. Уровень АД, измеренного как на приеме у врача, так и в амбулаторных условиях, независимо от иных факторов взаимосвязан с риском инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти, хронической сердечной недостаточности (ХСН), заболеваний периферических артерий и поражения почек [1]. Накапливается все большее количество доказательств роли АГ как предиктора развития фибрилляции предсердий, а также когнитивных нарушений и деменции [1].

В 2018 г. были опубликованы новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, а в 2019 г. вышел в свет обновленный пересмотр Российских клинических рекомендаций по АГ [1, 2]. В обоих документах, как и прежде, особое внимание уделяется поражению органов, обусловленному гипертонией (ПООГ), которое в предыдущих редакциях именовалось как поражение органов-мишеней [1, 2]. ПООГ представляет собой комплекс субклинических структурно-функциональных изменений, возникающих в органах-мишенях АГ (сердце, кровеносные сосуды, головной мозг, почки и орган зрения) на фоне повышенного АД и являющихся маркером наличия у пациента уже формирующегося, но пока еще не имеющего развернутой клинической картины сердечно-сосудистого заболевания. Согласно обновленным рекомендациям [1, 2], проявлением ПООГ со стороны сердца служит гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ); со стороны сосудистого русла – повышение жесткости стенок артерий, маркером чего является увеличение скорости пульсовой волны более 10 м/с и/или пульсовое АД (ПАД) у пожилых пациентов 60 мм рт. ст. и более, а также атеросклеротическое поражение артерий (уменьшение лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9); со стороны почек – микроальбуминурия или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации в диапазоне 30–59 мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек – ХБП III стадии); со стороны органа зрения – тяжелая ретинопатия в виде кровоизлияний или экссудатов на глазном дне и/или отека соска зрительного нерва. В качестве общедоступного маркера субклинического поражения головного мозга, согласно мнению европейских экспертов, может использоваться снижение уровня когнитивных функций и/или изменения в неврологическом статусе пациента [1].

Необходимо подчеркнуть, что наличие ПООГ существенно повышает величину сердечно-сосудистого риска у

пациента, причем такой риск возрастает пропорционально количеству пораженных органов [1, 2].

В частности, как показано в многочисленных исследованиях, наличие ГЛЖ представляет собой сильный статистически значимый предиктор развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [3–21]. Имеются данные, что у пациентов с АГ наличие ГЛЖ увеличивает риск развития ИБС и инсульта в 3 раза и риск возникновения ХСН – в 7 раз [3]. Во Фрамингемском исследовании продемонстрирована тесная взаимосвязь массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [4, 5]. Возрастание ММЛЖ на каждые 50 г увеличивает относительный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечной смерти у мужчин в 1,49 и 1,73 раза соответственно, у женщин – в 1,57 и 2,12 раза соответственно [5]. ГЛЖ также взаимосвязана с поражением почек при АГ, что показано в ряде исследований [18–21]. Так, E. Paoletti и соавт. [18] оценивали прогностическую роль ГЛЖ в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и ХБП II–V стадий. Согласно результатам исследования как концентрическая (отношение рисков – ОР 2,33, 95% доверительный интервал – ДИ 1,44–3,80), так и эксцентрическая ГЛЖ (ОР 2,30, 95% ДИ 1,42–3,74) связана с повышенным риском неблагоприятных почечных исходов (использовалась составная конечная точка в виде терминальной стадии ХБП и общей смертности). Сходные корреляции получены для ГЛЖ и в отношении сердечно-сосудистого риска.

На сегодняшний день доказано, что у пациентов с АГ увеличение жесткости артериального русла представляет собой новый фактор ССО [22, 23]. В частности, каротидно-феморальная скорость пульсовой волны статистически значимо взаимосвязана с общей и кардиоваскулярной смертностью, причем независимо от прочих факторов (возраста, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета – СД) [22].

В прогностическом значении бессимптомного поражения сосудов у лиц пожилого возраста особая роль отводится ПАД. Результаты Фрамингемского исследования говорят о том, что ПАД является не менее значимым предиктором сердечно-сосудистого риска, чем другие показатели АД (САД и диастолическое АД – ДАД). Установлено, что при повышении ПАД более 65 мм рт. ст. увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных [24]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ) риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [25]. В исследовании EPICARDIAN (EPIdemiología CARDIOvascular en los ANCIanos en España) [26] величина ПАД у пожилых людей ассоциировалась с наличием поражения сердечно-сосудистой системы. Взаимосвязь между уровнем ПАД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности оценена в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40–69 лет, проведенном во Франции [27]. Согласно его результатам показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким ПАД как у мужчин (независимо от исходной величины АД), так и у женщин с АГ. Кроме того, ПАД > 50 мм рт. ст. у пациентов мужского пола с АГ коррелировала с повышением сердечно-сосудистой смертности на 48%.

