

Фиксированная комбинация индапамида и амлодипина в лечении изолированной систолической артериальной гипертензии: анализ исследования АРБАЛЕТ

Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А.

Цель. В условиях реальной клинической практики оценить эффективность лечения фиксированной комбинацией (ФК) индапамида/амлодипина у амбулаторных пациентов старше 55 лет с неконтролируемой изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ).

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных участников многоцентрового наблюдательного открытого исследования АРБАЛЕТ, проведенного в России среди пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию, либо с отсутствием контроля артериального давления (АД) на принимаемых препаратах. Эффективность ФК индапамида/амлодипина оценивалась по изменению уровня офисного систолического АД (САД) и скорости достижения целевого уровня САД (<140 мм рт.ст.) через 2 нед., 1 мес. и 3 мес. в четырех возрастных группах: 55-59 лет, 60-69 лет, 70-79 лет и 80 лет и старше.

Результаты. В исследовании АРБАЛЕТ приняли участие 2217 пациентов, из которых 626 имели ИСАГ и были включены в данный дополнительный анализ (средний возраст $66,1 \pm 7,8$ года; 165 мужчин (26,4%). Целевое САД <140 мм рт.ст. было достигнуто у 43%, 75% и 93% пациентов через 2 нед., 1 и 3 мес., соответственно. По сравнению с исходным уровнем САД снизилось на $18,8 \pm 10,5$ мм рт.ст., $27,2 \pm 10,6$ мм рт.ст. и $31,8 \pm 9,9$ мм рт.ст. через 2 нед., 1 и 3 мес., соответственно. Снижение САД через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем в подгруппах 55-60 лет, 60-69 лет, 70-79 лет и ≥ 80 лет составило, соответственно, $30,3 \pm 9,4$ мм рт.ст., $32,4 \pm 9,7$ мм рт.ст., $32,5 \pm 10,7$ мм рт.ст. и $28,9 \pm 9,6$ мм рт.ст., соответственно.

Заключение. Прием ФК индапамида и амлодипина ассоциирован со значимым снижением САД и высокой частотой достижения целевого АД у пациентов с ИСАГ старше 55 лет, получавших лечение в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация индапамид/амлодипин.

Отношения и деятельность: статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

ID исследования: ISRCTN40812831.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж.Д. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, директор института клинической медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Троицкая Е.А.* – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева института клинической медицины медицинского института, ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
trelen@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСАГ — изолированная систолическая гипертензия, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — фиксированная комбинация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 01.07.2025

Рецензия получена 18.07.2025

Принята к публикации 06.08.2025



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Фиксированная комбинация индапамида и амлодипина в лечении изолированной систолической артериальной гипертензии: анализ исследования АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6486. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6486. EDN: CNUCOE

Fixed-dose combination of indapamide and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension: analysis of the ARBALET study

Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A.

Aim. To evaluate the effectiveness of single-pill combination of indapamide/amlodipine in outpatients over 55 years of age with uncontrolled isolated systolic hypertension (ISH) in a real-world practice.

Material and methods. Retrospective analysis of data from participants in the multicenter, open-label observational ARBALET study conducted in Russia among patients with grade 1-2 hypertension without prior antihypertensive therapy or blood pressure (BP) control while taking the medications. The efficacy of indapamide/amlodipine combination was assessed by changes in office systolic BP (SBP) and the rate of achieving the target SBP level (<140 mm Hg) after 2 weeks, 1 month, and 3 months in four following age groups: 55-59 years, 60-69 years, 70-79 years, and ≥ 80 years.

Results. The ARBALET study enrolled 2217 patients, of whom 626 had ISH and were included in this additional analysis (mean age $66,1 \pm 7,8$ years; 165 men (26,4%). The target SBP <140 mm Hg was achieved in 43%, 75%, and 93% of patients after 2 weeks, 1 month, and 3 months, respectively. Compared with the baseline, SBP decreased by $18,8 \pm 10,5$ mm Hg, $27,2 \pm 10,6$ mm Hg, and $31,8 \pm 9,9$ mm Hg after 2 weeks, 1 month, and 3 months, respectively. The decrease in SBP after 3 months compared with the baseline in the subgroups 55-60 years, 60-69 years,

70-79 years, and ≥ 80 years was $30,3 \pm 9,4$ mm Hg, $32,4 \pm 9,7$ mm Hg, $32,5 \pm 10,7$, and $28,9 \pm 9,6$ mm Hg, respectively.

Conclusion. Administration of indapamide/amlodipine combination is associated with a significant reduction in SBP and a high rate of target BP achievement in patients with ISH over 55 years of age in a real-world practice.

Keywords: isolated systolic hypertension, combination antihypertensive therapy, indapamide/amlodipine fixed-dose combination.

