



Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы

Гапон Л. И.

Артериальная ригидность как маркер субклинического поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией (АГ) является важным и независимым предиктором смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. В обзоре рассматриваются факторы, способствующие повышению жесткости сосудистой стенки с фокусом на курение, механизмы повышения артериальной ригидности при старении, влияние артериальной жесткости на повышение систолического и пульсового артериального давления (АД). Особое внимание уделяется влиянию пульсового АД на риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего на частоту инсульта и когнитивных нарушений. Тиазидоподобные диуретики и антагонисты кальция имеют наибольшую доказательную базу в терапии АГ пожилого возраста в связи возможностью снижать систолическое и пульсовое АД, уменьшать артериальную жесткость и положительно влиять на прогноз. Применение комбинированного препарата амлодипин/индапамид ретард способствует более эффективному лечению пациентов АГ пожилого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артерий, пульсовое артериальное давление, фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФГБНУ Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Тюмень, Россия.

Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, ORCID: 0000-0002-3620-0659.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gapon@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОМ — поражение органов-мишеней, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САВИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index).

Рукопись получена 23.04.2024

Рецензия получена 29.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024



Для цитирования: Гапон Л. И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5924. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924. EDN VPKVJT

Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review

Gapon L. I.

Arterial stiffness, as a marker of subclinical target organ damage in patients with hypertension (HTN), is an important and independent predictor of mortality and cardiovascular morbidity. The review examines factors contributing to increased vascular wall stiffness with a focus on smoking, pathogenesis of increased arterial stiffness with aging, and the effect of arterial stiffness on increased systolic and pulse pressure. Particular attention is paid to the effect of pulse pressure on the risk of cardiovascular events, primarily on the incidence of stroke and cognitive impairment. Thiazide-like diuretics and calcium antagonists have the greatest evidence base in HTN treatment in the elderly due to their ability to reduce systolic and pulse pressure, reduce arterial stiffness and have a positive effect on prognosis. The use of amlodipine/indapamide retard combination promotes more effective treatment of elderly patients with HTN.

Keywords: hypertension, arterial stiffness, pulse pressure, fixed-dose combination amlodipine/indapamide retard.

Relationships and Activities. This article was prepared with the support of Servier.

Tyumen Cardiology Research Center — a branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia.

Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659.

Corresponding author:
gapon@infarkta.net

Received: 23.04.2024 **Revision Received:** 29.04.2024 **Accepted:** 02.05.2024

For citation: Gapon L. I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5924. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924. EDN VPKVJT

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Прогноз больных с АГ в первую очередь зависит от уровня артериального давления (АД) и поражения органов-мишеней (ПОМ). Одним из критериев субклинического ПОМ сосудов является артериальная жесткость [1]. Долгое время считалось, что АГ приводит к утолщению и ригидности центральных артерий (т.е. ригидность является след-

ствием повышения АД), в то время как более поздние данные свидетельствуют о том, что ригидность может предшествовать АГ (т.е. ригидность является причиной). В настоящее время получены доказательства возможности жесткости сосудов быть как причиной, так и следствием АГ [2]. АГ и сосудистая жесткость повышаются с возрастом и тесно связаны с процессами старения. Высокое АД может вызвать повреждение сосудов и фрагментацию эластина, что способствует повышенной жесткости. С другой сто-

роны, ригидность аорты увеличивает систолическое АД (САД), что приводит к повышению пульсового АД (ПАД). АГ и старение могут оказывать аддитивный эффект, о чем свидетельствует факт наличия более жестких артерий у пожилых больных с АГ, по сравнению с пациентами с нормальными показателями АД соответствующего возраста [3]. Как старение, так и АГ связаны со структурными, механическими и функциональными изменениями в сосудистой стенке, характеризующимися повышенной жесткостью артерий, снижением эластичности, нарушением растяжимости, дисфункцией эндотелия и повышением сосудистого тонуса [4]. Необходимо отметить, что риск развития сердечно-сосудистых событий и повышенная жесткость сосудов увеличивается с возрастом как у нормотензивных пациентов, так и у больных с АГ [5-7].

Методология исследования

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, PubMed/MEDLINE. Ключевыми словами для поиска литературных источников были: артериальная жесткость, пульсовое артериальное давление, курение, прекращение курения, амлодипин/индапамид ретард, arterial stiffness, pulse blood pressure, smoking, smoking cessation, amlodipine/indapamide retard.

Результаты

Причины повышенной жесткости сосудов

Причиной возрастного увеличения жесткости сосудов является изменение внеклеточного матрикса сосудов в результате увеличения содержания коллагена и уменьшения содержания эластина, нарушение структуры коллагена и эластина, отложение кальция, дисфункция эндотелия и изменение количества гладкомышечных клеток сосудов [8]. Основным медиатором повышенной жесткости сосудов является разрушение эластина под действием матриксных металлопротеиназ и сывороточной эластазы [9]. Кроме того, на жесткость сосудов влияют повышенное потребление соли [10], отложение кальция в аорте [11]. Влияние отложения кальция в аорте на ригидность сосудов было наиболее выражено у пациентов, резистентных к антигипертензивной терапии, что позволяет предположить, что жесткость артерий не только способствует развитию изолированной систолической гипертензии, но также может быть вовлечена в резистентность к лечению АГ [10].

