

Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА

Д.И.Трухан, Т.В.Павлова, А.А.Ефремушкина, И.А.Викторова, С.Н.Филимонов, В.Г.Богатырев*
Национальное общество профилактической кардиологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран.

В Российской Федерации в 2013 г. по данным Росстата, опубликованным в марте 2014 г., смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (свыше 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%).

Основные факторы столь впечатляющей статистики смертности от сердечно-сосудистых проблем – артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть неизношенными и крепкими.

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, АГ в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ в динамике даже несколько увеличилась с 39,5 до 40,8% [1].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [2, 3].

Учитывая актуальность проблемы лечения и профилактики ССЗ, в конце 2011 г. в 24 регионах РФ и Москве под эгидой Национального общества профилактической кардиологии (Национального научного общества кардиоваскулярной профилактики и реабилитации) стартовала научно-исследовательская, образовательная, оздоровительная программа **ПЕРСПЕКТИВА** (Профилактика **С**ердечно-**С**осудистого риска у **П**ациентов с ишемической болезнью сердца, **А**теросклерозом и **Г**иперлипидемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Российской Федерации) [4].

В 2012 г. к участию в программе присоединился еще ряд регионов. В итоге в исследовании приняли участие 382 врача (кардиологи, терапевты, врачи общей практики) из следующих городов и регионов РФ: Москва, Московская область (Ногинск, Реутов, Балашиха, Электросталь), Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Казань, Самара, Омск, Челябинск, Ростов-на-

Дону, Уфа, Волгоград, Пермь, Воронеж, Краснодар, Ижевск, Барнаул, Владивосток, Ярославль, Чебоксары, Новокузнецк, Томск, Кемерово, Рязань, Липецк, Ставрополь, Благовещенск, Новороссийск, Ессентуки [5].

Одним из направлений программы ПЕРСПЕКТИВА в плане лекарственной терапии являлась ориентация врачей и пациентов на использование в лечении ССЗ качественных генериков. В части программы ПЕРСПЕКТИВА, посвященной проблеме АГ, – **ПРОТЕКТОР** (ПРОфилактика сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией. Научная программа по применению Индапа у пациентов с артериальной гипертензией в виде монотерапии или Комбинированной Терапии с качественными рОссийскими и заРубежными генериками) – в качестве базового препарата из группы диуретиков использовался индапамид, конкретно – его генерический препарат Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) [4].

Диуретики

Диуретики объединяют несколько подгрупп препаратов с разным механизмом действия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики с учетом особенностей их ренальных эффектов можно условно разделить на два поколения. Поколение I включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид – ГХТ, бендрофлуметиазид, политиазид и др.) и хлорталидон, II поколение – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). В инструкции петлевого диуретика торасемида отмечена возможность применения малых доз препарата (2,5 мг) для лечения АГ, но в рекомендациях по лечению АГ указания о возможности использования торасемида для регулярного лечения АГ на сегодняшний день отсутствуют [6, 7].

Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества по изучению гипертензии (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ [8], как и предшествующие международные и российские рекомендации [9], подтверждают, что препараты пяти групп: диуретики (тиазидные, хлорталидон и индапамид), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция – АК, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина – подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ) как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций (рис. 1).

Среди пяти основных групп диуретики занимают особое место, прежде всего потому, что они применяются при лечении АГ значительно дольше [10], чем другие антигипертензивные препараты (АГП), а именно с конца 1950-х годов. За эти годы отношение к группе диуретиков как к АГП менялось. Например, Материа-

* В программе ПЕРСПЕКТИВА принимали участие: федеральный координатор Д.И.Трухан (Омск), региональные координаторы Т.В.Павлова (Самара), А.А.Ефремушкина (Барнаул), И.А.Викторова (Омск), В.Г.Богатырев (Ростов-на-Дону), С.Н.Филимонов (Новокузнецк), Э.Х.Ахметзянова (Уфа), Н.Ю.Шманова (Благовещенск), Л.В.Родионова (Владивосток), Е.В.Лебедев (Челябинск), Н.Г.Виноградова (Нижний Новгород), Е.Г.Порошина (Санкт-Петербург), Т.А.Кочетова (Электросталь), Д.В.Карчевский (Ярославль), Н.С.Волчкова (Казань), Н.Л.Бабак (Екатеринбург), Л.В.Тарасова (Чебоксары), В.С.Петров (Рязань), Н.В.Воронина (Пермь), Е.Ю.Булахова (Омск), А.П.Терехов (Ижевск).