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

Trial ID: ISRCTN40812831.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh.D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Troitskaya E.A.* ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Corresponding author:
trelen@yandex.ru

Received: 01.07.2025 Revision Received: 18.07.2025 Accepted: 06.08.2025

For citation: Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A. Fixed-dose combination of indapamide and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension: analysis of the ARBALET study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6486. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6486. EDN: CNUCOE

Изолированная систолическая артериальная гипертония (ИСАГ) определяется как систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст. при диастолическом артериальном давлении (ДАД) < 90 мм рт.ст. [1, 2]. ИСАГ — наиболее частая форма артериальной гипертонии среди пациентов старше 60 лет и у молодых лиц: кривая ее распространенности в зависимости от возраста имеет J-образную форму с наименьшими значениями в 40–50 лет, резким возрастанием после 70 лет и менее выраженным пиком до 30 лет [3]. Распространенность ИСАГ в общей популяции варьирует от 2 до 8%, а среди лиц с артериальной гипертонией (АГ) — от 14 до 50% [4–6]. В исследовании NHANES III доля лиц с ИСАГ среди всех пациентов с АГ в возрасте 45–54 лет составила 24%, среди 55–64-летних — 47%, среди 65–74-летних — 66%, а среди лиц старше 75 лет — 73% [7]. Британское исследование ENIGMA подтвердило, что ИСАГ — наиболее частая форма повышения артериального давления (АД) среди молодых лиц: в возрастном диапазоне 17–27 лет ее распространенность составляет 8% [8]. Показано, что ИСАГ связана с увеличением риска инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, нарушения функции почек, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. В исследовании здоровья практически здоровых мужчин в возрасте от 40 до 84 лет даже при пограничной ИСАГ значительно повышался общий сердечно-сосудистый риск на 32%, риск инсульта на 42%, смерти от ССЗ на 56%, смертности от всех причин на 22% [9]. Если раньше проблема ИСАГ и выбора оптимальной терапии была наиболее актуальна для пожилых пациентов, то в последние годы отмечается значительный рост распространенности кардиометаболического синдрома и связанных с ним проявлений ускоренного сосудистого старения, в т.ч. ИСАГ, среди молодых лиц. Эта тенденция заставляет пересмотреть ранее принятые взгляды на ИСАГ у молодых как на "ложную гипертонию" — доброкачественное состояние, обычно не сопровождающееся повышением центрального АД и чаще всего не требующее назначения антигипертензивной терапии (АГТ). Частота "истинной" гипертонии у молодых лиц возрастает, доказана ее связь с риском сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, проблема подбора оптимальной АГТ таким пациентам становится все более актуальной [3, 4, 10–14].

Согласно актуальным Российским рекомендациям по АГ, выбор АГТ осуществляется среди пяти основных классов препаратов. Лечение пациентов с ИСАГ

старше 55 лет следует проводить в соответствии с общим алгоритмом АГТ, при этом необходимо ориентироваться на уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения цели. Более предпочтительными лекарственными препаратами при ИСАГ являются тиазидные или тиазидоподобные диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) [1]. Выбор оптимальной терапии для молодых лиц с ИСАГ остается предметом обсуждения.

В 2017г в России был зарегистрирован уникальный препарат, сочетающий тиазидоподобный диуретик индапамид замедленного действия в дозе 1,5 мг с БКК амлодипином в дозе 5 или 10 мг. Исследование АРБАЛЕТ [15, 16] было разработано для оценки антигипертензивной эффективности и переносимости фиксированной комбинации (ФК) индапамида/амлодипина у пациентов с АГ старше 55 лет в реальной клинической практике. Результаты показали, что 90% пациентов достигли целевого уровня АД к третьему месяцу лечения и что число пациентов с пульсовым давлением (ПД) < 60 мм рт.ст. увеличилось с 7,8 до 82%. Ниже представлен дополнительный анализ исследования АРБАЛЕТ, целью которого была оценка эффективности данной ФК у амбулаторных пациентов с ИСАГ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Программа АРБАЛЕТ представляла собой трехмесячное многоцентровое открытое наблюдательное неконтролируемое исследование, проводившееся с ноября 2017г по март 2018г. При этом 730 врачей в 57 регионах Российской Федерации включили 2217 пациентов с показаниями к коррекции АГТ либо путем добавления ФК индапамида/амлодипина к принимаемым препаратам, либо путем замены эффективной свободной комбинации тех же препаратов на фиксированную. Включали пациентов в возрасте ≥ 55 лет, с первичной АГ, диагностированной по крайней мере за 3 мес. до включения в исследование, и отсутствием контроля АД на фоне предшествующей АГТ (офисное САД 140–179 мм рт.ст.), или нелеченных пациентов с АГ 1–2 степени или ПД ≥ 60 мм рт.ст. [15, 16]. Для данного дополнительного анализа из основной популяции были отобраны пациенты с ИСАГ ($n=626$). Не включали пациентов с офисным АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на визите включения, несмотря на АГТ, или с АД $\geq 200/110$ мм рт.ст. у нелеченных; пациентов с резистентной АГ в соответствии с определением [1], перенесенными инфарктом миокарда,