Еще в Роттердамском исследовании показано, что жесткость аорты повышается с увеличением количества бляшек, следовательно, ригидность сосудов тесно связана с атеросклерозом [12]. Однако повышенная жесткость сосудов также является признаком старения даже при отсутствии атеросклероза [13]. В механизмах развития повышенной жесткости

сосудов, связанных с атеросклерозом, задействовано множество различных факторов: гиперхолестеринемия [8], избыточный вес/морбидное ожирение, повышенный окислительный стресс [8, 14, 15].

Сахарный диабет (СД) предрасполагает к ССЗ и повышенной ригидности артерий [16]. Величина влияния СД на жесткость артериальной стенки была сопоставима с эквивалентом 6-15 лет хронологического старения сосудов [17]. Было высказано предположение, что жесткость сосудов у пациентов с СД может быть связана скорее с ролью СД и нарушенный метаболизма, чем со старением как таковым, в пользу этого свидетельствуют факты повышения жесткости артерий по сравнению с контрольными субъектами даже у пациентов с предиабетом [18] и у пациентов с нарушением уровня глюкозы натощак, но без других сердечно-сосудистых осложнений [19]. Повышенная ригидность артерий у больных СД оказывает отрицательное влияние на прогноз и способствует увеличению смертности [20-22].

Старение приводит к множеству изменений в сердечно-сосудистой системе и является мощным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Отличительной чертой этого процесса является повышенная жесткость центральных сосудов за счет фрагментации эластиновых волокон и замены их более жестким коллагеном, что приводит к более раннему возвращению отраженной пульсовой волны, усилению прямой волны и, следовательно, повышению центрального САД, увеличению ПАД, увеличению условий сердечной нагрузки и ухудшению перфузии жизненно важных органов [8].

В большинстве возрастных групп сердечно-сосудистый риск для мужчин выше, чем для женщин, равновесие достигается лишь при достижении женщинами периода постменопаузы [23]. Существуют половые различия во временной динамике жесткости артерий и связанного с ней риска ССЗ, который непропорционально возрастает у женщин в постменопаузе. В постменопаузе связь между артериальной ригидностью и смертностью почти в 2 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами. Понимание механизмов, определяющих половые различия в жесткости сосудов, может помочь в разработке новых методов лечения, специфичных для пола, для снижения риска ССЗ [8, 24].

АГ, жесткость сосудов и курение

В Российской Федерации (РФ) регистрируется высокая распространенность сочетания АГ и курения [25]. Взаимосвязь курения и АГ заключается в общности таких патофизиологических механизмов, как активация симпатической нервной системы, окислительный стресс, вазопрессорные эффекты, связанные с увеличением маркеров воспаления. Курение также приводит к дисфункции эндотелия, повреждению сосудов и повышению жесткости артерий, что спо-

способствует развитию АГ [26, 27]. Влияние курения на эластичность артерий приводит к прогрессированию сосудистой жесткости ССЗ [28-30]. Известно, что наличие курения в общей популяции ускоряет старение сосудов и способствует формированию синдрома раннего сосудистого старения, а риск выявления повышенной артериальной ригидности у курильщиков в 2 раза выше, чем у некурящих [31].

Жесткость артерий определяется тремя составляющими:

- количественными структурными изменениями артериальной стенки (утолщением фиброэластического компонента интимы, повышением накопления внеклеточного матрикса, повышением коллагенового компонента наряду со снижением эластического) [32];
- качественными структурными нарушениями (происходит сшивание молекул гликированного коллагена друг с другом, что приводит к потере эластичности коллагена и как следствие к снижению эластичности артерий и миокарда) [33];
- функциональными компонентами (вазоконстрикция и сужение периферических артериол приводит к возникновению отраженных волн, которые раньше возвращаются к сердцу и увеличивают центральное ПАД) [34].

Все компоненты повышения жесткости сосудов задействованы в процессе старения организма и повышаются под воздействием курения. Курение является более мощным фактором риска ССЗ у женщин, чем у мужчин, т.к. обнаружены половые различия влияния курения на жесткость артерий. Продолжительность курения была связана с повышенной жесткостью артерий независимо от пола; однако у женщин наблюдали значительно меньшую продолжительность хронического курения. Эти результаты позволяют предположить, что женщины могут быть более чувствительны к пагубному воздействию курения на сосуды, следовательно, им требуется меньшее воздействие курения для возникновения ригидности крупных артерий [35]. Исследования о заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) молодых мужчин с АГ показали, что ИМ у этих пациентов развивался в 18,3 раз чаще в сравнении с женщинами. Такие различия авторы объяснили в 12 раз большей частотой курения среди обследованных мужчин [36]. Другие исследователи отмечают, что ИМ среди курящих развивался на 12,5 лет раньше в сравнении с никогда не курившими пациентами [37]. Ряд авторов рассматривает курение как самый агрессивный поведенческий фактор риска, вклад которого в раннее сосудистое старение и повышенную жесткость сосудов превышал абдоминальное ожирение, низкую физическую активность (гиподинамию >75% рабочего времени), стресс (напряженный режим работы), питание без ограничений, отягощенную наследственность по ССЗ и злоупотребление алкоголем. Длительный

(>20 лет) стаж курения был связан с 11,6 потенциально утраченными годами жизни [38].

Важное значение имеют работы о влиянии прекращения курения на жесткость артерий [39, 40]. Метаанализ с включением тринадцати исследований показал, что прекращение курения существенно снижает жесткость артерий, причем этот эффект был значительно сильнее у здоровых испытуемых [28]. Эти данные имеют важное значение в профилактике кардиологических заболеваний, поскольку прекращение курения частично уменьшает или даже устраняет влияние этого фактора на артериальную ригидность. Некоторая прибавка массы тела у отдельных пациентов после прекращения курения не повышает риск ССЗ и не уменьшает пользу от прекращения курения в снижении смертности [41-43].