Рис. 1. Рекомендуемые комбинации АГП в соответствии с клиническими рекомендациями ESH/ESC 2013 г.



лы метаанализа [11], представленные на Европейском конгрессе по АГ в июне 2009 г., указывают на недостаточную антигипертензивную активность ГХТ. На фоне монотерапии ГХТ в дозах, превышение которых не рекомендуется (12,5–25 мг), по результатам суточного мониторирования артериального давления (АД) отмечался явно недостаточный антигипертензивный эффект ГХТ в сравнении с другими классами препаратов как по систолическому, так и по диастолическому АД, что позволило авторам поставить под сомнение возможность использования ГХТ в монотерапии в качестве препарата 1-й линии в лечении АГ.

В феврале 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) на основании анализа полученных сведений о безопасности приняло решение о внесении новых предостережений в инструкцию по медицинскому применению ГХТ. В послерегистрационный период появилась информация о том, что ГХТ может вызывать острую транзиторную миопию и острую закрытоугольную глаукому. Симптомы развития этих нежелательных побочных реакций включают снижение зрения, боль в глазах и могут развиваться через несколько часов или недель после начала применения препарата. Существует риск развития полной утраты зрения при несвоевременном или неадекватном лечении закрытоугольной глаукомы, поэтому в ряде случаев для купирования данного осложнения лекарственной терапии может потребоваться проведение хирургического вмешательства [12, 13].

АГТ в профилактике инсульта

Препарат	Исследование	Снижение риска развития инсульта, %
Нифедипин ГИТС	ACTION [33]	22
Нитрендипин	SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [34, 35]	44
Лозартан	LIFE [36]	25
Кандесартан	SCOPE [37]	28
Индапамид	PATS [32]	29
Индапамид/периндоприл	PROGRESS [27]	43
Амлодипин/периндоприл	ASCOT [38]	23

Рис. 2. Фармакоэкономическая эффективность использования генерика индапамида Индап® в сравнении с обычной и ретардированной лекарственной формой оригинального препарата (Арифон и Арифон ретард).



Индапамид

Тиазидоподобный диуретик индапамид, синтезированный в 1974 г., до настоящего времени избежал критики [7, 10].

Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам, обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами [14, 15].

Натрийуретическое действие индапамида осуществляется в кортикальном отделе нефрона – проксимальном отделе дистального канальца, а также, возможно, в проксимальном отделе канальцев. Антигипертензивный эффект индапамида обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшает ее гиперреактивность к разным вазопрессорным агентам (катехоламинам, ангиотензину II и др.), с другой – прямым сосудорасширяющим действием, благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышению синтеза простаглицлина в сосудистой стенке и простагландина E₂ (ПГЕ₂) в почках и подавлению синтеза эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора [16–20].

Следовательно, индапамид наряду со свойствами классического тиазидного диуретика обладает и свойствами АК, что благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта и предопределяет его более высокую эффективность и органопroteкцию при АГ [6, 7, 10].

Было проведено большое число международных и отечественных клинических исследований по оценке антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и влияния на риск развития осложнений диуретика индапамида в монотерапии и в комбинации с другими АГП, в основном с ИАПФ [21–23] и АК [24].

Индапамид практически не оказывает влияния на экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность применения индапамида в обычной (2,5 мг) и ретардированной форме (1,5 мг), в том числе у проблемных пациентов (с АГ и

Рис. 3. Распределение пациентов в исследовании по полу, занятости и длительности АГ.

