

## Эффективность и переносимость Арифам®

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

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

По сравнению с лицами молодого возраста среди пожилых АГ более распространена, у них выше частота назначения антигипертензивной терапии при меньшей частоте достижения целевых уровней артериального давления (АД)<sup>2</sup>. В пожилом возрасте преобладающим фенотипом становится изолированная систолическая АГ (ИСАГ), определяемая как повышение САД  $\geq 140$  мм рт.ст. при ДАД менее 90 мм рт.ст.<sup>3,4</sup>. 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<sup>5</sup>. Во Фрамингемском исследовании и в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Survey) продемонстрировано, что САД повышается, в то время как ДАД снижается в возрасте старше 60 лет как у лиц с нормальным АД, так и у не леченных пациентов с АГ<sup>6</sup>. У лиц с оптимальным исходным уровнем АД (110/70 мм рт.ст. в возрасте 32 лет) не отмечено изменений ПД в возрасте от 30 до 49 лет, при этом ПД значительно увеличивалось после 60 лет, что отражает физиологический процесс сосудистого старения. В недавно опубликованном исследовании Health Survey for England подобная тенденция отмечается уже с 55-летнего возраста<sup>7</sup>.

Существует ряд особенностей патофизиологических механизмов развития АГ у пожилых. Во-первых, с возрастом уменьшается количество нефронов, снижается синтез ренина, причем наличие неконтролируемой АГ усугубляет гломерулосклероз<sup>8</sup>. Во-вторых, низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать существующую тенденцию к задержке натрия с последующей гиперволемией и подавлением секреции ренина. В-третьих, с возрастом увеличивается солечувствительность — феномен усиления влияния солевой нагрузки на АД (увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевой на высокосолевую диету более 10%). В условиях отсутствия увеличения экскреции натрия почками в ответ на повышение потребления поваренной соли, значительное содержание натрия в пище способно вызвать объемзависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Данные патофизиологические особенности АГ приближают к пониманию различий в ответе на антигипертензивную терапию, наблюдаемых в разных возрастных группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у этой категории пациентов, поскольку препараты этих классов обладают мощным салуретическим потенциалом<sup>9,10</sup>.

С целью эффективного снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при лечении пожилых с АГ как европейские, так и американские эксперты относят к препаратам первой линии низкие дозы тиазидных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые)<sup>11-13</sup>. Подобную стратегию выбрали в качестве оптимальной и российские эксперты в национальных рекомендациях по лечению АГ<sup>14</sup>. 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<sup>15</sup>.

Результаты выполненных ранее многоцентровых исследований, таких как SYST-EUR (Systolic Hypertension on Europe)<sup>16</sup>, SHEP (Systolic hypertension in the Elderly Program)<sup>17</sup>, STOPHypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2)<sup>18</sup>, показали высокую антигипертензивную эффективность диуретиков и антагонистов кальция в лечении пожилых пациентов с АГ, сопровождающуюся доказанным снижением риска ССО. Мета-анализ исследований ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), FEVER (Felodipine Event Reduction study) и COPE (Combination Therapy on Hypertension to Prevent Cardiovascular Events) (n=30791) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели на 27 % и 17 %, соответственно, по сравнению с другими комбинациями, и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности<sup>19</sup>. В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Hypertension Type 2 diabetics with Microalbuminuria) терапия индапамидом ретард не уступала эналаприлу в эффективности снижения микроальбуминурии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кроме того, в субанализе NESTOR ССВ было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших комбинацию индапамид ретард/амлодипин, через 52 нед. снижение САД было более значимым, чем в группе пациентов, принимавших эналаприл/амлодипин (p=0,02). А также в группе индапамида ретард/амлодипина процент пациентов, ответивших на терапию, был выше, чем в группе эналаприла/амлодипина (88% и 75%, соответственно)<sup>20</sup>.

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

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

## Материал и методы

Программа АРБАЛЕТ — проспективная наблюдательная программа с участием амбулаторных пациентов  $\geq 55$  лет.