Следовательно, сочетание АГ и курения способствует повышению жесткости сосудов, приводит к более высоким цифрам АД у этих пациентов и более раннему ПОМ, что влияет на сердечно-сосудистый риск и риск смерти от всех причин [44].

Измерение жесткости артерий

"Золотым стандартом" для измерения сосудистой жесткости является скорость пульсовой волны (СПВ) [45], которая указана в клинических рекомендациях в качестве основного метода оценки жесткости сосудистой стенки [1]. Величина СПВ >10 м/с свидетельствует о повышенном риске неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий, т.к. повышение СПВ тесно связано и с понижением скорости клубочковой фильтрации. СПВ является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [46-48]. Однако при использовании СПВ в качестве показателя жесткости артерий необходимо учитывать, что артериальная стенка представляет собой тип "гиперэластичного" материала, т.е. жесткость зависит от АД — чем выше АД, тем выше СПВ для той же артериальной стенки. Поэтому для оценки артериальной жесткости в Японии в 2004г был разработан сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI), представляющий собой модифицированный индекс жесткости сосудов, при определении которого исключается влияние АД [49-52]. По мнению некоторых экспертов, применение CAVI может иметь преимущество при проведении скрининга, динамического наблюдения и оценки эффекта проводимой терапии у больных атеросклерозом различной локализации, анализа эффективности вторичной профилактики и реабилитации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеваниями сосудов головного мозга [45]. Индекс CAVI включает поправку на АД, прост в измерении и отражает истинную артериальную жесткость [53], но его широкое использование в российской клинической практике ограничено фактом доступности приборов для его оценки [54].



1. Общая характеристика лекарственного препарата Арифам, РУ ЛП-№(001627)-(РГ-РУ) от 29.12.2022. Индапамид 1,5 мг в препарате Арифам модифицированного высвобождения распределен в специальном матрикс-носителе, что позволяет постепенно высвобождать индапамид.

СОСТАВ¹. Арифам 5 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 6,935 мг амлодипина безилата, что соответствует 5,000 мг амлодипина, и 1,500 мг индапамид. Арифам 10 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 13,870 мг амлодипина безилата, что соответствует 10,000 мг амлодипина, и 1,500 мг индапамид. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**¹. Препарат Арифам показан к применению у взрослых. Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**¹. По 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. При терапевтической необходимости доза лекарственного препарата Арифам может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой. Особые группы пациентов. Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) прием препарата противопоказан. Коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени не требуется. Лица пожилого возраста. Может назначаться с учетом функции почек. Пациенты с нарушением функции печени. При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Рекомендации по дозированию амлодипина не установлены для пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени, поэтому дозу следует подбирать с осторожностью, и лечение следует начинать с наименьшей дозы. Дети. Безопасность и эффективность применения препарата Арифам у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ**¹. Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидами, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемию. Период грудного вскармливания. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Детский возраст до 18 лет. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т. е. препарат содержит лактозу). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ**. Печеночная энцефалопатия. Применение лекарственного препарата следует немедленно прекратить. Фоточувствительность. Прекратить лечение. С осторожностью: сниженный объем циркулирующей крови, пожилой возраст, пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени, пациенты с периферическими отеками и асцитом, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пациенты с удлиненным интервалом QT, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, сахарный диабет, стеноз почечной артерии (в том числе, двусторонний), единственная функционирующая почка, почечная недостаточность, подагра. **Меры предосторожности при применении**. Гипертонический криз. Безопасность и эффективность не установлены. Водно-электролитный баланс. Содержание ионов натрия в плазме крови; необходимо определить до начала лечения. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Содержание ионов калия в плазме крови; необходимо предотвратить развитие гипокалиемии, у пациентов с высоким риском ее развития; пожилого возраста, ослабленных и/или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечная недостаточность, лица с удлиненным интервалом QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Гипокалиемию, вызванную в сочетании с низкой концентрацией магния в плазме крови, может быть устойчивой к лечению, в случае если не скорректировано содержание магния в плазме крови. Содержание магния в плазме крови; было показано, что тиазиды и подобные им диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомagneмии. Содержание кальция в плазме крови; до исследования функции паратиреоидной железы лечение следует прекратить. Содержание глюкозы в плазме крови; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Функция почек. В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. При нарушении функции почек дозу препарата следует подбирать с учетом содержания отдельных компонентов. Мочевая кислота. Может увеличиться риск развития приступов подагры. Функция печени. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени. Тяжелая почечная недостаточность. Следует избегать приема препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Сульфонидами или их производными могут вызвать идиосинкротическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, переходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы (ОЗГ). Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения ОЗГ может привести к необратимой потере зрения. Прежде всего необходимо максимально быстро отменить препарат. Спортсмены. Следует обратить внимание на то, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста. Пациенты пожилого возраста. С учетом функции почек. Вспомогательные вещества. Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, легкой лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Содержание натрия. Менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**¹. Амлодипин. Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется: дантролен, грейпфрут или грейпфрутовый сок. Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности: ингибиторы цитохрома CYP3A4, индукторы цитохрома CYP3A4, симвастатин. Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты: оказывает дополнительно гипотензивное действие при одновременном приеме с другими препаратами, обладающими антигипертензивным действием. Индапамид. Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется: препараты лития. Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности: препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт», нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (33 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, другие препараты, вызывающие гипокалиемию: (амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное назначение), тетракозактид, слабительные, стимулирующие моторику кишечника), сердечные гликозиды, баклофен, аллопуринол. Комбинации препаратов, требующие внимания: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, нейролептики, соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероиды, тетракозактид (системное применение). **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**¹. Не рекомендуется применять во время беременности. Противопоказан в период грудного вскармливания. Фертильность. Амлодипин. У некоторых пациентов наблюдались обратимые биохимические изменения в половых сперматозоидах. Не имеется достаточно клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию. В исследовании на крысах было выявлено нежелательное влияние на фертильность у самцов. Индапамид. Исследования репродуктивной токсичности не показали влияние на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Можно предположить отсутствие влияния на фертильность у человека. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**¹. Препарат Арифам оказывает небольшое либо умеренное влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами. Амлодипин. Если у пациентов, получающих амлодипин, наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реакированию может быть нарушена. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения. Индапамид. Не влияет на внимательность. В отдельных случаях могут возникать реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в сочетании с приемом другого антигипертензивного препарата. В результате может нарушаться способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**¹. Очень часто: отек. Часто: гипокалиемию, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, нарушение зрения, диплопия, сердцебиение, приливы крови к коже лица, одышка, боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, макулопапулезная сыпь, отек лодыжек, спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: гипонатриемия с гиповолемией, ринит, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, тремор, изменение вкуса (дисгевзия), обморок, снижение чувствительности, парестезия, звон в ушах, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), артериальная гипотензия, кашель, рвота, сухость во рту, пурпура, alopecia, изменение цвета кожи, гипертрихоз, зуд, кожная сыпь, экзантема, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, поллажурия, эректильная дисфункция, гинекомастия, боль в грудной клетке, боль, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: гипохлоремия, гипонатриемия, спутанность сознания, вертиго. Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, реакции гиперчувствительности, гипергликемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, васкулит, панкреатит, гастрит, гиперлазия десен, гепатит, желтуха, нарушение функции печени, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность, почечная недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов. Частота неизвестна: экстрапиримидное расстройство (экстрапиримидный синдром), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, миопия, нечеткое зрение, острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), мышечная слабость, рабдомиолиз, возможное обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в плазме крови во время лечения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА**¹. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**¹. Индапамид – это производное сульфонидами с индольным кольцом, относящееся к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **Лекарственная форма, характер и содержание первичной упаковки**¹: таблетки, с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку (ПХ/Ан). По 2 или 6 контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем в пачку картонную. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