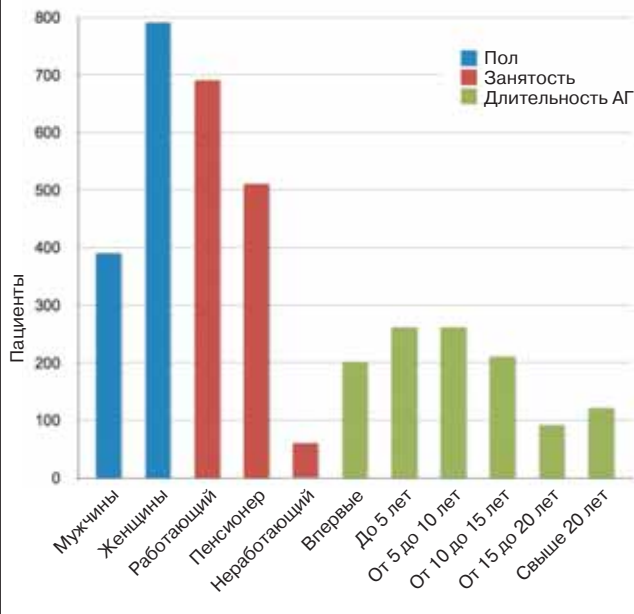
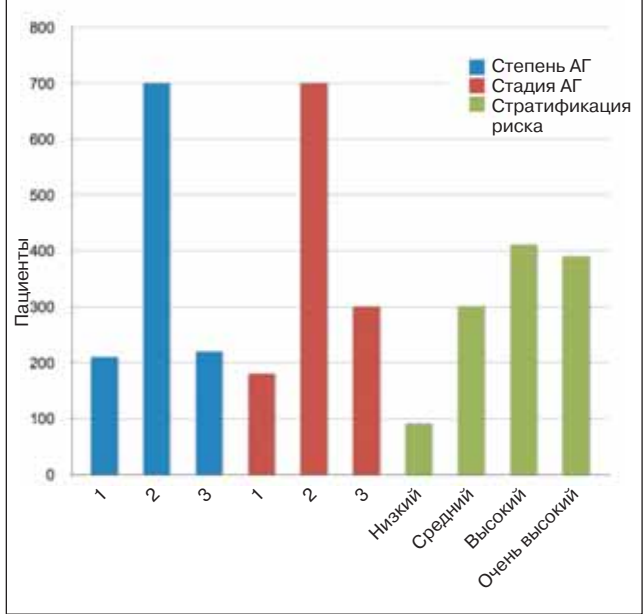


Рис. 4. Распределение пациентов в исследовании по степени, стадии АГ и стратификация риска.



сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом и у пациентов пожилого возраста), подтверждена результатами международных и российских исследований NESTOR [25, 26], PROGRESS [27], ADVANCE [28], HYVET [29], МИНОТАВР [30], АРГУС-2, ЭПИГРАФ [21, 22] и ряда других.

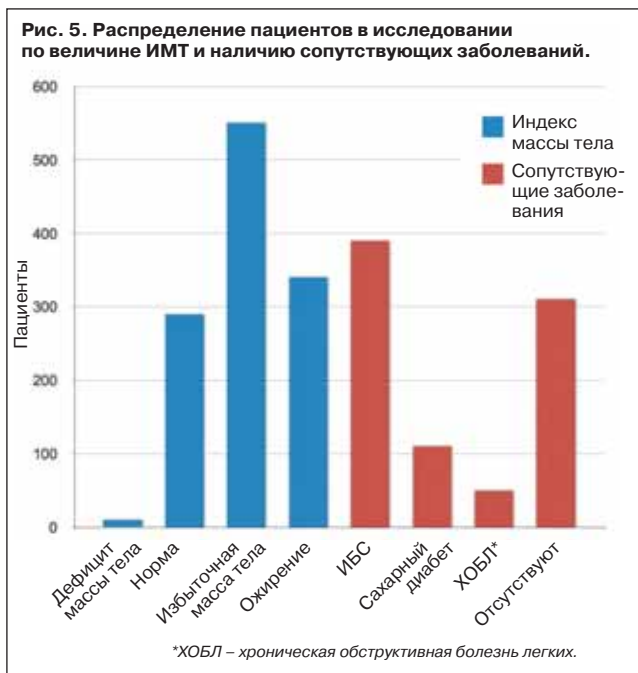
Исследование PATS [32] продемонстрировало, что в группе пациентов, принимавших индапамид, частота повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29% ниже в сравнении с группой плацебо. В исследовании PROGRESS [27] достоверное снижение вероятности развития повторного инсульта на 43% было получено только в группе пациентов, принимавших индапамид в комбинации с периндоприлом, в то время как в группе монотерапии периндоприлом достоверного снижения риска инсульта не отмечалось.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. для профилактики инсульта рекомендуют использовать любую из пяти современных групп АГП [8], однако анализ результатов целого ряда исследований (см. таблицу) свидетельствует, что наибольшее снижение риска развития инсульта

