

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.61]-08

# Лечение пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и микроальбуминурией с применением комбинации индапамида ретард и амлодипина: ретроспективный анализ результатов исследования NESTOR

Обзор научных данных по материалам O. Hanon<sup>1, 2</sup>, C. Bouilly<sup>1, 2</sup>, L. Caillard<sup>1, 2</sup>, F. Labouree<sup>1, 2</sup>, S. Cochiello<sup>1, 2</sup>, E. Chaussade<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup> Университет Париж Декарт, Сорбонна, Сите Париж, Париж, Франция

<sup>2</sup> Асистанс Публик, Госпитали Парижа, Госпиталь Брока, Служба гериатрии, Париж, Франция

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** амлодипин, артериальное давление, комбинированная терапия, артериальная гипертензия, индапамид ретард

Комбинированные схемы лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наиболее часто включают ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако систолическое артериальное давление (САД) по-прежнему трудно поддается контролю. Применение комбинации блокатора кальциевых каналов (БКК) и тиазидоподобного диуретика может стать эффективной альтернативой существующим комбинациям на основе ингибитора РААС.

Стратегии комбинирования двух препаратов, не являющихся ингибиторами РААС, например БКК и тиазидного диуретика, основаны на весомых клинических данных и отмечаются в европейских руководствах как предпочтительные [16, 32].

Имеются убедительные доказательства того, что комбинация БКК третьего поколения амлодипина и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард безопасна и эффективна. И индапамид, и амлодипин эффективно снижают САД и улучшают долгосрочный прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 6, 13, 21, 23, 27, 29, 30]. По результатам метаанализа 80 рандомизированных контролируемых исследований, терапия индапамидом ретард обеспечивала наибольшее снижение

САД (в среднем на 22 мм рт. ст.), в то же время амлодипин снижал этот показатель эффективнее, чем 11 из 15 других антигипертензивных препаратов (на 16 мм рт. ст.) [5]. Кроме того, в исследовании NATIVE, в рамках которого подгруппа больных АГ 1–2-й степени получала терапию амлодипином с добавлением индапамида ретард, среднее снижение САД на 33 мм рт. ст. отмечено через 3 мес терапии, и 84 % пациентов достигли целевых значений САД [3]. Показано, что, в отличие от тиазидного диуретика гидрохлоротиазида, индапамид метаболически нейтрален у широкого круга пациентов и не оказывает значительного влияния на уровень глюкозы, липидов и функцию почек [3, 4, 31].

**Таким образом, эффективность и профиль безопасности индапамида ретард и амлодипина таковы, что их комбинация может представлять собой альтернативу в лечении АГ.**

Цель исследования – на основе ретроспективного анализа результатов исследования NESTOR (NatriliX SR Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria) оценить антигипертензивную эффективность и безопасность комбинации индапамида ретард и амлодипина по сравнению с комбинацией эналаприла и

\* American Journal of Hypertension. – 2015.

амлодипина в долгосрочной перспективе у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией.

## Материал и методы

В ретроспективный (post-hoc) анализ включили данные рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования NESTOR, в котором приняли участие 570 пациентов с АГ 1–2-й степени, компенсированным сахарным диабетом (СД) 2-го типа и стойкой микроальбуминурией [18]. После 4-недельного вводного периода приема плацебо пациентов рандомизировали на две группы. Одна группа получала терапию индапамидом ретард в дозе 1,5 мг, другая – эналаприлом в дозе 10 мг в течение 1 года. После 6 нед монотерапии и далее через каждые 6 нед проводили ступенчатое открытое титрование, если САД составляло  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) сохранялось на уровне  $> 85$  мм рт. ст. На первом этапе к монотерапии добавляли амлодипин в дозе 5 мг/сут, спустя 6 нед доза амлодипина могла быть увеличена до 10 мг. В качестве второго дополнительного препарата могли применять атенолол в дозе 50 мг с повышением дозы до 100 мг спустя 6 нед.