нестабильной стенокардией или инсультом в течение предыдущих 6 мес.; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV класса (NYHA); сахарным диабетом 1 типа или декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа; любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации; при неспособности понять суть программы и следовать рекомендациям; с противопоказаниями к приему или известной непереносимостью диуретиков и БКК (включая индапамид и амлодипин), а также пациентов, принимавших участие в любом другом клиническом исследовании в течение 30 дней до начала программы. Каждый лечащий врач отобрал не менее 3 пациентов, в соответствии с данными критериями. Доза ФК индапамида/амлодипина была выбрана врачом из двух доступных вариантов 1,5/5 мг или 1,5/10 мг. Во всех случаях лечение было назначено в соответствии с инструкциями по применению препаратов, после того как пациент подписал форму информированного согласия. Исследование включало три запланированных визита: через 2 нед., 1 и 3 мес. после включения в исследование. Пациенты были разделены на четыре возрастные группы: 55-59, 60-69, 70-79 и 80-90 лет. При каждом посещении, после записи времени предыдущего приема препарата, врач измерял АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) и заполнял форму отчета о состоянии пациента. Для измерения АД использовались обычные механические тонометры, откалиброванные региональными метрологическими центрами, что соответствует рутинной клинической практике в Российской Федерации. На основании результатов измерений врач оценивал необходимость продолжения лечения и подбирал дозу препарата на визитах через 2 нед. или 1 мес., если требовалось.

Нежелательные явления отслеживались на протяжении всего исследования. Первичными конечными точками эффективности были динамика значений САД и ДАД от исходного к последнему визиту и скорость достижения целевого АД. Вторичные конечные показатели эффективности в данной подгруппе пациентов с ИСАГ включали частоту достижения целевого САД (<130 мм рт.ст.) и ПД (<60 мм рт.ст.).

Статистический анализ. Все параметры были проанализированы с использованием методов описательной статистики. Изменения средних значений САД и ДАД (с соответствующими 95% доверительными интервалами) были оценены в каждой популяции по протоколу. Для оценки различий в нормально распределенных параметрах использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений; непараметрический критерий суммы рангов Уилкоксона использовался для параметров, которые не были нормально распределены. Определены доли пациентов, достигших целевого АД, и тех, кто ответил

на лечение (с соответствующим 95% доверительными интервалами).

Все диагностические процедуры выполнялись после получения письменного информированного согласия пациента. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом по медицинским исследованиям Российского университета дружбы народов (РУДН).

Результаты

Характеристика пациентов

Первоначально в исследовании АРБАЛЕТ приняли участие 2217 пациентов (692 (31,2%) мужчины). Средний возраст составил $64,2 \pm 7,4$ года, среднее исходное САД — $161,7 \pm 10,3$ мм рт.ст., ДАД — $90,7 \pm 9,7$ мм рт.ст. До начала исследования 28% пациентов получали монотерапию, 38,7% — два антигипертензивных препарата, 15% — три препарата, 4,2% — четыре препарата и 0,5% — пять препаратов. На момент начала исследования 68,5% пациентов получали ФК индапамид/амлодипин в дозе 1,5/5 мг, а 31,5% — в дозе 1,5/10 мг. Количество сопутствующих препаратов, принимаемых пациентами до включения в исследование, влияло на назначенную дозу ФК. Для большинства (96,5%) она оставалась стабильной в течение всего исследования. Через 3 мес. 60,7% пациентов получали дозу 1,5/5 мг, а 39,3% — 1,5/10 мг. Увеличение дозы потребовалось 2% участников на последнем визите [11].

Далее будет подробно рассмотрена группа из 626 участников с ИСАГ. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1: по большинству параметров группа была сопоставима с основной популяцией [16], за исключением закономерно большей доли пациентов в возрасте 70-79 лет и соответственно более высокого среднего возраста. Среди факторов сердечно-сосудистого риска наиболее часто встречались дислипидемия и абдоминальное ожирение. Среднее исходное САД составило $159,2 \pm 8,7$ мм рт.ст., ДАД — $79,7 \pm 6,5$ мм рт.ст., ПД — $79,5 \pm 10,7$ мм рт.ст., ЧСС — $71,7 \pm 8,0$ уд./мин. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями и состояниями были эхокардиографически подтвержденная гипертрофия левого желудочка, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН невысокого функционального класса.

Комбинация индапамид/амлодипин заменила предыдущую АГТ у 460 (73,5%) пациентов, была добавлена к текущей АГТ у 80 (12,8%) пациентов, была назначена в качестве начальной терапии у 86 (13,7%) пациентов, ранее не получавших лечения. Доза 1,5/5 мг была назначена 466 (74,4%) пациентам, а доза 1,5/10 мг — 160 (25,6%).