Микроальбуминурия как маркер поражения почек и сердечно-сосудистого риска при АГ также имеет высокую предиктивную ценность, ассоциируясь с повышением риска смерти от ССО. Известно, что рост экскреции альбумина с мочой взаимосвязан с увеличением риска ССО у пациентов с АГ приблизительно в 3 раза [28]. При нали-

чии микроальбуминурии в 4 раза чаще встречается ИБС [29].

Европейскими экспертами подчеркивается, что АГТ способна вызывать регресс ПООГ, особенно когда применение антигипертензивных препаратов (АГП) инициируется на ранних стадиях АГ [1]. Кроме того, такое лечение позволяет затормозить дальнейшее прогрессирование ПООГ, снизить сердечно-сосудистый риск и замедлить или даже остановить проградентное течение сердечно-сосудистого континуума [1].

Одним из важнейших результатов пересмотра Европейских и Российских рекомендаций стала разработка пошагового алгоритма комбинированной АГТ с указанием конкретных классов АГП, показанных к назначению пациентам с АГ на том или ином этапе лечения [1, 2]. Здесь при отсутствии у пациента особых клинических ситуаций в составе комбинированной АГТ в качестве препаратов 1-й линии в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы зарубежными и отечественными экспертами постулируется необходимость использования дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) или диуретиков (тиазидоподобных/тиазидных). Как класс АК, так и класс диуретиков включает в себя довольно большое количество препаратов, различающихся по особенностям спектра своих фармакологических свойств и изученности в клинических исследованиях. Далее нам бы хотелось рассмотреть преимущества использования у пациентов с АГ тиазидоподобного диуретика индапамида и АК нитрендипина с точки зрения их органопротективных свойств, поскольку эта составляющая АГТ, как указано, имеет одно из важнейших значений в плане прогноза и обеспечивает существенный вклад в снижение сердечно-сосудистого риска.

Индапамид по химической структуре представляет собой производное хлоробензамида, содержащее метилиндолиновую группу, и относится к тиазидоподобным диуретикам. Уникальность свойств данного препарата заключается как в его продолжительном действии, достигающем 24 ч, так и в двойном механизме антигипертензивного эффекта. Индапамид вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Вместе с тем в дозах до 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения АГ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменится при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Таким образом, по основному механизму действия индапамид представляет собой периферический вазодилататор, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие [30]. Благодаря такому уникальному механизму действия индапамид обладает высоким потенциалом в органопротекции, подтвержденным в большом количестве клинических исследований, данные которых нам хотелось бы привести.

Одним из центральных рандомизированных клинических исследований, доказавших кардиопротективные эффекты индапамида, стало исследование LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamide Versus Enalapril; регресс ГЛЖ, индапамид против эналаприла) [31], целью которого стал сравнительный анализ эффективности индапамида в дозе 1,5 мг в сравнении с эналаприлом в дозе 20 мг в снижении индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) у пациентов с наличием ГЛЖ как признака поражения сердца на фоне АГ. Критерием ГЛЖ являлось значение ИММЛЖ более 120 г/м² у мужчин и 115 г/м² у женщин. Помимо наличия ГЛЖ для включения в исследование пациенты должны были иметь АГ и находиться в возрастной группе 20 лет и старше. Период наблюдения составлял 1 год. В итоговый анализ в группе индапамида вошли 205 пациентов (средний возраст 54,8±10,9 года, исходный ИММЛЖ 144,0±39,7 г/м²), в группе эналаприла – 206 больных (средний возраст 54,2±11,3 го-

да, исходный ИММЛЖ 137,8±36,4 г/м²). Изучаемые группы статистически значимо не различались по исходным показателям, включая уровень АД и структуру предшествующей АГТ. В конце периода наблюдения в группе индапамида произошло статистически значимое снижение ИММЛЖ (-8,4±30,5 г/м², $p < 0,001$), в то время как на фоне лечения эналаприлом таких изменений не отмечалось (ΔИММЛЖ -1,9±28,3 г/м², статистически не значимо). Кроме того, в группе индапамида наблюдалось прогрессивное снижение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) на протяжении всего периода наблюдения. На фоне применения эналаприла уменьшение толщины миокарда ЛЖ имело место лишь в течение первых 6 мес терапии и не сохранялось в дальнейшем.

В дополнение к этому следует указать, что на способность индапамида вызывать регресс ГЛЖ также указывают данные метаанализа, проведенного С. Ferreira Filho и соавт. [32].