В ретроспективный (post-hoc) субанализ включили данные пациентов, у которых не достигли контроля артериального давления (АД) при монотерапии и которым на первом этапе титрования дополнительно назначен амлодипин в дозе 5 мг. Итого проанализированы данные 135 пациентов, получавших комбинацию индапамида ретард и амлодипина, и 156 пациентов, получавших комбинацию эналаприла и амлодипина. Также субанализ проводили в подгруппе больных, у которых доза амлодипина была повышена до 10 мг (62 пациента в группе индапамида ретард и 77 – в группе эналаприла).

Анализ показателей АД, измеренного в положении лежа на спине, и данных по безопасности и продолжительности терапии проведен в конце лечения. Лабораторные показатели определяли через 52 нед приема препаратов.

## Результаты и их обсуждение

Демографические данные пациентов в группах были сопоставимыми (таблица).

Средняя продолжительность лечения составила 52,1 нед в обеих группах. К концу лечения САД/ДАД в группе индапамида ретард и амлодипина снизилось на  $(26\pm 13)/(14\pm 9)$  мм рт. ст., а в группе эналаприла и амлодипина – на  $(21\pm 14)/(11\pm 9)$  мм рт. ст. (рис. 1). Различия между группами статистически достоверны для САД ( $P=0,006$ ) со схожей тенденцией для ДАД ( $P=0,08$ ). К концу лечения контроль АД отмечен у 51,5 % пациентов в группе индапамида ретард и амлодипина и у 45,7 % пациентов в группе эналаприла и амлодипина; ответ на антигипертензивную терапию наблюдали соответственно у 85,4 и 78,2 % пациентов (различия недостоверны).

У пациентов с АГ 2–3-й степени преимущество комбинации индапамида ретард и амлодипина сохранилось (рис. 2). АД по сравнению с исходным снизилось на  $(28\pm 12)/(14\pm 9)$  мм рт. ст. в группе индапамида ретард и амлодипина и на  $(23\pm 15)/(11\pm 9)$  мм рт. ст. в группе эналаприла и амлодипина ( $P<0,05$ ).

В подгруппе больных, получавших амлодипин в дозе 10 мг, к концу лечения наблюдали снижение АД на  $(26\pm 13)/(13\pm 9)$  мм рт. ст. при приеме индапамида ретард и амлодипина и на  $(20\pm 13)/(12\pm 8)$  мм рт. ст. в группе эналаприла и амлодипина по сравнению с исходными показателями. Различия между группами статистически достоверны для САД ( $P=0,02$ ; рис. 3), но не для ДАД ( $P=0,6$ ). Кроме того, увеличение дозы амлодипина от 5 до 10 мг сопровождалось более значительным постепенным уменьшением САД в группе индапамида ретард и амлодипина (на  $(12\pm 2)$  мм рт. ст.), чем в группе эналаприла и амлодипина (на  $(8\pm 2)$  мм рт. ст.).

**Лабораторные показатели.** В обеих группах лечения в некоторой мере снизились показатели клиренса креатинина и натриемии, а уровень глюкозы натощак повышался без различий между группами. Как и ожидалось, терапия диуретиком сопровождалась незначительными изменениями содержания мочевой кислоты (28 по сравнению с 2 мкмоль/л,  $P=0,003$ ) и уровня калия (снижение на 0,29 по сравнению с 0,07 ммоль/л,  $P<0,0001$ ) в группе индапамида ретард и амлодипина. Незначительное увеличение активности щелочной фосфатазы наблюдали при терапии эналаприлом и амлодипином, но не комбинацией индапамида ретард и амлодипина ( $P<0,01$ ). Никаких существенных различий между двумя группами лечения в активности аспартатаминотрансферазы, аланинамино-