Сопутствующее лечение

Ранее получали АГТ 540 пациентов (86,3%): 175 (32,4%) — монотерапию, а 365 (67,6%) — комбиниро-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с ИСАГ (n=626)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	165 (26,4)
Возраст, лет (M±SD)	66,1±7
55-59 лет, n (%)	137 (21,9)
60-69 лет, n (%)	281 (44,9)
70-79 лет, n (%)	171 (27,3)
≥80 лет, n (%)	30 (4,8)
Факторы риска	
Курение в настоящее время, n (%)	103 (16,5)
Дислипидемия, n (%)	434 (69,3)
Глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л, n (%)	146 (23,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	348 (55,6)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	160 (25,6)
Сопутствующие заболевания и состояния	
Подтвержденная ГЛЖ, n (%)	455 (72,7)
Протеинурия, n (%)	34 (5,4)
ИБС, n (%)	208 (33,2)
Стабильная стенокардия, n (%)	138 (22)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	40 (6,4)
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	29 (4,6)
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	23 (3,7)
Заболевания периферических артерий, n (%)	83 (13,3)
ХСН I или II ФК (NYHA), n (%)	276 (44,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	72 (11,5)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	37 (5,9)

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, SD — стандартное отклонение.

ванную терапию в виде свободной (n=305; 83,6%) или фиксированной (n=60; 16,4%) комбинации. В ходе исследования часть пациентов продолжала прием сопутствующей АГТ в дополнение к индапамиду/амлодипину: 174 пациента (27,8%) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 102 (16,3%) — блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, 210 (33,6%) — бета-адреноблокаторы, 3 (0,5%) — БКК, 12 (1,9%) — диуретики, 10 (1,6%) — агонисты имидазолиновых рецепторов.

Изменения уровня САД и ПД в ходе исследования

Результаты измерений АД были доступны у 615 (98,2%) пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом. Статистически значимое снижение САД, ДАД и ПД по сравнению с исходным уровнем наблюдалось со 2 нед. и оставалось значимым на протяжении всего исследования (p<0,01 для всех показателей) (рис. 1). Динамика САД в зависимости от возраста представлена на рисунке 2. Спустя 3 мес. в каждой возрастной группе отмечено значимое снижение САД по сравнению с исходным уровнем: на 30,3±9,4 мм рт.ст. в группе 55-59 лет; на 32,4±9,7 мм рт.ст. в группе 60-69 лет; на 32,5±10,7 мм рт.ст. в группе 70-79 лет и на 28,9±9,6 мм рт.ст. в группе старше 80 лет (p<0,01 для всех категорий). Степень снижения

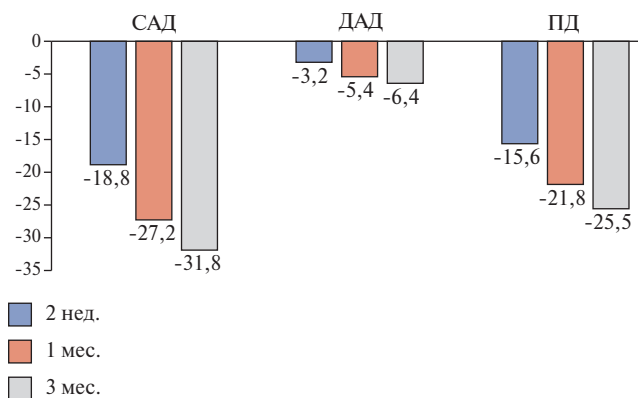


Рис. 1. Изменения АД во время исследования.

Примечание: p<0,01 по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление.

АД в различных возрастных категориях была сопоставимой.

Снижение САД <140 мм рт.ст. через 2 нед. отмечено у 265 (43,1%) пациентов, через 1 мес. — у 458 (74,5%) пациентов, а через 3 мес. — у 569 (92,5%) пациентов. Уровень САД <130 мм рт.ст. был достигнут через 2 нед. у 74 (12%), через 1 мес. — у 209 (34%), через 3 мес. — у 344 (55,9%) пациентов. Через 3 мес. лечения наилучшие показатели достижения целевого САД отмечены у пациентов 55-59 лет (95% достигли уровня <140 мм рт.ст., 61% — уровня <130 мм рт.ст.), наихудшие — у лиц старше 80 лет (79% и 31%, соответственно).

Значимое снижение ПД во время лечения наблюдалось во всех возрастных группах и через 3 мес. составило 24,0±11,1 мм рт.ст. в группе 55-59 лет, 25,6±11,0 мм рт.ст. в группе 60-69 лет, 26,4±11,8 мм рт.ст. в группе 70-79 лет и 25,5±8,4 мм рт.ст. в группе ≥80 лет (p<0,01 для всех категорий). Через 3 мес. лечения у 82% пациентов было достигнуто ПД <60 мм рт.ст.