Согласно литературным сведениям индапамид также позволяет подавить соединительнотканную перестройку кардиального интерстиция. Так, в экспериментальной работе Р. Janega и соавт. [33] на модели спонтанно-гипертензивных крыс продемонстрирована возможность предотвращения развития фиброза миокарда на фоне приема данного диуретика. Точные механизмы такого эффекта остаются до конца не выясненными, однако предполагается антиоксидантное влияние индапамида, а также не исключено его прямое действие на металлопротеиназы – ферменты, разрушающие соединительную ткань [33].

Одной из работ, продемонстрировавшей церебропротективные свойства индапамида, явилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study – исследование роли АГТ в условиях ранее перенесенного инсульта) [34], целью которого стало изучение влияния АГТ на риск фатального и нефатального инсульта у пациентов ($n=5665$; 28% женщин) с уже имеющимся в анамнезе первичным инсультом или транзиторной ишемической атакой. Средний исходный уровень АД на момент включения составлял 154/93 мм рт. ст., средний возраст больных – 60 лет, период наблюдения – 2 года. У 71% пациентов в анамнезе имел место ишемический инсульт. Пациенты получали либо монотерапию индапамидом в дозе 2,5 мг, либо плацебо. Согласно результатам исследования частота развития инсульта в группе индапамида составляла 9,4 случая на 100 пациентов, в группе плацебо – 12,3 случая на 100 пациентов (относительный риск 0,71; $p=0,0009$). Авторы пришли к выводу, что снижение САД/ДАД соответственно на 5 и 2 мм рт. ст. на фоне применения индапамида, в сравнении с плацебо, ведет к снижению риска фатального и нефатального инсульта у больных с ранее перенесенным в анамнезе инсультом или транзиторной ишемической атакой на 29% или, оперируя абсолютными цифрами, терапия индапамидом в течение расчетного периода в 3 года позволяет предотвратить 29 инсультов на 1 тыс. пациентов.

Необходимо привести также данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [35], в котором изучались эффекты снижения АД на фоне приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в том числе в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в дозировке 2,5 мг/сут, и риск развития деменции и когнитивных нарушений у 6105 пациентов (средний возраст – 64 года; 30% женщин) с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. АГ имела место у 48% пациентов. Деменция диагностировалась в соответствии с рекомендациями DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), когнитивные функции оценивались по шкале

MMSE (Mini-Mental State Examination). Средний период наблюдения составлял 3,9 года. АГТ (включавшая примерно в 1/2 случаев назначение индапамида) обеспечила статистически значимое снижение количества случаев развития когнитивных нарушений за период наблюдений на 19% (95% ДИ 4–32, $p=0,01$), особенно в подгруппе пациентов, у которых за период наблюдения развился повторный инсульт (ОР 45%; 95% ДИ 21–61, $p=0,001$). Активная терапия, в том числе с использованием индапамида, обеспечила статистически значимое снижение риска наступления таких составных конечных точек, как «деменция с повторным инсультом» (снижение риска на 34%; 95% ДИ 3–55%; $p=0,03$) и «когнитивные нарушения в сочетании с повторным инсультом» (снижение риска на 45%; 95% ДИ 21–61%; $p<0,01$). Кроме того, обнаружена тенденция к более выраженному эффекту в профилактике деменции комбинированной АГТ (ИАПФ + индапамид) – снижение риска на 23% (95% ДИ 0–41, $p=0,05$), чем монотерапии ИАПФ, – снижение ОР на 8% (95% ДИ -48–21, $p=0,6$).

Заслуживает также внимания метаанализ 2015 г., проведенный Р. Chen и соавт. [36], целью которого явилось изучение потенциальных кардио- и церебропротективных свойств тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В метаанализ вошло 19 рандомизированных клинических исследований, объединивших 112 113 пациентов (56 802 больных – в группе, получавших диуретики, и 55 311 лиц – в контрольной группе). Средний возраст составил 66,4 года (от 44,4 до 84,6 года), 48,2% пациентов были мужского пола, 99,7% включенных больных имели АГ, среднее исходное значение АД равнялось 155/87 мм рт. ст. Авторами не приводится процентное соотношение используемых диуретиков в обобщенном контингенте пациентов. В целом применение диуретиков (при объединенном анализе с включением как тиазидных, так и тиазидоподобных представителей класса) в сравнении с контрольной группой, ассоциировалось со снижением риска возникновения сердечно-сосудистых событий (отношение шансов – ОШ 0,86; $p=0,007$) и сердечной недостаточности (ОШ 0,62; $p<0,001$), но не влияло на риск инсульта (ОШ 0,92; $p=0,438$) и ИБС (ОШ 0,95; $p=0,378$). В ходе дальнейшего раздельного анализа терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, в том числе индапамидом, было обнаружено, что все выявленные благоприятные эффекты применения диуретиков обусловлены главным образом положительным влиянием тиазидоподобных диуретиков, причем на фоне использования последних наблюдалось снижение риска не только сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,78; $p<0,001$) и сердечной недостаточности (ОШ 0,57; $p<0,001$), но и инсульта (ОШ 0,82; $p=0,0016$), в то время как терапия тиазидными диуретиками на риск инсульта статистически значимого влияния не оказывала. Авторы метаанализа пришли к выводу, что именно лечение тиазидоподобными диуретиками, в частности индапамидом, способствует более выраженному снижению сердечно-сосудистого риска у больных АГ, в связи с чем их назначение, а не тиазидных представителей класса, представляется более обоснованным с точки зрения улучшения прогноза для пациентов.