Критерии включения: возраст  $\geq 55$  лет; первичная АГ, диагноз которой подтвержден не менее 3 мес. назад; недостаточная эффективность проводимой ранее АГ терапии — клиническое САД 140-179 мм рт.ст. или клиническое САД 140-179 мм рт.ст. у пациентов АГ 1-2 ст., не получающих антигипертензивную терапию; пульсовое давление  $\geq 60$  мм рт.ст.; решение доктора назначить Арифам согласно инструкции по медицинскому

применению; отсутствие противопоказаний к назначению Арифамы, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата; согласие пациента на участие в программе.

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

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

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

## Схема исследования

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

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

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

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

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

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

**Критерии оценки эффективности терапии.** Основными критериями являются:

- динамика клинического систолического и диастолического АД в мм рт.ст. в положении сидя;
  - достижение целевых уровней клинического АД у включенных больных: процент пациентов с САД  $<140$  мм рт.ст. и ДАД  $<90$  мм рт.ст.;
  - среднее значение АД, определяемое по формуле  $2/3$  ДАД +  $1/3$  САД;
  - ответ на лечение, определяемый как САД  $<140$  мм рт.ст. и ДАД  $<90$  мм рт.ст., и/или снижение САД на  $\geq 20$  мм рт.ст., и/или снижение ДАД на  $\geq 10$  мм рт.ст.
- Вторичными критериями эффективности являются:
- Динамика пульсового АД;
  - Оценка самочувствия пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
  - Оценка эффективности и переносимости по мнению врача и пациента;
  - Домашнее измерение АД:
    - среднее значение САД и ДАД по данным домашнего измерения АД в течение 7 дней, предшествующих визиту,
    - достижение целевого уровня САД ( $<135$  мм рт.ст.) и ДАД ( $<85$  мм рт.ст.) по данным домашнего измерения АД.

**Схема исследования.** В ходе программы было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит включения и начала терапии, контрольные визиты через 2 нед. и 1 мес., заключительный визит через 3 мес. после визита включения. Оценивали исходно демографические, антропометрические, анамнестические данные, фиксировали результаты клинического и биохимического анализов крови. На всех визитах измеряли АД и ЧСС, оценивали объективный статус пациентов, наличие нежелательных явлений, контролировали заполнение дневников самоконтроля АД.

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

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

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ (n=2217).

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

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

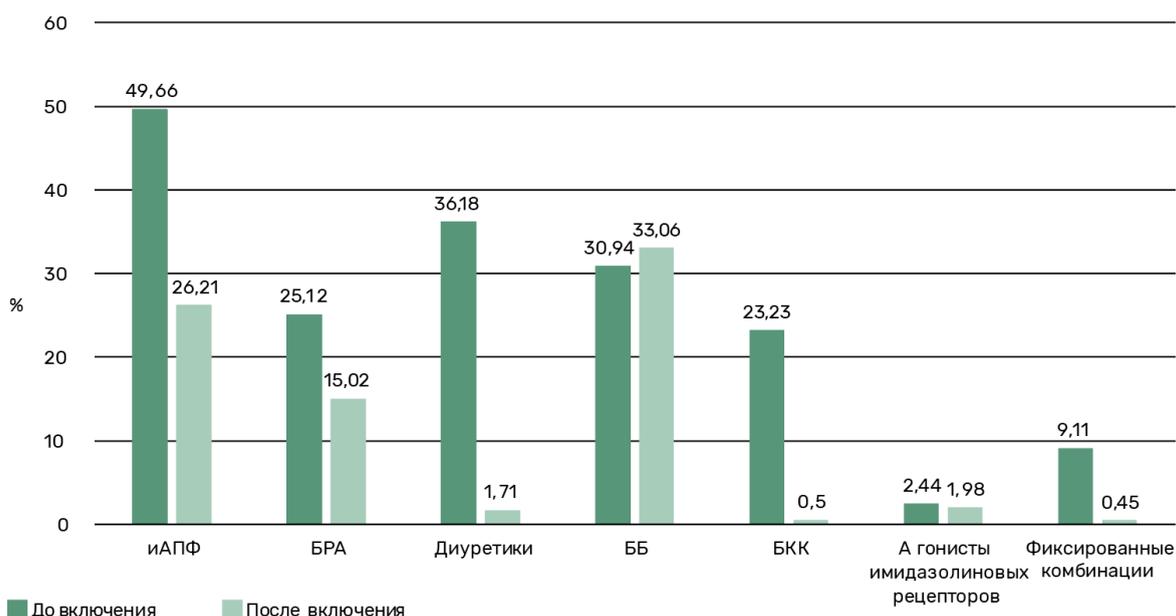


Рис 1. Частота приема антигипертензивных препаратов разных классов до и после включения в программу.