ПАД и жесткость сосудов у больных АГ пожилого возраста

Изолированная систолическая АГ, определяемая как повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. при диастолическом АД (ДАД) < 90 мм рт.ст., является преобладающим фенотипом у больных пожилого возраста [55]. Увеличение САД способствует росту постнагрузки на левый желудочек, следствием чего является гипертрофия миокарда и увеличение его потребности в кислороде, что происходит на фоне гипоперфузии коронарных артерий в связи со снижением ДАД. К повышению САД и снижению ДАД приводит увеличение жесткости сосудов [56, 57]. ПАД, которое рассчитывается как разность между САД и ДАД и является интегральным показателем для оценки влияния АД на риск ССЗ, коррелирует с индексом augmentation, характеризующим прирост САД за счёт наложения отражённых волн при увеличении ригидности аорты. В основе увеличения ПАД лежат 2 ведущих механизма: прогрессирующее увеличение жесткости магистральных артерий, возникающее на фоне дисфункции эндотелия и непосредственного изменения структуры стенок сосудов, и избыточное отражение пульсовых волн от периферических сосудов с высоким сопротивлением за счет повышения ригидности [58]. Согласно действующим рекомендациям ПАД ≥ 60 мм рт.ст. представляет собой маркер поражения сосудов и увеличения их жесткости у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с АГ [59].

Следовательно, повышенная жесткость сосудов имеет важные последствия для сердечно-сосудистого здоровья. Во-первых, увеличение жесткости артерий вызывает АГ, особенно изолированную систолическую АГ, которая характеризуется повышением ПАД. Во-вторых, повышение жесткости артерий снижает коронарное перфузионное давление и увеличивает нагрузку на левый желудочек, способствуя ремоделированию и дисфункции левого желудочка. В-третьих, более высокое ПАД увеличивает проникновение пульсирующего потока в микроциркуляторное русло органов-мишеней, таких как почки и головной мозг, при этом паренхима органов подвергается неблагоприятным воздействиям [49]. Таким образом, жесткость артерий играет центральную роль в гемодинамической дисфункции, которая характеризуется чрезмерным повышением ПАД, что приводит к сердечной недостаточности, нарушению коронарной перфузии, цереброваскулярным заболеваниям и хроническим заболеваниям почек [49].