Уникальность индапамида состоит также и в его способности влиять на нейродегенеративные процессы. В частности, установлено, что на фоне применения данного тиазидоподобного диуретика происходят подавление продукции β -амилоида, играющего ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера, а также улучшение структуры мозговых артериол с ослаблением процессов гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем, что интересно, этот эффект не связан с антигипертензивным действием препарата [37, 38]. Это объясняет представленные данные о том, что применение индапамида ведет к улучшению когнитивных функций и статистически значимому снижению риска повторного инсульта.

У индапамида выявлены и другие ангиопротективные механизмы [39, 40]. Как известно, помимо влияния на нефроны данный АГП имеет второй механизм действия в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяющих веществ, как простагландин E_2 и простаглицлин [39], с чем связывают его дополнительный вазодилатирующий эффект, подобный дигидропиридиновым АК. Кроме того, в экспериментах на животных обнаружена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза [39] и жесткости стенок сосудов. Положительное влияние индапамида на растяжимость артерий может быть обусловлено и тем, что данный препарат обладает сосудопротективным действием, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является одним из патогенетических звеньев в повышении ригидности артериальной стенки [40].

Индапамид обладает также уникальными для диуретика нефропротективными свойствами. Здесь следует привести результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [41], в котором одной из целей являлся сравнительный анализ эффективности индапамида в дозе 1,5 мг и эналаприла в дозе 10 мг в снижении выраженности микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД 2-го типа в возрасте 35–80 лет. Период наблюдения равнялся 52 нед. В итоговый анализ в группе индапамида вошли 269 больных, в группе эналаприла – 286 человек. Средний возраст пациентов в обеих группах составлял $60,0 \pm 9,9$ года, 64% мужчин. Начиная с 6-й недели исследования, при недостижении целевого АД 140/85 мм рт. ст. допускалось добавление к терапии в немаскированном виде ателолола, амлодипина или их комбинации. В конце периода наблюдения как в группе индапамида, так и в группе эналаприла произошло статистически значимое снижение в моче соотношения альбумин/креатинин, соответственно на 35% (95% ДИ 24–43) и 39% (95% ДИ 30–47%). Статистически значимых различий в выраженности уменьшения данного показателя между группами не обнаружено. Таким образом, исходя из результатов данного исследования [41] можно говорить о высоком уровне нефропротекции на фоне применения индапамида, сопоставимом с таковым у представителя класса ИАПФ – препаратов, для которых снижение риска развития почечных осложнений является доказанным класс-эффектом [1, 2].

Способность индапамида вызывать регресс ГЛЖ, оказывать вазо- и нефропротективный эффект, а также улучшать когнитивные функции продемонстрирована также в исследовании М.Е. Стаценко и соавт. [42].

Дигидропиридиновые АК занимают одну из ведущих позиций в лечении АГ и, как было указано в начале настоящего обзора, согласно новейшим рекомендациям [1, 2], входят в состав комбинированной АГТ 1-й линии, показанной подавляющему большинству пациентов с АГ в отсутствие особых клинических ситуаций. Из класса АК далее нам бы хотелось рассмотреть органопротективные свойства нитрендипина, поскольку данный препарат доказал свою эффективность в крупных международных плацебо-контролируемых исследованиях [43–47] и способен оказывать мощное антигипертензивное действие. Особенностью нитрендипина является быстрое начало действия, возникающее уже через полчаса после приема, что позволяет применять препарат для быстрого снижения АД. Таким образом, пациенты, получающие нитрендипин планово, могут принимать его дополнительно для купирования резкого повышения АД [48]. Побочные эффекты, характерные для дигидропиридиновых АК, на фоне применения нитрендипина

на обычно выражены слабо или умеренно, носят временный характер и не требуют отмены препарата.