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

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

## Результаты

Программа проводилась в 57 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 730 врачей. Врачи включили в программу в общей сложности 2217 пациентов — 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщин. Досрочно выбыли 48 пациентов (2,17% от общего числа включенных в программу). Закончили в соответствии с протоколом 2169

(97,83%) человек, которые были включены в анализ. Средний возраст больных составил  $64,2 \pm 7,4$  лет, из них 957 (43,17%) пациентов были старше 65 лет.

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

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

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

## Антигипертензивная терапия до и после включения в программу

Исходно до включения в исследование 67,48% больных получали антигипертензивную терапию. При этом, монотерапию получали 27,7% пациентов, на долю комбинированной терапии пришлось 57,24% случаев. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимал 1101 (49,66%) пациент, блокаторы ангиотензиновых рецепторов — 557 (25,12%), антагонисты кальция — 515 (23,23%), бета-блокаторы — 686 (30,94%), диуретики — 802 (36,18%), агонисты имидазолиновых рецепторов — 54 (2,44%), фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов принимали 202 (9,11%) пациента. Отмечалось следующее распределение по числу принимаемых антигипертензивных препаратов — 2 препарата принимали 805 (36,31%), 3 препарата — 371 (16,73%), 4 препарата — 86 (3,88%), 5 препаратов — 7 (0,32%) (рис. 1).

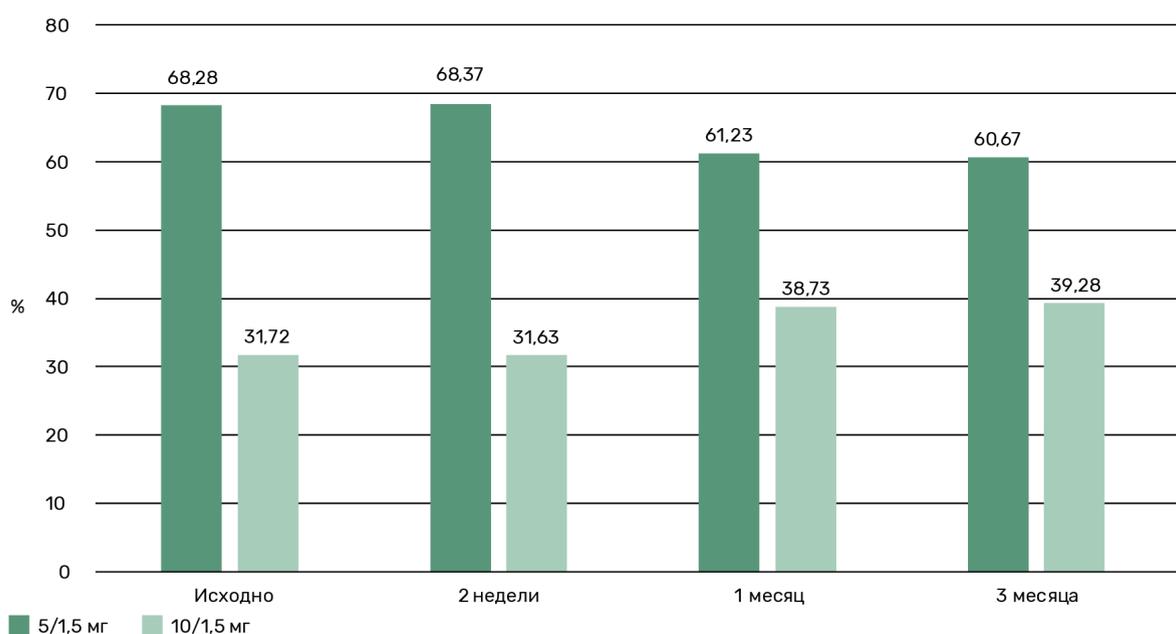


Рис. 2. Частота различных доз фиксированной комбинации Арифам исходно, через 2 недели, 1 и 3 месяца наблюдения.