Переносимость

В исследовании АРБАЛЕТ в целом отмечена хорошая переносимость ФК индапамид/амлодипин. Зарегистрировано 28 нежелательных явлений у 20 из 2217 пациентов (0,90%). Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 4 (0,18%) пациентов: одна госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, одно плановое хирургическое вмешательство по поводу катаракты и одна установка кардиостимулятора. Из несерьезных побочных эффектов наиболее частым был отек ног у 7 пациентов. 9 пациентов досрочно завершили участие в исследовании из-за нежелательных явлений: 1 пациент с нестабильной стенокардией, 6 с отеками нижних конечностей, 1 с головокружением и 1 с тахикардией. В рамках дополнительного анализа пациентов с ИСАГ сообщалось о двух случаях (0,32%) побочных эффектов, связанных с лечением (отеки ног). Ни одно из этих событий не привело к прекращению участия пациента в исследовании.

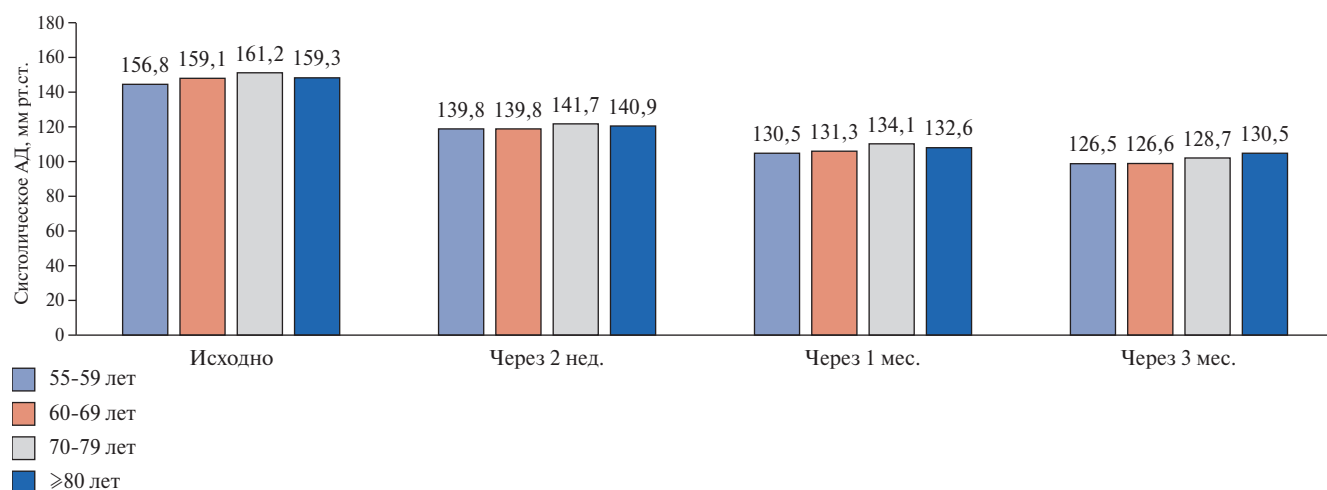


Рис. 2. Изменения среднего систолического АД во время лечения в разных возрастных группах.

Примечание: $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением.

Обсуждение

Согласно последним Рекомендациям Международного общества по гипертензии, ИСАГ является наиболее распространенной формой эссенциальной гипертензии у молодых лиц, и часто встречается у людей среднего возраста и пожилых [3, 17]. Для лиц пожилого возраста достаточно хорошо изучены механизмы изолированного повышения САД: это повышение жесткости артерий, нарушения циркадного ритма, высокая вариабельность АД, снижение активности ренина в плазме крови, и как следствие развитие объем-зависимой АГ [18]. Неблагоприятное прогностическое значение ИСАГ у пожилых не вызывает сомнений: ИСАГ связана со значительным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания и ХСН [19, 20].

В последние десятилетия отмечается рост бремени ССЗ и экономических потерь, связанных с ранним началом и неконтролируемым течением АГ у молодых лиц: за период с 1990 по 2019 гг в данной когорте отмечен рост смертей и лет, прожитых с инвалидностью, вследствие ССЗ на фоне АГ на 43% и 86,6%, соответственно [21]. У молодых лиц наиболее вероятными механизмами развития ИСАГ являются не усиление амплификации центрального АД, а гиперкинетический фенотип с повышением сердечного выброса и ЧСС, отражающими вовлечение симпатической и парасимпатической нервных систем. Среди других наиболее значимых факторов — ожирение и метаболический синдром, избыточное потребление соли и повышенная солечувствительность, а также низкая физическая активность [22, 23]. Если раньше ИСАГ у молодых в основном рассматривалась как доброкачественное состояние, не связанное с повышением центрального АД (так называемая "ложная АГ"), то в последние годы накоплено много данных о ее

неблагоприятном прогностическом значении [4, 11, 12, 24–27]. Тем не менее вопрос необходимости назначения таким пациентам АГТ и выбор оптимальных препаратов остается предметом дискуссий.