Центральной работой, доказавшей антигипертензивные и органопротективные свойства нитрендипина, стало исследование SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [43], в нем изучалось влияние АГТ, основанной на нитрендипине, на снижение ССО у пациентов с ИСАГ. Первичной конечной точкой в работе являлось сочетание фатального и нефатального инсульта. В качестве основных вторичных конечных точек рассматривались общая и сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная и почечная недостаточность, кровоизлияния в сетчатку глаза, расслоение аневризмы аорты. Уникальность исследования SYST-EUR состоит также и в том, что в нем использовалась ранее не изучавшаяся схема терапии АГ I-й линии с применением одного из новейших дигидропиридиновых АК длительного действия, нитрендипина. Критериями включения являлись возраст пациентов 60 лет и старше и наличие ИСАГ, определяемой как САД в положении сидя – 160–219 мм рт. ст., ДАД в положении сидя менее 95 мм рт. ст. и САД в положении стоя 140 мм рт. ст. и более (измерения АД производились в рамках 3 визитов с периодичностью в 1 мес). Основными критериями исключения служили вторичные формы АГ, ХСН, инсульт и/или инфаркт миокарда в течение 1 года, предшествующего моменту включения в исследование, деменция, кровоизлияния в сетчатку, отек соска зрительного нерва, расслаивающая аневризма аорты, а также тяжелые сопутствующие заболевания (как сердечно-сосудистые, так и иного генеза). В работу вошли 4695 пациентов, рандомизированных в группу плацебо ($n=2297$) или в группу активной терапии нитрендипином 10–40 мг/сут ($n=2398$) с возможным добавлением ИАПФ и диуретика по двойному слепому дизайну. Медиана периода наблюдения составила 2 года. Различия между группами по уровням САД/ДАД в положении сидя на момент завершения исследования составили 10,1 мм рт. ст. (95% ДИ 8,8–11,4)/4,5 мм рт. ст. (95% ДИ 3,9–5,1). В группах нитрендипина и плацебо целевых уровней АД достигли 43,5 и 21,4% пациентов соответственно ($p<0,001$), и около 60% пациентов в группе активной терапии получали монотерапию нитрендипином. Следует отметить, что исследование прекратили досрочно, поскольку на момент второго промежуточного анализа была выявлена статистически значимо меньшая частота первичной

конечной точки (фатального и нефатального инсульта) в группе нитрендипина в сравнении с плацебо – 7,9 и 13,7 случая на 1 тыс. пациентов соответственно (снижение риска на 42%; $p=0,003$), нефатального инсульта – на 44% ($p=0,007$). В конце периода наблюдения в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалась статистически значимо более низкая частота составной конечной точки, включающей в себя внезапную смерть, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и сердечную недостаточность (снижение риска на 31%; $p<0,001$). Также на фоне терапии, основанной на нитрендипине, отмечена тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности (-27%; $p=0,07$).

В рамках исследования SYST-EUR проводился субанализ [44] влияния АГТ, основанной на нитрендипине, на риск развития деменции. Для этого пациентам проводилась оценка когнитивных функций по шкале MMSE. Деменция диагностировалась согласно критериям DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revise) при условии того, что общий балл по шкале MMSE был 23 и менее. В группу активного лечения вошли 1238 пациентов, в группу плацебо – 1180 человек. Период наблюдения так же, как и в основном исследовании, составлял 2 года. В результате субанализа было впервые показано снижение заболеваемости деменцией на фоне АГТ – на 50% за 2 года в группе активного лечения нитрендипином по сравнению с плацебо (соответственно 3,8 против 7,7 случая на 1 тыс. пациентов в год, $p=0,05$). Авторы пришли к выводу, что у пожилых пациентов с ИСАГ АГТ, основанная на нитрендипине, способствует снижению риска деменции, и в ситуации, если будут пролечены 1 тыс. пациентов указанной категории в течение 5 лет, то такая терапия предотвратит 19 новых случаев деменции.

По окончании основного исследования SYST-EUR его участникам было предложено продолжить активную терапию нитрендипином еще на 2 года, и было начато второе исследование – SYST-EUR II [45], посвященное изучению долгосрочных эффектов идентичной АГТ, основанной на нитрендипине, на риск деменции. Медиана наблюдения увеличилась с 2 лет в первом периоде до 3,9 года в целом. В группу нитрендипина вошли 1485 человек, в группу плацебо – 1417 пациентов. По сравнению с группой плацебо в группе АГТ, основанной на нитрендипине, риск развития деменции был статистически значимо ниже на 55% (3,3 и 7,4 случая

на 1 тыс. пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$), при этом статистически значимо был ниже риск развития как деменции на фоне болезни Альцгеймера (1,9 и 5,0 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$), так и смешанной и сосудистой деменции (1,1 и 2,1 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, результаты SYST-EUR II оказались еще более значительными по сравнению с исходным исследованием: длительная АГТ нитрендипином у пожилых пациентов с АГ снижает заболеваемость деменцией на фоне болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменцией (с 50% за 2 года в SYST-EUR до 55% за 3,9 года в SYST-EUR II), что позволяет рассматривать нитрендипин как препарат первой очереди выбора для профилактики деменции у пожилых пациентов с ИСАГ. Результаты исследования SYST-EUR являются абсолютно уникальными: ни более ранние, ни более поздние исследования по АГТ не показали такое выраженное снижение риска развития деменции. По всей вероятности, помимо прямого антигипертензивного действия способность нитрендипина регулировать обмен кальция в клетках, который участвует во многих обменных процессах головного мозга, обусловила его церебропротективное действие и стала основанием для таких весомых результатов, поскольку, как известно, внутриклеточный Ca^{2+} стимулирует апоптоз нейронов и образование свободных радикалов в нервной ткани [49, 50].