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

Таблица 2. Изменение суточной дозы исследуемого препарата в ходе терапии.

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

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

Частота назначения различных доз исследуемого препарата исходно и к последнему визиту представлена на рис. 2. На выбор дозы препарата влияло и количество препаратов, принимаемых пациентом до включения в программу. У большинства доза Арифам в ходе исследования оставалась стабильной (96,5% пациентов). К моменту завершения программы дозу 5/1,5 мг получали 60,67%, дозу 10/1,5 мг — 39,28% пациентов. У небольшого числа пациентов отмечались некоторые изменения дозы: в основном, повышение к заключительному визиту наблюдалось у 2,03% пациентов (табл. 2).

## Динамика клинического АД в ходе исследования

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

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

Уже со 2-й недели лечения целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) было достигнуто у 34,62% пациентов, через 1 мес. — у 68,83%. К 3-му месяцу лечения 89,81% пациентов достигли целевого уровня АД (рис. 4). Положительный ответ на терапию отмечен через 2 нед. у 73,77%, через 1 мес. — у 94,88%, через 3 мес. у 99,08% пациентов.

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

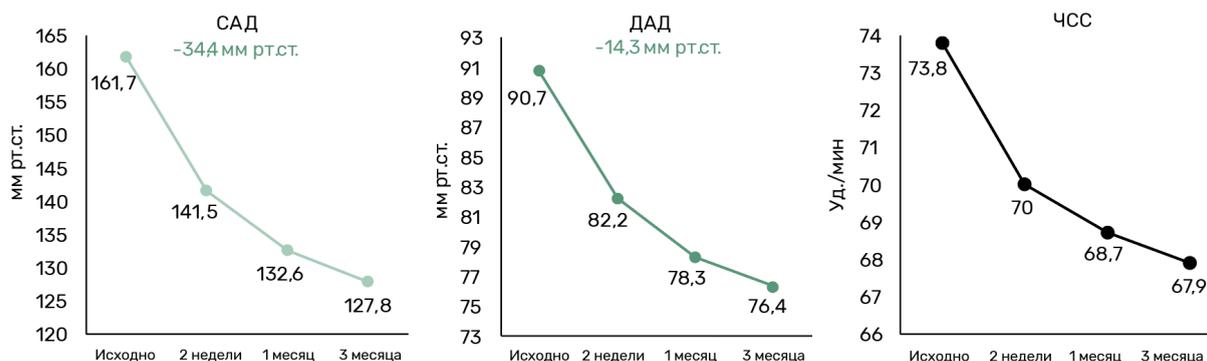


Рис. 3. Динамика АД при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации АРИФАМ.

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

Таблица 3. Динамика АД и ЧСС на фоне назначения Арифамы (n=2169)\*.

Примечание: \* —  $p < 0,01$  для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным. Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