Большинство современных рекомендаций поддерживают назначение комбинации диуретика и БКК для лечения ИСАГ [1, 2], что подкреплено результатами крупных исследований, в т.ч. с индапамидом и амлодипином, подтвердивших высокую антигипертензивную эффективность, и благоприятный профиль безопасности данного подхода [28–32]. Помимо эффективности в снижении высокого АД и уменьшении повреждения органов-мишеней, индапамид и амлодипин также продемонстрировали преимущества в отношении снижения заболеваемости и общей и сердечно-сосудистой смертности (исследования HYVET, PATS, PROGRESS, ADVANCE, ALLHAT, ASCOT-BPLA, VALUE, COMPLETE, CAMELOT, PREVENT, Syst-EUR, STOP Hypertension-2, Syst-China) [29, 33–42].

Мы провели ретроспективный анализ подгруппы пациентов с ИСАГ, участвовавших в исследовании АРБАЛЕТ. Показано, что прием ФК индапамида с амлодипином в дозе 1,5/5 мг или 1,5/10 мг однократно в течение 3 мес. взамен или совместно с исходной АГТ сопровождался статистически значимым снижением АД в диапазоне от –28,9 до –32,5 мм рт.ст. во всех возрастных категориях. Эффективность и безопасность лечения в подгруппе с ИСАГ были сопоставимы с результатами, наблюдавшимися в общей группе участников программы [15, 16]. Снижение клинического АД наблюдалось уже через 2 нед. и продолжало снижаться, так что к концу исследования средние значения соответствовали целевым значениям АД [1, 2]. Целевое САД <140 мм рт.ст. было достигнуто у 43,1% пациентов через 2 нед. и у 92,5% через 3 мес., а САД <130 мм рт.ст. — у 12% пациентов через 2 нед. и у 55,9% через 3 мес. Применение фиксированной

комбинации индапамида с амлодипином позволило сократить количество других классов сопутствующих антигипертензивных препаратов.

Степень снижения АД остается основным фактором, определяющим снижение сосудистого риска как у молодых, так и у пожилых пациентов [43, 44]. Хотя наибольший процент пациентов, достигших целевого уровня АД, отмечен у лиц в возрасте 55-59 лет, замена или добавление ФК в план лечения пошло на пользу всем возрастным группам. Следует отметить, что, хотя у большинства пациентов ФК либо заменила предыдущую АГТ (73,5%), либо была назначена в качестве начальной терапии (13,7%), у 12,8% препарат был добавлен к уже прописанному лечению, что могло повлиять на общий результат.

Влияние терапии индапамидом/амлодипином на САД ранее было продемонстрировано в двух открытых исследованиях. В исследовании NATIVE (средний возраст участников 51 год) индапамид ретард был добавлен к фоновой АГТ [45]. У пациентов, получавших индапамид и амлодипин, САД снизилось на 33 мм рт.ст. В исследовании EFFECTIVE (средний возраст участников 52 года) приём комбинации индапамида и амлодипина 1,5 мг/5 мг в течение 45 дней приводил к снижению САД на 29 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем [46]. Помимо преимуществ в лечении ИСАГ у лиц среднего возраста, диуретики и БКК обладают высокой эффективностью при назначении пожилым пациентам, что впервые было продемонстрировано 30 лет назад в исследовании SHEP (средний возраст 72 года), где активное лечение диуретиками с бета-блокаторами или без них снижало среднее САД на 12 мм рт.ст. больше, чем плацебо. Кроме того, у получавших диуретики отмечено значимое снижение частоты инфаркта миокарда на 27%, сердечной недостаточности на 55% и инсульта на 37% [47]. В исследовании Syst-EUR комбинация БКК с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или диуретиком снижали САД на 10 мм рт.ст. по сравнению с плацебо, что ассоциировалось с уменьшением риска сердечно-сосудистых исходов аналогично исследованию SHEP [40].

Наши результаты, полученные в когорте пациентов с ИСАГ, соответствуют результатам похожих исследований, проведенных среди пожилых людей. В исследовании SHEP среднее снижение САД составило 26 мм рт.ст. на фоне терапии диуретиками или бета-адреноблокаторами [47], что сопоставимо со снижением на 32,5 мм рт.ст. в подгруппе исследования АРБАЛЕТ в возрасте 70-79 лет. В другом исследовании, проведенном с участием пожилых пациентов с АГ, около четверти из которых страдали ИСАГ, сравнивалась антигипертензивная эффективность индапамида замедленного действия в дозе 1,5 мг и амлодипином 5 мг и гидрохлоротиазидом 25 мг. У пациентов с ИСАГ индапамид, как правило, более выраженно снижал САД, чем гидрохлоротиазид (-24,7 vs 18,5 мм рт.ст., соот-

ветственно; эквивалентность $p=0,117$). Аналогичные результаты получены для амлодипина (-23 мм рт.ст., эквивалентность $p<0,001$) [48]. Еще в одном исследовании пациенты 65-74 лет с систолической АГ, с или без диастолической АГ были рандомизированы на диуретики, бета-адреноблокаторы или плацебо. АД снизилось во всех группах, причем наибольшее снижение САД наблюдалось в группе диуретиков в течение первых 3 мес. [49]. Учитывая снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с возрастом и распространенность объем-зависимых форм АГ у пожилых пациентов, применение амлодипина и тиазидоподобных диуретиков представляет собой подходящий вариант при выборе схемы АГТ.