ПАД оказывает отрицательное влияние на прогноз

По данным Фремингемского исследования по мере увеличения ПАД у больных пожилого возраста нарастает ПОМ и возрастает коронарный риск [60]. В исследовании PUMA было продемонстрировано, что увеличение среднесуточного ПАД > 53 мм рт.ст. приводило к пятикратному возрастанию рис-

ка всех сердечно-сосудистых осложнений [61, 62]. На примере большой популяции лиц мужского пола (> 19 тыс. человек) с нормальным АД и АГ, которую наблюдали в течение 20 лет, было обнаружено, что повышенное ПАД является сильным предиктором ИМ как при нормальном, так и при повышенном АД, особенно у лиц старше 55 лет [63]. Исследование Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly program включало пациентов в возрасте 65 лет и старше без ИБС или хронической сердечной недостаточности на момент начала наблюдения и установило, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт.ст. способствует увеличению риска развития ИБС на 12% и увеличению риска смерти по любой причине на 6% [64]. В литературе имеется достаточно доказательств о влиянии ПАД на риск развития инсульта и когнитивных нарушений у больных пожилого возраста. Связь между повышенным САД, ПАД и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями была обнаружена в Фремингемском исследовании как у больных с АГ, так и у пациентов с нормальными показателями АД, причем у пациентов с изолированной систолической гипертензией было в 2-4 раза больше инсультов, чем у лиц с нормальным уровнем АД [60, 64]. Были получены убедительные данные связи повышенной жесткости сосудов, на что указывает повышенное ПАД, с инсультом и общей смертностью, независимо от влияния среднего АД, у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией: при каждом повышении ПАД на 10 мм рт.ст. происходит увеличение риска инсульта на 11% и риска смертности от всех причин на 16% [65]. В одном из первых многоцентровых исследований SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у 4736 пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [66]. Схожие результаты были получены в ограниченном испанском исследовании EPICARDIAN [67]. В обзоре Остроумовой О.Д. и др. (2021) приводятся убедительные данные о влиянии ПАД на центральную нервную систему. **Одной из главных причин снижения когнитивных способностей может быть неизбежное повышение ПАД из-за возрастной ригидности крупных проводящих артерий, таких как сонные артерии**, что, в свою очередь, приводит к повреждению и гибели нейронов и тем самым способствует возникновению и прогрессированию когнитивных нарушений. Механизм развития когнитивных нарушений заключается в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера, интенсификации продукции активных форм кислорода в центральной нервной системе, формированию эндотелиальной дисфункции, стимуляции образования β -амилоида — субстрата болезни Альцгеймера и деменции при ней [68]. Особого внимания заслуживают

работы о влиянии ПАГ не только на окислительный стресс и воспаление в веществе головного мозга, но и на повышение продукции β -амилоида, ответственного за когнитивные нарушения [69, 70].

ПАД как мишень антигипертензивной терапии

Причинным фактором очень высоких значений ПАД может быть выраженная ригидность артерий вследствие АГ и увеличения биологического возраста сосудов. ПАД является важным клиническим параметром, обладающим независимым прогностическим значением для пациентов с АГ. Разные классы антигипертензивных препаратов могут быть использованы у пожилых пациентов, однако отмечено, что тиазидоподобные диуретики и блокаторы кальциевых каналов предпочтительны при изолированной систолической АГ и повышении ПАД [71]. Кобалава Ж. Д. (2017) обосновывает показания к применению комбинации амлодипин/индапамид ретард у больных АГ пожилого возраста патофизиологическими особенностями этой формы АГ: снижением секреции ренина с уменьшением количества нефронов и повышением солечувствительности [72]. Следовательно, у больных АГ пожилого возраста преобладает натрий-объемзависимая низкорениновая форма АГ. Одно из немногих эпидемиологических исследований по сравнению эпидемиологии инсульта и острого ИМ, выполненных в г. Дижоне (Франция), показало, что у пожилых пациентов инсульт является самым частым осложнением АГ. Относительная частота инсульта в сравнении с частотой ИМ у женщин <65 лет составляет 0,88, а у женщин >65 лет — 2,32. Начиная с возраста 65–69 лет и далее, частота инсульта начинает значительно превосходить частоту острого ИМ. Относительная частота у мужчин <55 лет составляет 0,60, у мужчин от 55 до 75 лет — 1,01 и у мужчин >75 лет — 2,01 [73]. Инсульт, без сомнения, — наиболее опасное осложнение у пациентов с АГ старше 65 лет. Доказана связь САД и риска инсульта у больных пожилого возраста [74].

Результаты крупных многоцентровых исследований (SYST-EUR, SHEP, STOP Hypertension 2) подтверждают высокую антигипертензивную эффективность диуретиков и антагонистов кальция у больных пожилого возраста и доказанное влияние на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Диуретик индапамид ретард является не только одним из лучших диуретиков по эффективности и безопасности, но и устраняет солечувствительность и снижает частоту инсульта [75, 76]. **Особого внимания заслуживают работы о влиянии диуретиков на смертность, в которых показано, что только тиазидоподобные диуретики значительно снижают смертность** [77, 78]. В единственном исследовании HUYET, выполненном у больных АГ старше 80 лет, показано на фоне лечения индапамидом ретард снижение общей смертности на 21%, числа смертельных и несмертельных инсультов на 30%, смертельной и несмертельной сердечной недо-

статочности — на 64%, смертельных инсультов — на 39% [75]. В одном из последних обзоров литературы собраны многочисленные доказательства по влиянию амлодипина у больных АГ на основные кардиологические события, подчеркивается, что амлодипин является разумным выбором для пожилых людей из-за его способности контролировать АД и защищать от инсульта и ИМ [79].

С учетом высокой клинической эффективности, безопасности, комбинация тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция особенно полезна пожилым пациентам с систолической АГ и повышением ПАД, поскольку оба класса препаратов обеспечивают лучшую защиту сосудов головного мозга, чем другие классы антигипертензивных препаратов [80].

Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард

При назначении комбинированной терапии предпочтение часто отдается фиксированным комбинациям, что является одним из лучших способов повышения приверженности лечению. Появление фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина значительно упростило режим дозирования антигипертензивной терапии у пациентов пожилого возраста. В настоящее время в РФ зарегистрирована фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард (препарат Арифам, Сервье, Франция), которая имеет собственную доказательную базу по способности снижать повышенное ПАД. Использование фиксированной комбинации амлодипина/индапамида ретард у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2 степени в РФ показало высокую антигипертензивную эффективность с достижением целевых значений АД у 93% пациентов на фоне 12-нед. терапии, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. Представленная комбинация дополнительно снижала центральное САД, ПАД в аорте, а также СПВ [81]. Подобные результаты были получены в Германии после регистрации комбинации индапамида ретард и амлодипина [82].

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении 196 пациентов с АГ оценивалась в многоцентровом открытом проспективном исследовании EFFICIENT (EFFECTS of a FIXED Combination of Indapamide sustained-release with amlodipine on blood pressure in hypertension) [83]. Исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность комбинации: через 45 дней терапии среднее САД/ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом целевого уровня АД достигли 85% всех пациентов.

В РФ фиксированная комбинация индапамида ретард и амлодипина изучена в проспективной наблюдательной программе АРБАЛЕТ, целью которой явилась оценка эффективности и безопасности тера-

пии с использованием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид ретард (Арифам) у амбулаторных больных с АГ старше 55 лет в условиях реальной клинической практики. Критерием включения пациентов в исследование было повышение САД и ПАД. В исследование включили >2 тыс. пациентов. Результаты показали снижение САД в среднем 34,4 мм рт.ст., ДАД на 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. Количество пациентов с ПАД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость и метаболическую нейтральность, побочные эффекты отмечены всего у 0,59% пациентов [84]. В другом локальном отечественном исследовании при применении фиксированной комбинации амлодипина и индапамида ретард получен сходный антигипертензивный эффект, кроме того, было **показано снижение параметров жесткости сосудистой стенки, показателя расчетного сосудистого возраста и улучшение параметров качества жизни пациентов** [85].

Полученные данные демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид ретард у больных АГ пожилого возраста.

Литература/References

- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, et al. Central artery stiffness in hypertension and aging. Circ. Res. 2016;118:379-81. doi:10.1161/circresaha.115.307722.
- Verwoert GC, Franco OH, Hoeks AP, et al. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. J. Hypertens. 2014;32:1606-12. doi:10.1097/HJH.0000000000000237.
- Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT. Am. J. Med. 2016;129:1251-8. doi:10.1016/j.amjmed.2016.08.032.
- Safar ME, Asmar, Benetos A, et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness. Hypertension. 2018;72:796-805. doi:10.1161/hypertensionaha.118.11212.
- de Mendonca GS, de Souza DF, de Brunelli AC, et al. Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. American Journal of Hypertension. 2018;20(9):1285-93. doi:10.1111/jch.13358.
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. Front Cardiovasc Med. 2020;7:544302. doi:10.3389/fcvm.2020.544302.
- Vatner SF, Zhang J, Vyzas C, et al. Vascular Stiffness in Aging and Disease. Front. Physiol. 2021;12:762437. doi:10.3389/fphys.2021.762437.
- Wallace YS, Mceniery CM, Dakham Z, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005;25:372-8. doi:10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41.
- Baldo MP, Brant LC, Cunha RS, et al. The association between salt intake and arterial stiffness is influenced by a sex-specific mediating effect through blood pressure in normotensive adults: the ELSA-Brasil study. J. Clin. Hypertens. 2019;21:1771-9. doi:10.1111/jch.13728.
- Guo J, Fujiyoshi A, Willcox B, et al. Increased aortic calcification is associated with arterial stiffness progression in multiethnic middle-aged men. Hypertension. 2017;69(1):102-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08459.
- Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke. 2001;32:454-60. doi:10.1161/01.str.32.2.454.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. Hypertension. 2015;65:252-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.

Заключение

Жесткость артерий является одним из критериев ПОМ у больных АГ и определяет наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. С возрастом наблюдается увеличение распространенности АГ и повышение сосудистой жесткости. На жесткость артерий влияют многие факторы риска, в первую очередь, курение. Клиническое значение повышенной жесткости сосудов обусловлено влиянием на САД и особенно на ПАД, поскольку при повышении ПАД значительно возрастает сердечно-сосудистый риск, в первую очередь увеличивается частота инсультов и когнитивных нарушений. Лидирующая роль в лечении АГ у пожилых пациентов и профилактике осложнений принадлежит диуретикам и антагонистам кальция, поскольку эти препараты обладают высокой эффективностью, безопасностью, способностью снижать ПАГ и артериальную жесткость и уменьшать сердечно-сосудистый риск. Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард (Арифам, Сервье, Франция) дает новые возможности практическому врачу в коррекции САД и ПАД.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