Таблиця 1

Исходные характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты (n=291)		Подгруппа пациентов, принимающих амлодипин, 10 мг (n=139)	
	Индапамид ретард, 1,5 мг Амлодипин, 5/10 мг (n=135)	Эналаприл, 10 мг Амлодипин, 5/10 мг (n=156)	Индапамид ретард, 1,5 мг Амлодипин, 10 мг (n=62)	Эналаприл, 10 мг Амлодипин, 10 мг (n=77)
Возраст, годы, M±SD	60,9±9,9	59,9±9,8	60,9±8,8	60,0±8,8
Возраст ≥ 65 лет, %	39,3	34,6	37,1	33,8
Мужчины, %	63,7	66,0	64,5	68,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,8±4,1	30,4±4,1	30,1±4,1	31,1±3,9
Продолжительность СД, мес	80,8 (47,9–143,8)	71,2 (34,4–142,2)	78,7 (41,0–141,3)	65,9 (30,7–140,6)
Антидиабетическая терапия, %	88,1	89,7	83,9	88,3
Продолжительность АГ, мес	106,0 (47,9–193,1)	71,4 (30,5–149,8)	107,7 (47,6–170,8)	75,9 (33,6–142,8)
Ранее получали лечение АГ, %	85,9	80,1	87,1	87,0
Предшествующая антигипертензивная терапия, %				
Ингибиторы РААС	60,0	52,6	64,5	55,8
БКК	32,6	26,9	38,7	35,1
Диуретики	13,3	14,1	9,7	19,5
Бета-адреноблокаторы	11,1	14,1	8,1	19,5
Другие препараты	5,9	6,4	8,1	7,8
САД, мм рт. ст., M±SD	164±10	163±10	164±9	163±10
ДАД, мм рт. ст., M±SD	95±7	94±6	95±7	94±7
Степень АГ, %				
1-я	25,2	30,1	25,8	28,6
2-я	71,1	68,0	72,6	68,8
3-я	3,7	1,9	1,6	2,6
ИСГ, % *	14,8	14,1	16,1	15,6
Степень ИСГ, %				
1-я	15,0	18,2	20,0	8,3
2-я	80,0	81,8	80,0	91,7
3-я	5,0	0	0	0

**Примечание.** \* Процент от общего количества пациентов с АГ. SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИСГ – изолированная систолическая гипертензия.

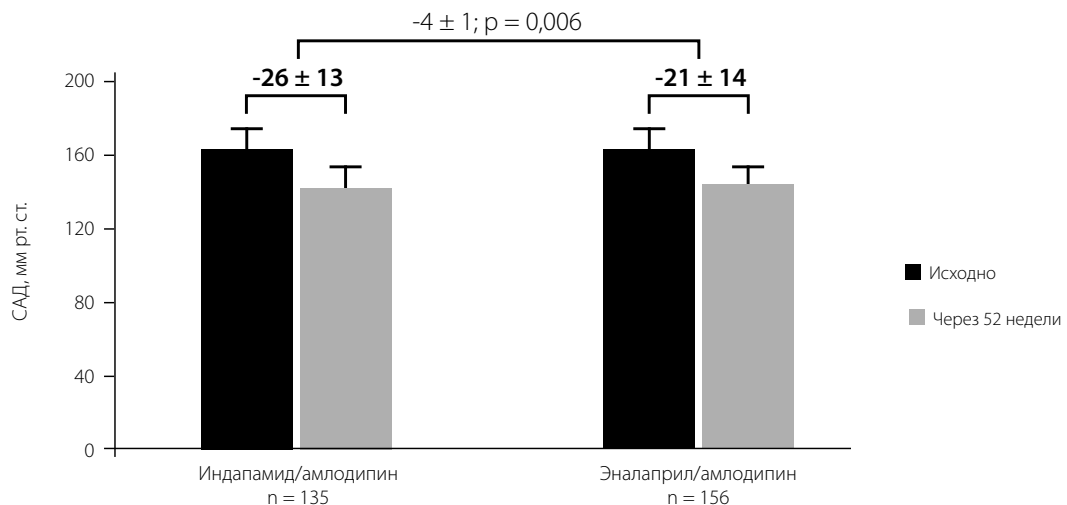


Рис. 1. Снижение АД в группе индапамида ретард и амлодипина и в группе эналаприла и амлодипина.