отмечается при назначении нитрендипина или комбинации индапамида с периндоприлом.

Нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association, 2011) нитрендипин является препаратом 1-го выбора для профилактики вторичных инсультов. Нитрендипин предупреждает возникновение и прогрессирование цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств, особенно при раннем включении его в схему лечения. Появление на российском фармацевтическом рынке препарата нитрендипина Нитресан (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии у больных АГ. Перспективной представляется в этом плане комбинированная терапия Нитресана с индапамидом.

Изучение затратной эффективности применения АГП позволяет выявлять их экономические преимуще-



ства. Так, при ретроспективном фармакоэкономическом анализе нескольких крупных рандомизированных клинических исследований LIVE [39], TONMS [40], PRESERVE [41], NESTOR [25, 26] индапамид показал лучшие коэффициенты затратной эффективности в сравнении с наиболее часто назначаемыми АГП из разных классов не только в оценке степени снижения АД, но и в оценке регресса гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии.

Таким образом, индапамид, имеющий самый лучший метаболический профиль среди диуретиков, доказанные органопротективные свойства и благоприятно влияющий на прогноз, сохраняет прочные позиции как в моно-, так и в комбинированной терапии АГ [7, 10, 42].

Индап®

Выбор конкретного генерика обусловлен тем, что на сегодняшний день Индап® является единственным генериком индапамида, который соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [43–47]:

- производится на территории Евросоюза на современном производстве, сертифицированном в соответствии со стандартами GMP и ISO (International Organization for Standardization);
- зарегистрирован в 20 странах, в том числе 6 странах Евросоюза;
- имеет подтверждение био- и терапевтической эквивалентности двум формам оригинального препарата;
- имеет большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований.

Терапевтическая эквивалентность генерика Индап® в сравнении с обычной (Арифон) и ретардной формой (Арифон ретард) оригинального препарата доказана в многоцентровом российском исследовании [48, 49], проведенном в соответствии с дизайном, рекомендованным Российским кардиологическим обществом (РКО), для проведения сравнительных клинических исследований оригинального препарата и генерика [50].

На фоне монотерапии препаратами Индап®, Арифон и Арифон ретард целевые уровни АД были достигнуты у 50,0, 54,5 и 46,7% пациентов соответственно, тогда как комбинированная терапия (с добавлением лизиноприла в дозе 10 мг) способствовала увеличению частоты нормализации АД: 82,8, 87,5 и 76,7% соот-

ветственно. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами выявлено не было [48, 49].

Результаты исследования позволили заключить, что «назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого наряду с хорошими данными по биоэквивалентности имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ индапамид» [49].

Восемнадцатилетний успешный опыт использования препарата Индап® в России, данные широкомасштабных проектов с длительным наблюдением пациентов, проведенных практически во всех регионах РФ и других странах [7, 31, 48, 49, 51–64], свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у проблемных пациентов (с АГ и сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом, у пациентов пожилого возраста). Индап® может применяться как в сочетании с липидснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими АГП.