- Zagura M, Kals J, Serg M, et al. Structural and biochemical characteristics of arterial stiffness in patients with atherosclerosis and in healthy subjects. Hypertens. Res. 2012;35:1032-7. doi:10.1038/hr.2012.88.
- Pasupuleti VR, Arigela CS, Gan SH, et al. A review on oxidative stress, diabetic complications, and the roles of honey polyphenols. Oxid. Med. Cell Longev. 2020;8878172. doi:10.1155/2020/8878172.
- Hosomi Y, Ushigome E, Kitagawa N, et al. Predictive power of isolated high home systolic blood pressure for cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus: KAMOGAWA-HBP study. Diab Vasc Dis Res. 2023;20(6):14791641231221264. doi:10.1177/14791641231221264.
- Loehr LR, Meyer M, Poon AK, et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC Study. Am. J. Hypertens. 2016;29(9):1038-45. doi:10.1093/ajh/hpw036.
- Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial stiffness preceding diabetes. Circ. Res. 2020;127:1491-8. doi:10.1161/circresaha.120.317950.
- Perkattanapipat P, D'agostino RB Jr, Link KM, et al. Location of arterial stiffening differs in those with impaired fasting glucose versus diabetes: implications for left ventricular hypertrophy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Diabetes Metab. Res. Rev. 2009;58:946-53. doi:10.2337/db08-1192.
- Liu C, Pan H, Kong F, et al. Association of arterial stiffness with all-cause and cause-specific mortality in the diabetic population: A national cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;8;14:1145914. doi:10.3389/fendo.2023.1145914.
- Wu LD, Chu P, Kong CH, et al. Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality among adults with diabetes. Front Cardiovasc Med. 2023;17;10:1157163. doi:10.3389/fcvm.2023.1157163.
- Li D, Cao F, Cheng W, et al. Predictive value of estimated pulse wave velocity for cardiovascular and all-cause mortality in individuals with obesity. Diabetol Metab Syndr. 2023;9;15(1):40. doi:10.1186/s13098-023-01011-2.
- Ivanova OS, Maychuk EY, Voevodina IV, et al. Arterial hypertension and stiffness in women of different age groups and reproductive status. Eurasian heart journal. 2023;(3):62-7. (In Russ.) Иванова О. С., Майчук Е. Ю., Воеводина И. В. и др. Артериальная гипертензия и сосудистая жесткость у женщин различных возрастных групп и репродуктивного статуса. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):62-7. doi:10.38109/2225-1685-2023-3-62-67.
- Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, et al. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:153-68. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_10.

25. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
26. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
27. Platonova EV, Fedorova EYu, Gorbunov VM. Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3263. (In Russ.) Платонова Е.В., Федорова Е.Ю., Горбунов В.М. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3263. doi:10.15829/1728-8800-2022-3263.
28. Saz-Lara A, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, et al. The effect of smoking and smoking cessation on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022;2(14):297-306. doi:10.1093/eurjcn/zvab102.
29. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047.
30. Milutina MY, Makarova EV, Menkov NV, et al. Effect of smoking on arterial stiffness in men of working age. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):53-7. (In Russ.) Милутина М.Ю., Макарова Е.В., Меньков Н.В. и др. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):53-7. doi:10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57.
31. Wei YJ, Liu HL, Liu BJ, et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology*. 2013;64:273-80. doi:10.1177/0003319712447888.
32. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471-82. doi:10.1111/joim.12605.
33. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438-45. doi:10.1097/HJH.0000000000000565.
34. Sehgel NL, Sun Z, Hong Z, et al. Augmented vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion when hypertension is superimposed on aging. *Hypertension*. 2015;65(2):370-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04456.
35. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, et al. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. The effect of smoking on arterial stiffness. *Br J Pharmacol*. 2019;176:4208-25. doi:10.1111/bph.14624.
36. Aksenova AV, Oshchepkova EV, Orlovskii AA, et al. Gender-age peculiarities of smoking and diabetes mellitus role in the development of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020;17(4):24-31. (In Russ.) Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А. и др. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):24-31. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200245.
37. Korneeva NV, Zharsky S, Shevtsov BP, et al. Features of the course of myocardial infarction in smokers. *Far Eastern Medical Journal*. 2018;2:16-22. (In Russ.) Корнеева Н.В., Жарский С.Л., Шевцов Б.П. и др. Особенности течения инфаркта миокарда у курящих. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;2:16-22.
38. Filippov AE, Lazurenko EV, Tuktarov AM. The status of smoking and its relationship with early vascular aging. *Cardiology: news, opinions, training*. 2022;2:38-44. (In Russ.) Филиппов А.Е., Лазуренко Е.В., Туктаров А.М. Статус курения и его взаимосвязь с ранним сосудистым старением. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2022;2:38-44. doi:10.33029/2309-1908-2022-10-2-38-44.
39. Okorare O, Evbayekha EO, Adabale OK, et al. Smoking Cessation and Benefits to Cardiovascular Health: A Review of Literature. *Cureus*. 2023;9(15(3)):e35966. doi:10.7759/cureus.35966.
40. Lee GB, Shim JS, Kim HC. Dose-response association between smoking cessation and arterial stiffness: the cardiovascular and metabolic diseases etiology research center (CMERC) cohort. *Korean Circ J*. 2020;50(4):361-9. doi:10.4070/kcj.2019.0270.
41. Sahle BW, Chen W, Rawal LB. Weight Gain After Smoking Cessation and Risk of Major Chronic Diseases and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;1(4(4)):e217044. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7044.
42. Suutari-Jääskö A, Ylitalo A, Ronkaine J. Smoking cessation and obesity-related morbidities and mortality in a 20-year follow-up study. *PLoS One*. 2022;28;17(12):e0279443. doi:10.1371/journal.pone.0279443.
43. Liu G, Hu Y, Zong G, et al. Smoking cessation and weight change in relation to cardiovascular disease incidence and mortality in people with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):125-33. doi:10.1016/S2213-8587(19)30413-9.
44. Korneeva NV, Gavrilo ES. Hypertension: smoking or quit. Clinical difficulties. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3692. (In Russ.) Корнеева Н.В., Гаврилов Е.С. Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. *Клинические сложности пунктуации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3692. doi:10.15829/1728-8800-2023-3692. EDN IIFLHX.
45. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
46. Jae SY, Heffernan KS, Park JB, et al. Association between estimated pulse wave velocity and the risk of cardiovascular outcomes in men. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;10(28(7)):e25-e27. doi:10.1177/2047487320920767.
47. Heffernan KS, Charry D, Xu J, et al. Estimated pulse wave velocity and incident heart failure and its subtypes: Findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J Plus*. 2023;25:100238. doi:10.1016/j.ahjo.2022.100238.
48. Heffernan KS, Stoner L, London AS, et al. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging. *PLoS One*. 2023;26;18(1):e0280896. doi:10.1371/journal.pone.0280896.
49. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jicc.2021.07.011.
50. Nagayama D, Fujishiro K, Suzuki E, et al. Comparison of Predictive Ability of Arterial Stiffness Parameters Including Cardio-Ankle Vascular Index, Pulse Wave Velocity and Cardio-Ankle Vascular Index. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;12;18:735-45. doi:10.2147/VHRM.S378292.
51. Spronck B, Obeid MJ, Paravathaneni M, et al. Predictive Ability of Pressure-Corrected Arterial Stiffness Indices: Comparison of Pulse Wave Velocity, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), and CAVIO. *Am J Hypertens*. 2022;8;35(3):272-80. doi:10.1093/ajh/hpab168.
52. Park JB, Sharman JE, Li Y, et al. Expert Consensus on the Clinical Use of Pulse Wave Velocity in Asia. *Pulse*. 2022;10:1-18. doi:10.1159/000528208.
53. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index — What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):619-27. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем, и к чему стремимся. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):619-27. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09.
54. Vasyutin IA, Leon K, Safronova TA. Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5272. (In Russ.) Васютин И.А., Леон К., Сафронова Т.А. и др. Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5272. doi:10.15829/1560-4071-2023-5272. EDN IQNVXV.
55. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 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.
56. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Aseeva OA, et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the Russian scientific and practical program ARGUS). *Therapeutic archive*. 2002;2:47-51. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Асеева О.А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертензии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив*. 2002;2:47-51.
57. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, et al. Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiology Research and Practice*. 2011: Article ID 263585, 8 pages. doi:10.4061/2011/263585.
58. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(1):13-24. doi:10.1177/1753944707086652.11.
59. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
60. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful for predicting coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation*. 1999;100:354-360. doi:10.1161/01.cir.100.4.354.
61. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801. doi:10.1161/01.hyp.24.6.793.
62. Verdecchia P, Reboldi G, Mazzotta G, et al. The Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) Study. *Panminerva Med*. 2021;63(4):464-71. doi:10.23736/S0031-0808.21.04383-4.
63. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-5. doi:10.1161/01.hyp.30.6.1410.
64. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham study. *JAMA*. 1981;245:1225-9.
65. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, et al. Isolated Systolic Hypertension Prognostic Information Provided by Pulse Pressure. *Hypertension*. 1999;34:375-80. doi:10.1161/01.hyp.34.3.375.

66. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension. Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA*. 1991;265:3255-64. doi:10.1001/jama.1991.03460240051027.
67. Hernandez FEM, Fernandez SC, Vaquero ST, et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp*. 2007;207(6):284-90. doi:10.1157/13106850.
68. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4317. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4317. doi:10.15829/1560-4071-2021-4317.
69. de Montgolfier O, Thorin-Trescases N, Thorin E. Pathological Continuum From the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):375-90. doi:10.1093/ajh/hpaa001.
70. Gangoda SVS, Avadhanam B, Jufri NF, et al. Pulsatile stretch as a novel modulator of amyloid precursor protein processing and associated inflammatory markers in human cerebral endothelial cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):1689. doi:10.1038/s41598-018-20117-6.
71. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
72. 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.
73. Gentil A, Bejot Y, Lorgis L, et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1006-10. doi:10.1136/jnnp.2009.172551.
74. Sethi R, Hiremath JS, Ganesh V, et al. Correlation between Stroke Risk and Systolic Blood Pressure in Patients over 50 Years with Uncontrolled Hypertension: Results from the SYSTUP-India Study. *Cardiovascular Therapeutics*. 2021; Article ID 6622651, 7 pages. doi:10.1155/2021/6622651.
75. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
76. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension*. 2019;37(8):1574-86. doi:10.1097/HJH.0000000000002088.
77. Engberink ORH, Frenkel WJ, Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
78. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
79. Wang JG, Palmer BF, Anderson KV, et al. Amlodipine in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2023;25:801-7. doi:10.1111/jch.14709.
80. 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 (Greenwich)*. 2015;17:193-9. doi:10.1111/jch.12462.
81. Kobalava ZhD, Shavarova EK, Chomova IA, et al. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(5):586-95. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Хомова И.А. и др. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):586-95. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595.
82. Facharztmagazine R. Antihypertensive Fixkombination mit Indapamid und Amlodipin. *Fortschr Med*. 2023;165(14):64. doi:10.1007/s15006-023-2868-1.
83. 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. *PPLoS ONE*. 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
84. Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Bagmanova NK, Khasanova ER. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х., Хасанова Э.Р. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
85. Luneva YuV, Povetkin SV, Artyushkova EB. Effectiveness of a fixed combination of amlodipine/indapamide in hypertensive patients in real clinical practice. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(6):638-47. (In Russ.) Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Артюшкова Е.Б. Оценка эффективности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):638-47. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-638-647. EDN CAFWRJ.