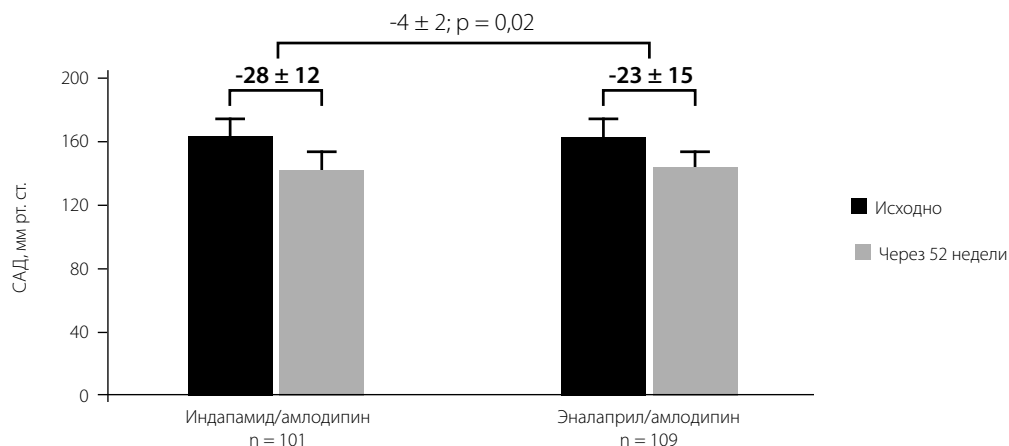


Рис. 2. Снижение АД у пациентов с АГ 2–3-й степени в группе индапамида ретард и амлодипина и в группе эналаприла и амлодипина.

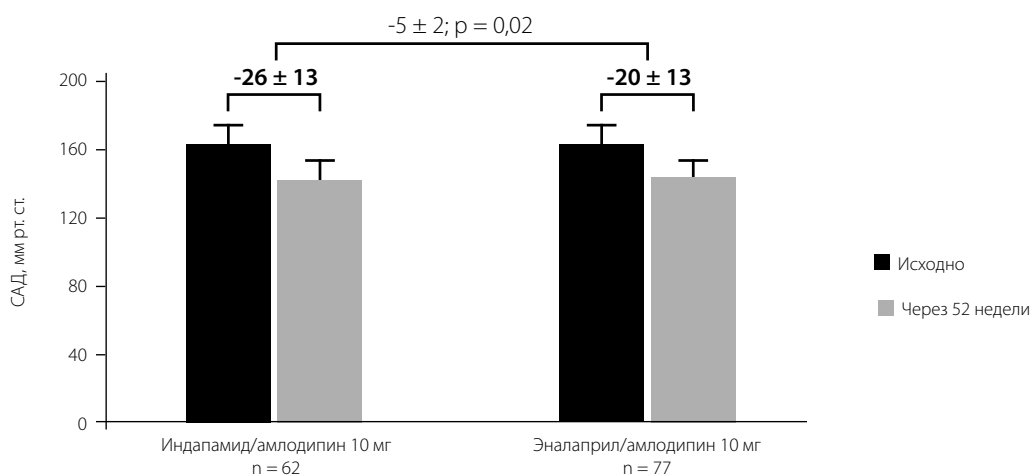


Рис. 3. Снижение АД у пациентов, принимавших комбинацию индапамида ретард и амлодипина в дозе 10 мг и комбинацию эналаприла и амлодипина в дозе 10 мг.

трансферазы, содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности и триглицеридов не отмечено.

Соотношение альбумина и креатинина в моче уменьшилось на 40,3 % в группе индапамида ретард и амлодипина и на 44,4 % в группе эналаприла и амлодипина (различия между группами статистически не значимы).