Безусловно, стоимость лекарственного препарата должна приниматься во внимание, но она никогда не должна доминировать над эффективностью, переносимостью и безопасностью у конкретного больного. Терапия Индапом доступна большинству пациентов России (средняя стоимость – около 3 руб. в сутки), что в 3 раза дешевле, чем лечение оригинальным препаратом. Наличие полной информации о качестве производства генерика, его фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом делает обоснованным проведение фармакоэкономического анализа для определения экономических преимуществ генерика. На рис. 2 представлены данные фармакоэкономической эффективности использования генерика Индап® в сравнении с обычной (Арифон) и ретардной формой (Арифон ретард) оригинального препарата, выражающейся в значительно более низкой стоимости антигипертензивного эффекта.

Программа ПЕРСПЕКТИВА

Программа ПЕРСПЕКТИВА – открытое многоцентровое проспективное исследование. Одним из основных разделов исследовательской программы ПЕРСПЕКТИВА является ее часть, нацеленная на эффективное решение проблемы АГ. Приоритетная цель этого раздела – оценка эффективности терапии препаратом Индап® у пациентов с АГ в виде монотерапии или комбинации с качественными российскими и зарубежными генериками.

Научная программа исследования представляла собой 12-месячное наблюдение пациентов с АГ, получающих препарат Индап® в виде монотерапии или в комбинации с качественными российскими и зарубежными генериками. Исследуемые препараты и сопутствующая терапия назначались в соответствии с утвержденными в РФ инструкциями по их медицинскому применению и рекомендациями РКО.

Рабочей группой проанализированы данные 1192 пациентов (799 женщин и 393 мужчины), находившихся под наблюдением в течение 1 года. Средний возраст пациентов составил 54,12±3,24; мужчин – 58,23±2,88; женщин – 52,02±3,06.

Краткая характеристика пациентов представлена на рис. 3–5. Как видно из рисунков, в группе пациентов на этапе включения исследования ПЕРСПЕКТИВА преобладали женщины – 799 (67%) пациенток, – большая

часть пациентов относилась к работающему населению – 701 (58,8%) человек.

У 716 (60%) пациентов была отмечена II стадия АГ, и 718 (более 60%) человек имели 2-ю степень повышения АД.

Проведенная стратификация риска свидетельствует о преобладании пациентов с высоким – 420 (35,2%) человек – и очень высоким – 392 (32,9%) человека – добавочным риском.

Из ассоциированных клинических состояний почти у каждого третьего пациента – 396 (33,2%) человек – АГ сопутствовала ИБС.

Среди пациентов в соответствии с величиной индекса массы тела (ИМТ) преобладали пациенты с избыточной массой тела: 551 (46,2%) человек – и ожирением: 349 (29,3%) человек.

Более 1/2 пациентов – 632 (53%) человека – наряду с антигипертензивной получали дополнительную сопутствующую терапию. Дополнительная терапия, включая медикаментозную коррекцию модифицируемых ФР, не определялась условиями программы ПЕРСПЕКТИВА, назначалась врачом на основании клинического статуса больного и была отражена в карте пациента.

Всех пациентов, включенных в 1-ю часть программы ПЕРСПЕКТИВА по проблеме АГ, можно разделить на 2 группы: начавших монотерапию препаратом Индап® и сразу стартовавших с комбинированной АГТ.

При включении в программу Индап® был назначен в качестве монотерапии 331 (27,8%) пациенту из 1192 человек. Анализируя тактику назначения АГТ в этой группе пациентов, следует отметить, что решение о монотерапии Индапом было объяснимо клинической ситуацией: большую часть группы составляли пациенты с впервые выявленной АГ – 123 (37,2%) – и длительностью АГ до 5 лет – 128 (38,7%). У большинства (316 человек) в этой группе были I и II стадии АГ (33,5 и 61,9% соответственно), также подавляющее большинство (324 человека) имели 1 и 2-ю степень АГ (39,3 и 58,6% соответственно). У большинства пациентов группы – 229 (69,2%) – отсутствовали ассоциированные клинические состояния и другая сопутствующая патология.

Спустя 1 год монотерапию препаратом Индап® продолжили 272 (82,2%) пациента, целевой уровень был достигнут у 243 (73,4%) из 331 пациента.