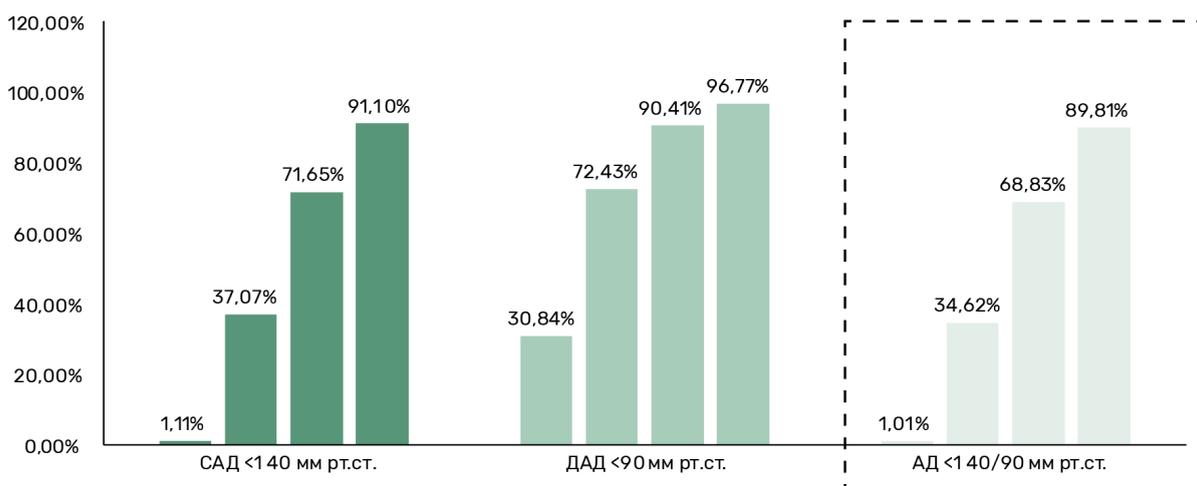


Рис. 4. Частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации Арифам от визита 1 (исходно) к визиту 4 (3 месяца).

### Динамика амбулаторного АД в ходе исследования

Из 2169 пациентов, завершивших исследование, у 1291 пациентов удалось получить дневники само-контроля АД, заполненные в соответствии с протоколом. В этой группе была проанализирована эффективность Арифамы в отношении амбулаторного АД (табл. 4). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД от визита к визиту. Целевого АД <135/85 мм рт.ст. через 2 нед. достигли 22,08%, через 1 мес. — 56,08%, а через 3 мес. — 79,47% пациентов.

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

Таблица 4. Динамика амбулаторного АД на фоне назначения Арифамы (n=1291).

Примечание: \* —  $p < 0,001$  по сравнению с визитом через 2 недели, \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с визитом через 1 мес. Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

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

Таблица 5. Нежелательные явления при назначении Арифамы.

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

Таблица 6. Влияние Арифамы на основные биохимические показатели.

Примечание: \* — значение  $p$  при сравнении с исходными значениями. Сокращения: ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

## Переносимость и нежелательные явления

Терапия Арифамом хорошо переносилась пациентами. Из 2217 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли 48 (2,17%), из них в связи с нежелательными явлениями (НЯ) — 6. Остальные 2169 пациентов (97,83%) завершили программу в соответствии с протоколом.

Основными причинами выбывания были отказ пациента (n=11), отъезд пациента в другой город (n=5), утрата контакта с пациентом (n=4), неявка (n=2), прекращение приема препарата (n=2), “цель, по мнению пациента, уже достигнута” (n=2), несоблюдение режима приема препарата (n=1), пациенту тяжело посещать лечебное учреждение (n=1). В 14 случаях причина прекращения участия в исследовании указана не была.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 13 пациентов (0,59%). Отмечено 3 (0,14%) серьезных нежелательных явления (СНЯ) — госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (1), для плановых оперативных вмешательств — по поводу катаракты (1), по поводу установки кардиостимулятора (1). Из несерьезных НЯ были зарегистрированы 5 пациентов (n=2217), один из которых продолжил терапию (табл. 5). Назначение Арифам сопровождалось достоверным улучшением ряда метаболических параметров, электролитного обмена и функции почек (табл. 6).

## Обсуждение

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

Европейские рекомендации по АГ, вышедшие в 2018 г., во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии<sup>13</sup>. Если в предыдущей версии стартовая комбинированная терапия была оправдана лишь у пациентов с АГ высокого риска или при наличии значимого повышения АД, то текущая версия предлагает большинству лиц с АГ начинать лечение сразу двумя препаратами, предпочтительно, используя фиксированные комбинации (класс IA).

В 2017 г. в России зарегистрирована фиксированная комбинация блокатора кальциевых каналов с тиазидоподобным диуретиком Арифам (“Сервье”, Франция), включающая амлодипин в дозе 5 или 10 мг и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг. Программа АРБАЛЕТ в условиях реальной клинической практики позволила продемонстрировать высокую эффективность перехода на терапию с применением фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных с АГ старше 55 лет. По своей организации программа АРБАЛЕТ относится к исследованиям реальной клинической практики, т.е. выполнялась врачами, не имеющими специальной подготовки.