Другими механизмами церебропротективного действия нитрендипина могут являться вазодилатация сосудов головного мозга; снижение повышенной активности тромбоцитов, вырабатывающих тромбин, – основной источник β -амилоида; способность данного препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать продукцию нейротрансмиттеров, угнетающих образование β -амилоида [49, 50]. Причем самым отличительным механизмом церебропротективного эффекта нитрендипина от ряда других препаратов группы АК является его двойное действие на β -амилоид, играющий важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера: с одной стороны, он уменьшает его продукцию, а с другой – облегчает его клиренс через гематоэнцефалический барьер [49, 50].

Есть данные и о непосредственных кардиопротективных эффектах нитрендипина. Так, Т. Machnig и соавт. [51] изучали влияние нитрендипина, каптоприла и их комбинации на регресс ГЛЖ у пациентов с АГ ($n=86$; средний возраст – 51 год; 51 мужчина). Критериями включения являлись возраст 18–70 лет, АГ с отсутствием адекватного контроля АД, ДАД в пределах 95–115 мм рт. ст. и по крайней мере наличие одного из следующих эхокардиографических критериев:

- толщина межжелудочковой перегородки более 12 мм и толщина задней стенки ЛЖ > 12 мм;
- увеличение времени изоволюмического расслабления более 80 мс;
- соотношение пиков трансмитрального кровотока на доплерограмме (Е/А) < 1.

Период наблюдения составлял 38 нед. Согласно дизайну работы при недостижении целевого ДАД через 6 нед после старта АГТ допускалось добавление к лечению гидрохлоротиазида. Всем пациентам исходно, через 6 и 38 нед выполняли эхокардиографию и суточное мониторирование АД. В конце периода наблюдения во всех трех группах произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение ИММЛЖ: в группе монотерапии нитрендипином – со 134 ± 15 г/м² до 115 ± 19 г/м², в группе каптоприла – со 148 ± 23 г/м² до 118 ± 23 г/м², комбинированной АГТ (каптоприл + нитрендипин) – со 185 ± 57 г/м² до 131 ± 23 г/м². Статистически значимо более выраженный регресс ГЛЖ наблюдался только в группе комбинированной АГТ по сравнению с обеими группами монотерапии. Статистически значимых различий в степени снижения ИММЛЖ

между группой монотерапии нитрендипином и монотерапией каптоприлом обнаружено не было. Среди пациентов, имеющих исходно диастолическую дисфункцию, все три схемы терапии, в том числе лечение нитрендипином, способствовали улучшению эхокардиографических показателей, характеризующих процессы релаксации миокарда (соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления). Сходные результаты, указывающие на способность нитрендипина снижать выраженность ГЛЖ и вести к улучшению диастолической функции ЛЖ, получены в других работах [52, 53].

Следует также упомянуть о вазопротективных свойствах АК. В частности, известно, что дигидропиридиновые АК способны оказывать антиатеросклеротический эффект, замедляя темпы прогрессивного течения этого процесса [54], и снижать толщину комплекса интима–медиа каротидных артерий [55]. Кроме того, есть данные о возможности уменьшения жесткости сосудистого русла на фоне использования упомянутого класса АГП [56, 57]. Вероятно, здесь отчасти имеет значение способность некоторых АК оказывать антиоксидантный эффект и повышать продукцию NO эндотелием [58]. Кроме того, ряд АК помимо блокирования L-кальциевых каналов в гладкомышечных клетках инактивирует N-кальциевые каналы [59], расположенные в окончаниях симпатических нервов, тем самым оказывая некоторый местный симпатолитический эффект и нивелируя негативные влияния адренергической системы на сосуды.