САД и ПД тесно взаимосвязаны, и их повышенные значения признаны независимыми факторами риска ССЗ. Среди пациентов-участников программы АРБАЛЕТ с ИБС прием индапамида/амлодипина сопровождался значимым снижением ПД до рекомендованного уровня <60 мм рт.ст. во всех возрастных группах. В некоторых случаях лечение может повлиять на ДАД, а следовательно, и на ПД, однако в данном исследовании среднее снижение ДАД за 3 мес. было в пределах 6 мм рт.ст. по сравнению со средним снижением САД на 32 мм рт.ст.

Необходимость назначения АГТ молодым пациентам с ИСАГ до сих пор остается предметом споров [22, 50]. Однако, с учетом исследований последних лет, подтверждающих "истинный" характер АГ у части пациентов и ее связь с неблагоприятным прогнозом, актуальным является вопрос выбора наилучшей схемы АГТ. Поскольку молодые пациенты чаще не являются объектом изучения крупных исследований, мы все еще не до конца уверены, можно ли экстраполировать их результаты среди пациентов среднего и пожилого возраста на когорту молодых лиц. Тем не менее несомненная ассоциация ИСАГ у молодых пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, а также объем-зависимый вариант АГ свидетельствуют о потенциальной эффективности диуретиков и БКК. Косвенным свидетельством эффективности данной комбинации могут служить результаты многоцентрового индийского исследования TOPSPIN с участием ~2000 человек в возрасте 30-70 лет, доложенные в 2024г¹ [51]. Пациенты были разделены на 3 группы и получали пилюлю, содержащую комбинацию 2 из 3 наиболее часто применяемых антигипертензивных препаратов — блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, БКК или тиазидного диуретика. Первичной конечной точкой была динамика 24-часового САД через 6 мес. Не выявлено различий в эффективности и безопасности между тремя режимами терапии: >70% па-

¹ <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2024/11/15/18/31/topspin>.

циентов достигли цели $<140/90$ мм рт.ст., $>40\%$ — цели $<130/80$ мм рт.ст. Особенности популяции (преобладание (59,7%) пациентов моложе 55 лет) косвенно подтверждают эффективность АГТ, в т.ч. комбинации БКК и тиазидного диуретика у молодых пациентов. Таким образом, отмечается расширение популяции для эффективного и безопасного применения данной комбинации. Тем не менее для более обоснованного выбора оптимальной терапии и оценки ее влияния на исходы у молодых лиц с ИСАГ необходимо проведение проспективных исследований в данной когорте.

Ограничения исследования. Это был ретроспективный анализ открытого наблюдательного исследования без участия контрольной группы, и поэтому результаты требуют подтверждения в дальнейших клинических испытаниях. Были использованы методы обычной клинической практики, включая аускультативный метод измерения АД. У 13% пациентов к существующей АГТ был добавлен ФК, что могло оказать некоторое влияние на итоговые результаты. Еще

одним ограничением является то, что не проводился анализ распределения по дозам индапамида/амлодипина в разных возрастных группах. Наконец, в анализ включены только результаты измерения офисного АД, в то время как основное исследование АРБАЛЕТ включало и домашние измерения АД.

Заключение

Высокие показатели контроля САД в популяции пациентов исследования АРБАЛЕТ с ИСАГ на фоне ФК индапамида/амлодипина позволяют рассматривать ее как эффективную замену или дополнение к существующей терапии, или как стартовую терапию. В целом ФК индапамида/амлодипина может представлять собой эффективное и хорошо переносимое средство снижения АД у широкого круга пациентов всех возрастов.