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

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT (Effects of Fixed Combination of Indapamide Sustained-release with Amlodipine on Blood Pressure in Hypertension)<sup>21</sup>. В него включены 196 пациентов (средний возраст 52 года), исходное среднее АД регистрировалось на уровне 160/98 мм рт.ст., 55% составили не леченные, 45% — находившиеся ранее на монотерапии антагонистами кальциевых каналов и не достигшие целевого АД. За 45-дневный период наблюдения среднее САД и ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом, целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее не леченных, 82% получавших ранее монотерапию. Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено и в ретроспективном анализе исследования NESTOR<sup>20</sup>. 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  $26 \pm 13$  мм рт.ст. по сравнению с исходным в группе индапамида SR/амлодипина и на  $21 \pm 14$  мм рт.ст. в группе эналаприла/амлодипина индапамида ( $p=0,006$ ). Различий между группами по частоте развития отеков, динамике метаболических показателей, скорости клубочковой фильтрации получено не было, в группе диуретика ожидаемо несколько чаще отмечалось снижение уровня калия в крови.

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

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

## Заключение

Таким образом, терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/индапамид (препарат Арифам) у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1-2 степени старше 55 лет обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых цифр АД у 89,81% пациентов на фоне 12-недельной терапии, при хорошем профиле безопасности и метаболической нейтральности.

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

Репринт статьи: Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х., Хасанова Э. Р. Эффективность и переносимость Арифама у пациентов с артериальной гипертонией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(12):64–74. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-64-74>.

## [Инструкция по применению препарата Арифам®](#)

## Литература

1. Kobalava ZhD, Shavarova EK. Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for using the combination of amlodipine/indapamide-retard. *Kardiologiya*. 2017;57(8):60-70. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. *Кардиология*. 2017;57(8):60-70. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10020

2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303:2043. doi:10.12691/ajhr-1-1-2.
3. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434-506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
4. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Aseeva OA, et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the 16. Russian scientific and practical program ARGUS). *Therapeutic archive*. 2002;2:47-51. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Асеева О. А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертонии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив*. 2002;2:47-51.
5. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. *Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection*. Elsevier. 2015,343 p. ISBN: 978-0-12-801387-8.
6. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;111:1121-7. doi:10.1161/01. CIR.0000157159.39889. EC.
7. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383:1912-9. doi:10.1016/S0140- 6736(14)60688-7.
8. Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment. М.: GEOTAR-Media. 2009. p. 864 (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: Гэотар-Медиа. 2009. 864 с. ISBN 978-5-9704-1026-4.
9. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):1033-37. doi:10.1038/ajh.2010.114.
10. Kobalava ZhD, Shavarova EK, Padaryan SS. Fixed combination of amlodipine/indapamide retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. *Arterial hypertension*. 2018;12. In print. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К., Падарьян С. С. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении артериальной гипертонии у лиц старше 55 лет. *Артериальная гипертония*. 2018;12. В печати.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357. doi:10.1093/eurheartj/eh151.
12. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1161/ HYP.0000000000000065.

13. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
14. Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. *Systemic Hypertension*. 2010;3:5- 26. (In Russ.) Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пере- смотр). *Системные гипертензии*. 2010;3:5-26.
15. 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>.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757.
17. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255. doi:10.7326/ACPJC-1991-115-3-065.
18. Lindholm LH, Hansson L, Dahlöf B, et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension-2 (STOP-hypertension-2): a progress report. *Blood Press*. 1996 Sep;5;(5):300-4. doi:10.3109/08037059609078063.
19. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17:193-9. doi:10.1111/jch.12462.
20. Hanon O, Bouilly C, Caillard L, et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens*. 2015;28(8):1064-7. doi:10.1093/ajh/hpu297.
21. Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood Pressure Control with a Single- Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLoS ONE* 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
22. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399- 407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
23. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566- 72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592.
24. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
25. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.