Достижение целевого уровня АД по-прежнему остается основой эффективного лечения пациентов с АГ. В соответствии с национальными и международными рекомендациями по диагностике и лечению АГ для пациентов высокого и очень высокого риска оптимальным выбором является рациональная комбинированная терапия [8, 9].

На этапе включения в программу комбинированная АГТ была назначена 861 (72,2%) пациенту. В этой группе преобладали больные с длительностью АГ более 5 лет – 693 (80,5%) человека, 2 и 3-й степенью АГ – 755 (60,6 и 27,1% соответственно) пациентов, II и III стадией АГ – 767 (57,1 и 31,9% соответственно) пациентов, высоким и очень высоким риском – 665 (34,7 и 42,5% соответственно) пациентов. У 528 (61,3%) пациентов диагностированы ассоциированные клинические состояния и другая сопутствующая патология. У 344 (почти 40%) человек АГ была ассоциирована с ИБС.

Из АГП других групп в составе комбинированной терапии с препаратом Индап® чаще всего использовались ИАПФ (55,5%), β-адреноблокаторы (47,8%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (30,5%), селективные блокаторы кальциевых каналов (20,7%). В этих группах чаще других применялись следующие генерические препараты: ИАПФ – лизиноприл (Диротон и Лизинотон) и фозиноприл (Фозикард), блокаторы рецепторов ангиотензина II – лозартан (Лозап) и валсартан

(Валз), селективные блокаторы кальциевых каналов – амлодипин (Кардилопин и Нормодипин) и фелодипин (Фелодип), β-адреноблокаторы – бисопролол (Коронал) и метопролола тартрат (Эгилок).

Спустя 1 год комбинированную терапию получали 920 (77,2%) пациентов, целевой уровень был достигнут у 850 (92,4% от числа пациентов, получавших комбинированную терапию) пациентов.

Заключение

Результаты раздела научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА, посвященной проблеме АГ, свидетельствуют о высокой эффективности применения качественных генериков в лечении АГ как в виде монотерапии (на примере генерического препарата индапамида Индап®), так и в составе комбинированной терапии.

Литература

1. Шальнова С., Кузюшкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: Мед. информ. агентство. 2013.
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Системные гипертензии.* 2014; 1: 73–7.
4. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справ. поликлин. врача.* 2012; 11: 18–22.
5. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Тарасова Л.В. и др. Оптимизация лекарственной терапии артериальной гипертензии в рамках научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справ. поликлин. врача.* 2014; 1: 16–20.
6. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справ. поликлин. врача.* 2011; 8: 31–4.
7. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 7: 37–41.
8. Рекомендации Европейского общества по АГ. 2013 г. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>
9. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. *Системные гипертензии.* 2010; 3: 6–26.
10. Недозода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 3: 62–6.
11. Messerli FH, Makani H, Bangalore S et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first – line antihypertensive therapy. *European Meeting on Hypertension 2009; Milan, Italy. Abstract LB 13.*
12. Гидрохлоротиазид: новые данные о безопасности. URL: http://www.rsn.net.ru/news_1791.htm
13. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органов зрения при заболеваниях внутренних органов. М.: *Практ. медицина.* 2014.
14. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984; 3 (28): 189–235.
15. Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. *E-J ESC Council Cardiology Practice* 2010; 35 (18). URL: www.escardio.org
16. Gargouil YM, Mironneau J. Effects of indapamide on excitation-contraction coupling in smooth muscle of the mammalian portal vein. *Curr Med Res Opin* 1977; 5 (Suppl. I): 55–9.
17. Grimm M, Weidmann P, Meier A et al. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. *Br Heart J* 1981; 4 (46): 404–9.
18. Grose JH, Gbeassor FM, Lebel M. Differential effects of diuretics on eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 2–3 (24): 103–9.
19. Ambrosioni E. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg SR Indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 19: 1677–84.
20. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12.