Отношения и деятельность: статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 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.
- Palatini P, Rosei EA, Avolio A, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(6):1222-36. doi:10.1097/HJH.0000000000001726.
- Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection project in industry study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:327-35. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.060.
- 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.
- Vishnevsky A, Andreev E, Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic review. 2017;4(5):45-70. doi:10.17323/demreview.v4i5.8566.
- Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States. J Am Soc Hypertens. 2015;9(3):197-205. doi:10.1016/j.jash.2015.01.002.
- McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al.; ENIGMA Study Investigators. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertension. 2005;46(1):221-6. doi:10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0.
- O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation. 1997;95(5):1132-7. doi:10.1161/01.cir.95.5.1132.
- Yano Y. Blood Pressure in Young Adults and Cardiovascular Disease Later in Life. Am J Hypertens. 2021;34(3):250-7. doi:10.1093/ajh/hpab005. PMID: 33821946.
- Atasoy S, Middeke M, Johar H, et al. Cardiovascular mortality risk in young adults with isolated systolic hypertension: findings from population-based MONICA/KORA cohort study. J Hum Hypertens. 2022;36(12):1059-65. doi:10.1038/s41371-021-00619-z.
- Bae EH, Lim SY, Jung JH, et al. Chronic Kidney Disease Risk of Isolated Systolic or Diastolic Hypertension in Young Adults: A Nationwide Sample Based-Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(7):e019764. doi:10.1161/JAHA.120.019764.
- Scott H, Barton MJ, Johnston ANB. Isolated systolic hypertension in young males: a scoping review. Clin Hypertens. 2021;27(1):12. doi:10.1186/s40885-021-00169-z.
- Eeftink Schattenkerk DW, van Gorp J, Vogt L, et al. Isolated systolic hypertension of the young and its association with central blood pressure in a large multi-ethnic population. The HELIUS study. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(13):1351-9. doi:10.1177/2047487318777430.
- Kobalava ZD, ShavaroVA EK, Burtsev YP. Evaluation of the effectiveness of single-pill combination with indapamide and amlodipine in patients older 55 years in real-world practice in Russia (ARBALET study). J Hypertens. 2019;37:p e106. doi:10.1097/01.hjh.0000571372.74309.88.
- Kobalava ZhD, Tolkačeva 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.К., 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.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453.
- Kim JH, Thiruvengadam R. Hypertension in an ageing population: Diagnosis, mechanisms, collateral health risks, treatments, and clinical challenges. Ageing Res Rev. 2024;98:102344. doi:10.1016/j.arr.2024.102344.
- Ekundayo OJ, Allman RM, Sanders PW, et al. Isolated systolic hypertension and incident heart failure in older adults: a propensity-matched study. Hypertension. 2009;53(3):458-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119792.
- Li Y, Wei FF, Thijs L, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. Circulation. 2014;130(6):466-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004876.
- Liu J, Bu X, Wei L, et al. Global burden of cardiovascular diseases attributable to hypertension in young adults from 1990 to 2019. J Hypertens. 2021;39(12):2488-96. doi:10.1097/HJH.0000000000002958.
- McEniery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Pro Side of the Argument. Hypertension. 2016;68(2):269-75. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06547.
- Mancia G, Giannattasio C. Diagnostic and therapeutic problems of isolated systolic hypertension. J Hypertens. 2015;33:33-43. doi:10.1097/HJH.0000000000000424.
- Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, et al. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline with cardiovascular events later in life. JAMA. 2018;320:1774-82. doi:10.1001/jama.2018.13551.
- Lee H, Yano Y, Cho SMJ, et al. Cardiovascular risk of isolated systolic or diastolic hypertension in young adults. Circulation. 2020;141:1778-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044838.

26. Yano Y, Reis JP, Lewis CE, et al. Association of blood pressure patterns in young adulthood with cardiovascular disease and mortality in middle age. *JAMA Cardiol.* 2020;5:382-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.5682.
27. Nwabuo CC, Appiah D, Moreira HT, et al. Long-term cumulative blood pressure in young adults and incident heart failure, coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease: the CARDIA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(13):1445-51. doi:10.1177/2047487320915342.
28. Julius S, Kjeldsen SE, 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;363(9426):2022-31. doi:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
29. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
30. Lu F, Zhao Y, Liu Z, et al. A 48-week study of amlodipine plus amiloride / hydrochlorothiazide vs. amlodipine plus telmisartan in the treatment of hypertension. *Int J Clin Pract.* 2012;66(8):792-9. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02943.x.
31. Matsuzaki M, Ogiwara T, Umemoto S, et al.; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2011;29(8):1649-59. doi:10.1097/HJH.0b013e328348345d.
32. Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al.; CREOLE Study Investigators. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2429-39. doi:10.1056/NEJMoa1901113.
33. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
34. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(9):710-7.
35. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
36. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
38. Nissen SE, Tuzcu EM, 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;292(18):2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
39. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2000;102(13):1503-10. doi:10.1161/01.cir.102.13.1503.
40. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-64. doi:10.1016/S0140-6736(97)05381-6.
41. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354(9192):1751-6. doi:10.1016/S0140-6736(99)10327-1.
42. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 1):1823-9. doi:10.1097/00004872-199816120-00016.
43. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336(7653):1121-3. doi:10.1136/bmj.39548.738368.BE.
44. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
45. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2929-36. doi:10.1185/030079907X242674.
46. 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.
47. 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 (SHEP). *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
48. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al.; European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens.* 2001;19(2):343-50. doi:10.1097/00004872-200102000-00023.
49. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ.* 1992;304(6824):405-12. doi:10.1136/bmj.304.6824.405.
50. Lurbe E, Redon J. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Con Side of the Argument. *Hypertension.* 2016;68(2):276-80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06548.
51. Kiru G, Roy A, Kondal D, et al.; TOPSPIN Investigators. Treatment optimisation for blood pressure with single-pill combinations in India (TOPSPIN) — Protocol design and baseline characteristics. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2024;23:200346. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200346.