**Безопасность.** Лечение хорошо переносилось в обеих группах. При приеме комбинации индапамида ретард и амлодипина чаще всего сообщалось о таких побочных явлениях, как кашель, гипокалиемия и головная боль, тогда как в группе эналаприла и амлодипина наиболее распространенными были кашель, ухудшение симптомов АГ, головокружение и брадикардия. Частота отеков была ниже в группе индапамида ретард и амлодипина, чем в группе эналаприла и

амлодипина, как у всех пациентов (соответственно 4,4 и 5,8 %), так и в подгруппе приема амлодипина в дозе 10 мг (соответственно 3,2 и 6,5 %).

**Результаты данного ретроспективного анализа показали, что снижение САД было достоверно более выражено в группе индапамида ретард и амлодипина, чем в группе эналаприла и амлодипина, независимо от тяжести заболевания. Лабораторные показатели и частота нежелательных явлений в обеих группах были сходными.**

Стоит особо отметить более значительное снижение САД в группе индапамида ретард и амлодипина по сравнению с таковым в группе эналаприла и амлодипина (соответственно 26 и 21 мм рт. ст.), поскольку известно, что САД контролировать труднее, чем ДАД [26]. Более того, снижение САД коррелирует с уменьшением сер-

дечно-сосудистого риска и частоты осложнений [2, 24, 28]. Такое снижение САД согласуется также с данными исследований NATIVE и EFFICIENT, в которых САД при лечении комбинацией препаратов индапамида ретард и амлодипина снизилось на 33 и 29 мм рт. ст. соответственно [3, 12].

Показано, что терапия индапамидом и амлодипином предоставляет долгосрочные преимущества в уменьшении частоты сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений и смертности [6, 21, 23, 30]. Эффективное снижение АД, наблюдавшееся при лечении комбинацией индапамида ретард и амлодипина, свидетельствует о ее потенциальных долгосрочных кардиоваскулярных преимуществах [2].

Лечение комбинацией индапамида ретард и амлодипина хорошо переносилось, частота побочных явлений не отличалась в группах. Наиболее частые побочные явления в каждой группе соответствовали доказанным профилям безопасности для индапамида ретард, амлодипина и эналаприла.

Частота развития отеков была ниже в группе комбинации индапамида ретард и амлодипина, чем в группе эналаприла и амлодипина, хотя известно, что именно терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента способствует уменьшению отеков, вызванных БКК, приблизительно на 50 %. Эти данные относительно переносимости комбинации индапамида ретард и амлодипина согласуются с результатами исследования EFFICIENT, в котором не зарегистрировано ни одного случая периферических отеков при терапии комбинацией индапамида ретард и амлодипина [1]. Авторы исследования EFFICIENT предполагают, что снижение риска отеков при применении этой комбинации может быть связано со способностью индапамида стимулировать венозную релаксацию. Таким образом, уравновешивается вазодилатация артериол, вызванная амлодипином [11, 12].

Тиазидоподобные диуретики часто относят к тому же классу гипотензивных средств, что и тиазидные диуретики. Однако существуют различия в их механизмах действия, плейотропных, метаболических и почечных эффектах, в краткосрочной и долгосрочной эффективности [9, 15, 20]. Крайне важно не экстраполировать результаты, полученные в данном исследовании, на комбинацию гидрохлоротиазида и амлодипина. В частности, в исследовании MRFIT показано,

что гидрохлоротиазид увеличивал смертность от всех причин на 16 % по сравнению с плацебо, в то время как исследование HVET продемонстрировало, что терапия, основанная на индапамиде, способствовала снижению смертности от всех причин на 21 % по сравнению с плацебо [6, 19]. В соответствии с этим в рекомендациях Европейского общества гипертензии отмечено: «Доказано также, что следует отдавать предпочтение таким диуретикам, как хлорталидон или индапамид, а не традиционным тиазидным диуретикам, как, например, гидрохлоротиазид» [16].