Имеются также данные о способности АК оказывать нефропротективный эффект. Так, в отдельных сравнительных исследованиях АК демонстрировали улучшение клиренса креатинина [60, 61]. С точки зрения влияния нитрендипина на функцию почек заслуживает внимания еще один субанализ [47] неоднократно цитированного исследования SYST-EUR [43], в котором изучались долгосрочные эффекты терапии, основанной на указанном АК, на состояние почек. В субанализ вошли 2258 пациентов из группы активной АГТ и 2148 больных, получавших плацебо. Суммарно из общего количества анализированных пациентов 455 человек имели СД и 390 лиц – протеинурию. В качестве основных исходов рассматривались уровень креатинина крови и его клиренс, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта. На момент включения в исследование максимальный уровень креатинина не превышал 176,8 мкмоль/л и в среднем составлял 88 мкмоль/л. В ходе исследования было установлено, что на фоне АГТ, основанной на нитрендипине, частота легкого нарушения функции почек (уровень креатинина как минимум 176,8 мкмоль/л) снизилась на 64% ($p=0,04$), распространенность протеинурии уменьшилась на 33% ($p=0,03$). Активная АГТ, основанная на нитрендипине, статистически значимо снижала риск развития протеинурии, причем более выражено у пациентов с СД по сравнению с больными без диабета (соответственно, на 71 и 20%, $p=0,04$). У больных, исходно не имевших протеинурию, активное лечение не влияло на уровень креатинина крови, в то время как у пациентов с наличием протеинурии на момент включения в исследование терапия, основанная на нитрендипине, способствовала снижению уровня креатинина сыворотки крови ($p < 0,001$). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что применение нитрендипина позволяет предотвратить развитие протеинурии, в особенности у пациентов с СД.

Таким образом, исходя из представленных в обзоре данных, можно сделать вывод, что наличие ПООГ представляет важное звено в сердечно-сосудистом континууме, которое существенно повышает суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ. Учитывая это, крайне важным клинически и прогностически актуальным становится дифференцированный выбор АГП с точки зрения их способности предотвращать или даже вызывать регресс

ПООГ, причем на данный принцип ведения пациентов с АГ особое внимание обращается как в обновленных Европейских [1], так и в Российских рекомендациях [2] по диагностике и лечению АГ. Как представлено, с учетом полного спектра органопротективных свойств уникальными представителями в своих классах АГП являются дигидропиридиновый АК нитрендипин и тиазидоподобный диуретик индапамид, применение которых у пациентов с АГ позволяет обеспечить не только мощную защиту всех органов-мишеней повышенного АД, но и добиться обратного развития ПООГ, что, несомненно, исключительно важно, поскольку благодаря этому возможно достичь снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

На российском фармацевтическом рынке индапамид и нитрендипин доступны, в частности, в виде препаратов Индап® и Нитремед (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика). Индап® представляет собой воспроизведенный препарат индапамида, который по своей биоэквивалентности продемонстрировал полное соответствие оригинальному препарату, что позволяет сделать вывод о его высокой клинической эффективности. Говоря о Нитремед, следует отметить, что данный АГП, который несколько лет назад появился в аптеках России, является первым и единственным препаратом нитрендипина на российском рынке, и его появление расширяет возможности практикующих врачей в органопротективной АГТ. Не менее важным фактором служит и оптимальная ценовая категория, в которой находятся Индап® и Нитремед, что делает доступными данные АГП широкому кругу пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian)]
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 82–8. DOI: 10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82
- Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circ: Arrhythmia Electrophysiology* 2013; 6 (1): 212–7. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974931
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6. DOI: 10.1056/NEJM199005313222203
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-345
- Bombelli M, Facchetti R, Carugo S et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens* 2009; 27 (12): 2458–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328330b845
- Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N et al. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. *PLoS ONE* 2012; 7 (9): e45570. DOI: 10.1371/journal.pone.0045570
- Nepper-Christensen L, Lonborg J, Antarovski KA et al. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (1). PII: e004823. DOI: 10.1161/JAHA.116.004823
- De Simone G, Gottdiener JS, Chinali M et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2008; 29 (6): 741–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm605
- Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48 (5): 326–41. DOI: 10.1016/j.pcad.2006.02.001
- Christin J, Jain A, Soliman EZ et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (19): 2007–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.066
- Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014; 114 (7): 1049–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015
- Proietti M, Marra AM, Tassone EJ et al. Frequency of Left Ventricular Hypertrophy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 116 (6): 877–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.060
- Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56 (Suppl. 1): i8–i13.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19 (5): 493–9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.018
- Selvetella G, Notte A, Maffei A et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003; 34 (7): 1766–70. DOI: 10.1161/01.STR.0000078310.98444.1D
- Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (2): 271–9. DOI: 10.2215/CJN.06980615
- Monfared A, Salari A, Mirbolok F et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7 (3): 192–7.
- Nabbaale J, Kibirige D, Ssekasanvu E et al. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy among newly diagnosed black African hypertensive patients: a cross sectional study from a tertiary hospital in Uganda. *BMC Res Notes* 2015; 8: 198. DOI: 10.1186/s13104-015-1156-2
- Shi HT, Wang XJ, Li J et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non-End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Association* 2015; 4 (11): e002213. DOI: 10.1161/JAHA.115.002213
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39 (1): 10–5.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236–41.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (6): 983–8. DOI: 10.1161/01.HYP.32.6.983
- Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34 (3): 375–80. DOI: 10.1161/01.HYP.34.3.375
- Fernández-Escribano Hernández M, Suárez Fernández C, Sáez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30 (6): 1410–5. DOI: 10.1161/01.HYP.30.6.1410
- Samuelsson O. Hypertension in middle-aged men: management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand* 1985; 702 (Suppl.): 1–79.
- Сорокин Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? *ПМЖ*. 2010; 22: 1327. [Sorokin E.V. Serdechno-sosudistye zabolevaniia, mikroal'buminuriia i statiny: ozhidaetsia li novyi proryv? *RMZh*. 2010; 22: 1327 (in Russian).]
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 9 (4): 5–13. [Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Shatunova I.M. et al. Tiazidnye i tiazidopodobnye diureтики kak kraeuголный kamen' sovremennoi antigipertenzivnoi terapii. *Ros. kardiол. zhurn.* 2004; 9 (4): 5–13 (in Russian).]
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18 (10): 1465–75. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
- Ferreira Filho C, Abreu LC, Valenti VE et al. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65 (7): 723–8. DOI: 10.1590/S1807-59322010000700012
- Janega P, Kojsová S, Jendeková L et al. Indapamide-induced prevention of myocardial fibrosis in spontaneous hypertension rats is not nitric oxide-related. *Physiol Res* 2007; 56 (6): 825–8.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108 (9): 710–7.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163 (9): 1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069

36. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28 (12): 1453–63. DOI: 10.1093/ajh/hpv050
37. Lu M, Ma L, Wang X et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (4): 5922–30.
38. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1092–7. DOI:10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81
39. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19 (6): 637–45. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
40. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84 (1B): 10–4. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90806-6
41. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22 (8): 1613–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
42. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Щербаклова Т.Г., Спорова О.Е. Эффективность и безопасность длительной терапии индапамом у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 49–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2009-4-49-54
[Statsenko M.E., Belenkova S.V., Shcherbakova T.G., Sporova O.E. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noi terapii indapom u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4: 49–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2009-4-49-54 (in Russian)]
43. 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 (9080): 757–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
44. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
45. Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2046
46. Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16 (12 Pt 1): 1823–9. DOI: 10.1097/00004872-199816120-00016
47. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19 (3): 511–9. DOI: 10.1097/00004872-200103000-00020
48. Сыров А.В., Стуров Н.В. Пациент старческого возраста с артериальной гипертензией на амбулаторном приеме. *Клин. геронтология.* 2018; 3–4: 28–34. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04028-034
[Syrov A.V., Sturov N.V. Patsient starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei na ambulatornom prieme. *Klin. gerontologiya.* 2018; 3–4: 28–34. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04028-034 (in Russian)]
49. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of β -amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
50. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Ab accumulation by targeting both the production and the clearance of Ab across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62. DOI: 10.2119/molmed.2010.00180
51. Machnig T, Henneke KH, Engels G et al. Nitrendipine vs. captopril in essential hypertension: effects on circadian blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 1994; 85 (2): 101–10. DOI: 10.1159/000176657
52. Kobrin I, Waksman R, Mekler J et al. Nitrendipine prevents the development of cardiac hypertrophy in DOCA-salt-treated hypertension-prone (SBH) and -resistant (SBN) rats through nonhemodynamic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl. 4): S125–8.
53. Zhang Z. Effects of nitrendipine on diastolic left ventricular function and hypertrophy in patients with hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 1990; 18 (5): 268–70, 318–9.
54. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. For the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217
55. Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J* 2006; 152 (6): 1059–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.07.022
56. Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Щербаклова Е.С. и др. Артериальная жесткость как маркер риска сердечно-сосудистых событий и возможности ее снижения при современной антигипертензивной терапии. *Казанский мед. журн.* 2014; 95 (4): 575–81.
[Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Shcherbakova E.S. et al. Arterial'naia zhestkost' kak marker riska serdечно-sosudistykh sobytii i vozmozhnosti ee snizheniya pri sovremennoi antigipertenzivnoi terapii. *Kazanskii med. zhurn.* 2014; 95 (4): 575–81 (in Russian).]
57. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev* 2012; 20 (5): 259–63. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31825d0a44
58. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31 (1): 275–81. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0867
59. Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26 (8): 609–14. DOI: 10.1291/hyres.26.609
60. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9227): 366–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02527-7
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 (23): 2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ассистент каф. болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. клин. фармакологии и профилактики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Olga D. Ostromova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Clinical and Research Center of Gerontology, leading department of Pirogov Russian National Research Medical University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019