21. Бойцов С.А. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла и индапамида для лечения артериальной гипертензии 1–2 степени. *Справ. поликлин. врача.* 2008; 11: 32–5.
22. Остроумова О.Д., Стетюра О.Б., Бондарец О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. *Системные гипертензии.* 2010; 3: 42–5.
23. Недогада С.В. Периндоприл и его комбинация с индапамидом как основа для дифференцированного и индивидуализированного лечения артериальной гипертензии. *Справ. поликлин. врача.* 2011; 3: 40–1.
24. Искендеров Б.Г., Бурмистрова Л.Ф., Сисина О.Н. Выбор рациональных комбинаций индапамида с различными антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2011; 4: 22–7.
25. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria – the NESTOR study (NatriLix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) – rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens* 2003; 21 (1): 19–24.
26. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
27. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
28. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
29. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции и когнитивных расстройств. *Результаты исследования HUYET-COG. Артериальная гипертензия.* 2009; 2: 110–15.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии). *Cons. Med.* 2006; 11: 11–5.
31. Мамедов М.Н., Бадейникова К.К., Дидигова Р.Г. Тиазидоподобные диуретики: расширенные показания к применению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Справ. поликлин. врача.* 2010; 12: 42–4.
32. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: preliminary results. *Clin Med J* 1995; 108: 710–7.
33. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
34. 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.
35. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
36. Dablot B, Devereux RD, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
37. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
38. Sever PS, Dablot B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
39. Gosse PH, Sheridan DJ, Zamad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus Enalapril 20 mg: LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
40. Lieberson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
41. Devereux R, Dablot B, Levi D. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 61–5.
42. Мамедов М.Н. Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 6: 107–11.
43. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* 2006; 4: 41–6.
44. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справ. поликлин. врача.* 2012; 4: 32–6.
45. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *CardioSomatika.* 2013; 3: 44–51.
46. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 5: 21–6.
47. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Cons. Med.* 2013; 11: 45–9.
48. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата ИНДАП в сравнении с препаратами АРИФОН и АРИФОН ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 78–82.
49. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Бобкова Л.П. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности генерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата. *Справ. поликлин. врача.* 2006; 5: 33–7.
50. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолитецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 2: 76–8.
51. Булкина О.С., Добровольский А.Б., Бритарева В.В., Карпов Ю.А. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и лабораторные показатели у больных гипертензивной болезнью. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 1: 5–15.
52. Захарова Т.И., Кушмов А.Д., Хомякова Л.И. Оценка эффективности индапамида в сочетании с ингибитором АПФ у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 6: 57–9.
53. Кушмов А.Д., Липатникова Л.В., Грекова И.Т. и др. Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторинга артериального давления. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-02.pdf>
54. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Спиридулос Н.А. Клиническая эффективность индапа у пациентов с гипертензивной болезнью. *Южно-Рос. мед. журн.* 2003; 4: 17–9.
55. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГБ 1999 г.). *Южно-рос. мед. журн.* 2004; 4: 36–8.
56. Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В. Лечение индапамидом (Индап) пожилых больных с артериальной гипертензией. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-06.pdf>
57. Смирнов А.А., Уваров А.В., Надеева О.И. и др. Новые аспекты клинической эффективности индапамида при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-03.pdf>
58. Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Оситова А.О. Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. *Український медичний часопис.* 2008; 2 (64): 61–5.
59. Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Оситова А.О. Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 49–54.
60. Долженко М.Н. Индапамид – диуретик с нейтральным метаболическим профилем и доказанным кардиопротективным потенциалом. *Артериальная гипертензия.* 2009; 2: 53–7.
61. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Сравнительная характеристика индапамида и гидрохлортиазида. *Соврем. наукоёмкие технологии.* 2010; 2: 100.
62. Корж А.Н. Клиническая эффективность препарата Индап® у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска. *Theoria* 2010; 4: 1–4.
63. Трухан Д.И., Гаврилов А.С., Мазуров А.Л. Коррекция антигипертензивной терапии у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2011; 12: 34–5.
64. Савустьяненко А.В. Органопroteкторные свойства Индапамида предотвращают формирование неблагоприятных клинических исходов. *Поликлиника.* 2012; 21: 60–2.