*Перевод Елены Коробки*

## Литература

1. Achieving blood pressure goals with a fixed-dose combination of indapamide sustained-release and amlodipine in hypertensive patients (abstract). 23rd scientific meeting of the European Society of Hypertension, Milan, Italy.
2. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 412–419.
3. Akram J., Sheikh U.E., Mahmood M., Donnelly R. Anti-hypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2929–2936.
4. Ambrosioni E., Safar M., Degaut J.P. et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised doubleblind controlled studies. European study group // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1677–1684.
5. Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure // *Clin. Drug. Investig.* – 2007. – Vol. 27. – P. 735–753.
6. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al., HVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
7. Brennan L., Wu M.J., Laquer U.J. A multicenter study of indapamide in hypertensive patients with impaired renal function // *Clin. Ther.* – 1982. – Vol. 5. – P. 121–128.
8. Brindel P., Hanon O., Dartigues J.F. et al., 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 51–58.
9. DiNicolantonio J.J. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13. – P. 807–814.
10. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010 // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2105–2114.
11. Gustafsson D. Microvascular mechanisms involved in calcium antagonist edema formation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 121–131.
12. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e92955.
13. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.

14. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al., FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 2157–2172.
15. Madkour H., Gadallah M., Riveline B. et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.*– 1996.– Vol. 77.– P. 23B–25B.
16. 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.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
17. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20.– P. 1461–1464.
18. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. 1613–1622.
19. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Circulation.*– 1990.– Vol. 82.– P. 1616–1628.
20. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127).– London, 2011.
21. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2004.– Vol. 292.– P. 2217–2225.
22. Olson N., DeJongh B., Hough A., Parra D. Plasma renin activity-guided strategy for the management of hypertension // *Pharmacotherapy.*– 2012.– Vol. 32.– P. 446–455.
23. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group // *Chin. Med. J. (Engl.)*– 1995.– Vol. 108.– P. 710–717.
24. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet.*– 2000.– Vol. 355.– P. 865–872.
25. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M. et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective // *J. Hum. Hypertens.*– 2010.– Vol. 24.– P. 336–344.
26. Tocci G., Rosei E.A., Ambrosioni E. et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 1065–1074.
27. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2088–2097.
28. Waeber B., Mourad J.J. Targeting systolic blood pressure: the key to controlling combined systolic/diastolic hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 19.– P. 985–986.
29. Waeber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy // *Expert. Opin. Pharmacother.*– 2012.– Vol. 13.– P. 1515–1526.
30. Wang J.G., Li Y., Franklin S.S., Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview // *Hypertension.*– 2007.– Vol. 50.– P. 181–188.
31. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies // *Drug Saf.*– 2001.– Vol. 24.– P. 1155–1165.
32. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.*– 2003.– Vol. 21.– P. 1011–1053.

Поступила 15.05.2015 г.

## Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та мікроальбумінурією із застосуванням комбінації індапаміду ретард та амлодипіну: ретроспективний аналіз результатів дослідження NESTOR

Огляд наукових даних за матеріалами О. Nanon<sup>1,2</sup>, С. Bouilly<sup>1,2</sup>, L. Caillard<sup>1,2</sup>, F. Labouree<sup>1,2</sup>, S. Cochiello<sup>1,2</sup>, E. Chaussade<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Університет Париж Декарт, Сорбонна, Сіте Париж, Париж, Франція

<sup>2</sup> Асистанс Публік, Госпіталі Парижа, Госпіталь Брока, Служба Геріатрії, Париж, Франція

Комбіновані схеми лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) найбільш часто містять інгібітор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Незважаючи на це, систолічний артеріальний тиск (САТ) важко піддається контролю. Застосування комбінації блокатора кальцієвих каналів і тiazидоподібного діуретика може стати ефективною альтернативою комбінаціям на основі інгібітора РААС.

**Матеріал і методи.** У ретроспективний (post-hoc) аналіз дослідження NESTOR (NatriliX SR Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria) залучено пацієнтів з АГ, цукровим діабетом та мікроальбумінурією, яким для досягнення контролю артеріального тиску (АТ) до монотерапії (індапамід ретард у дозі 1,5 мг або еналаприл у дозі 10 мг) додатково призначали амлодипін у дозі 5 мг. У разі необхідності дозу амлодипіну збільшували до 10 мг.

**Результати.** Через 52 тиж лікування АТ знизився на (26±13)/(14±9) мм рт. ст. від вихідного рівня у групі пацієнтів, які приймали комбінацію індапаміду ретард й амлодипіну (n=135), і на (21±14)/(11±9) мм рт. ст. у групі пацієнтів, які приймали комбінацію еналаприлу та амлодипіну (n=156) (P=0,006 для ΔСАТ). У підгрупі пацієнтів, які отримували амлодипін у дозі 10 мг, рівень АТ знизився порівняно з вихідним на (26±13)/(13±9) мм рт. ст. у групі індапаміду ретард й амлодипіну (n=62) і на (20±13)/(12±8) мм рт. ст. у групі еналаприлу та амлодипіну (n=77) (P=0,02 для ΔСАТ). Лікування комбінацією індапаміду ретард й амлодипіну добре переносилося. У незначній

кількості пацієнтів спостерігали набряки, без відмінностей між групами. Як і очікувалося, терапія діуретиком спричинила незначні зміни рівня калію і сечової кислоти у групі індапаміду ретард й амлодипіну. Зміни рівнів глюкози натще, ліпідів, натріємії і кліренсу креатиніну в групах були подібними.

**Висновки.** Лікування комбінацією індапаміду ретарду й амлодипіну ефективніше знижувало САТ. Профіль безпечності відповідав даним, отриманим для компонентів комбінації, а переносність була аналогічною до такої комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту та амлодипіну.

**Ключові слова:** амлодипін, артеріальний тиск, комбінована терапія, артеріальна гіпертензія, індапамід ретард.

### Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide SR/amlodipine: retrospective analysis of NESTOR

Review of references: O. Hanon<sup>1,2</sup>, C. Bouilly<sup>1,2</sup>, L. Caillard<sup>1,2</sup>, F. Labouree<sup>1,2</sup>, S. Cochiello<sup>1,2</sup>, E. Chaussade<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France*

<sup>2</sup> *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Broca, Service de Gériatrie, Paris, France*

Combination treatments for hypertension most often include a renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor. However, systolic blood pressure (SBP) remains difficult to control. Non-RAAS-inhibiting strategies such as calcium channel blocker/thiazide-like diuretic combinations may offer effective alternatives.

**Material and methods.** Hypertensive diabetic patients with microalbuminuria were included in this retrospective, post-hoc analysis of the Natrilix SR Versus Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria (NESTOR) trial if they were uncontrolled on monotherapy (indapamide slow release (SR) 1.5 mg or enalapril 10 mg) and had been given add-on amlodipine 5 mg. Patients uncontrolled with monotherapy/amlodipine 5 mg were uptitrated to 10 mg.

**Results.** After 52 weeks, supine SBP/diastolic BP (DBP) decreased from baseline by 26±13/14±9 mm Hg in the indapamide SR/amlodipine group (n=135) and by 21±14/11±9 mmHg in the enalapril/amlodipine group (n=156) (P=0.006 for ΔSBP). In the amlodipine 10 mg subgroup, SBP/DBP decreased from baseline by 26±13/13±9 mmHg in the indapamide SR/amlodipine group (n=62) and by 20±13/12±8 mmHg in the enalapril/amlodipine group (n=77) (P=0.02 for ΔSBP). Treatment with indapamide SR/amlodipine was well tolerated. Few patients experienced edema, with no between-group differences. As expected with diuretics, slight changes in kalemia and in uricemia were observed in the indapamide SR/amlodipine group. Changes in fasting glucose, lipids, natremia, and creatinine clearance were similar between groups.

**Conclusions.** Indapamide SR/amlodipine results in superior SBP reduction with a safety profile in line with that of its components and tolerability equivalent to that of an angiotensin-converting enzyme inhibitor/amlodipine strategy.

**Key words:** amlodipine, blood pressure, combination treatment, hypertension, indapamide SR.