

Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста

Недогода С. В., Марченко И. В., Чаляби Т. А., Брель У. А., ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава», Волгоград

Резюме

Актуальность. В настоящее время имеется множество генерических препаратов. На них часто экстраполируются данные, полученные в ходе клинических исследований с эссенциальным препаратом, соответствующих требованиям доказательной медицины. Существующая практика сравнения различных генериков одного препарата по их биоэквивалентности и фармакокинетическим параметрам, не дает окончательного ответа об их терапевтической эквивалентности. **Цель.** Провести сравнительную оценку не только клинической эффективности, переносимости и влияния на суточный профиль АД и уровень K^+ препаратов индапамида, но и на такие показатели, характеризующие эффективность антигипертензивных препаратов, как показатель остаточного действия (индекс T/P), величину пульсового АД, гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). **Материалы и методы.** В исследование включены 75 больных (34 мужчины и 41 женщина, средний возраст 72.7 ± 6.9 года) с изолированной систолической гипертензией (ИСГ). Изучалось изменение суточного профиля АД, ГЛЖ, СПВ и электролитов в рандомизированном, сравнительном, слепом исследовании, в параллельных группах при 6-ти месячной монотерапии Арифеном ретард (1.5 мг/сутки), Арифеном (Сервье, Франция), Индапамидом (Nemofarm, Югославия), Индапам (ПРО МЕД, ЦС Прага а. о., Чешская республика) и Акрипамидом (Акрихин, Россия) в дозе 2.5 мг. **Результаты.** Между оригинальными и генерическими препаратами индапамида имеются существенные различия не только по выраженности антигипертензивного эффекта, но и по влиянию на пульсовое АД, ГЛЖ и СПВ у больных пожилого возраста с ИСГ. Оценки только гипотензивного эффекта не достаточно для вывода о терапевтической эквивалентности гипотензивных препаратов. Риск снижения уровня калия в плазме крови выше при лечении генериками индапамида.

Summary

Проблема оптимизации фармакотерапии АГ остается актуальной, несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов. Для диуретиков характерна высокая эффективность, сочетающаяся с хорошей переносимостью, низкой или умеренной стоимостью и доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Большинство международных и национальных рекомендаций считают целесообразным начинать лечение у больных с неосложненной АГ с диуретиков или β -адреноблокаторов. Это объясняется большим количеством длительных, многоцентровых клинических исследований, убедительно продемонстрировавших снижение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости при назначении тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков.

В последние годы преимущества индапамида (Арифон, Арифон ретард), относящегося к тиазидоподобным диуретикам, по сравнению с обычными тиазидными диуретиками стали особенно очевидными. Исследование LIVE [1] показало способность Арифона ретард существенно снижать гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ). Исследование NESTOR [2] продемонстрировало наличие у препарата не только мощного антипротеинуретического эффекта у больных с СД 2 типа, но и доказало возможность безопасного применения этого диуретика при данной патологии. Недавно закончившееся исследование X-CELLENT [3] выявило более благоприятное влияние Арифона ретард на величину пульсового АД по сравнению с амлодипином и кандезартаном.

Поэтому Арифон ретард стал рассматриваться как диуретик, близкий к «идеальному» (выраженный антигипертензивный эффект, мощная органопротекция в сочетании с низким риском электролитных и метаболических нарушений). Естественно, что более высокая цена Арифон ретард, как оригинального препарата, привела к тому, что у «проблемных» больных (пациенты пожилого возраста и с СД) все более часто стали назначаться его генерики.

Специфической проблемой реальной клинической практики лечения гипертонической болезни в России является наличие многочисленных генерических препаратов. На них часто экстраполируются данные, полученные в ходе клинических исследований с эссенциальным препаратом, соответствующих требованиям доказательной медицины. Существующая практика сравнения различных генериков одного препарата по их биоэквивалентности и фармакокинетическим параметрам не дает окончательного ответа об их терапевтической эквивалентности, а она может быть различной [4]. Кроме этого, необходимо признать, что многие пациенты изначально имеют установку на лечение более дешевыми препаратами. Однако до настоящего времени отсутствуют данные о клинической и экономической обоснованности такого подхода.

Данная проблема становится особенно актуальной, когда более высокая стоимость одного из препаратов (например, Арифона) становится препятствием для их применения больными. В настоящее время условно можно выделить три группы генериков индапамида, различных по стоимости. Представителем препаратов с более высокой стоимостью является Арифон ретард и Арифон, препаратами со средней стоимостью являются индапамид и индап, а к группе наиболее дешевых препаратов относится Акрипамид. По данным фармакоэпидемиологических исследований значительная часть больных получает препараты второй и третьей групп [5]. В этой связи особое значение приобретает оценка их клинической эквивалентности.

В 2004 г. по данным РЦ Фармединфо в России было зарегистрировано 13 лекарственных форм препарата индапамид [6] от 11 производителей. Фармакоэпидемиологический анализ применения антигипертензивных препаратов показал, что наиболее часто врачи назначают Арифон ретард и Арифон (Сервье, Франция), Индапамид (Хемофарм а. о., Югославия), Индап (ПРО МЕД, ЦС Прага а. о., Чешская Республика) и Акрипамид (Акрихин) [5]. Высокая антигипертензивная эффективность

Таблица 1. Влияние оригинальных и генерических препаратов индапамида на систолическое и ДАД по данным прямых сравнительных исследований

Препарат	Снижение САД (%)	Снижение ДАД (%)
Арифон	7,9; 14,7; 9,3; (10,6*)	9,7; 12,6; 7,8; (10,0*)
Индап	4,7; 10,7; 6,1; (7,1*)	6,4; 10,1; 8,9; (8,4*)
Индапамид	6,2; 10,9; 5,3; (7,4*)	5,6; 10,3; 9,6; (8,5*)
Акрипамид	6,9; —; —	8,2; —; —

* – среднее значение по результатам трех независимых исследований

Арифона ретард, Арифона, Индапа, Индапамида и Акрипамида была показана многими отечественными авторами [4, 6–10]. В течение последних трех лет были опубликованы результаты сравнительных исследований клинической эффективности, переносимости, влияния на суточное мониторирование АД (СМАД) различных генериков индапамида [7, 4, 11], которые представляет значительный интерес для врачей, но и имеют неоднозначную трактовку (табл. 1). Было установлено, что между генериками индапамида существуют различия по силе антигипертензивного эффекта, которые трактуются по разному: либо в пользу оригинального препарата (гипотензивный эффект более выражен), либо в пользу генерика (различия есть, но они не существенны, а значит препараты терапевтически эквивалентны). Следовательно, необходим поиск других объективных показателей, позволяющих сравнить оригинальные и генерические препараты для того, чтобы приблизиться к ответу на вопрос о возможности экстраполяции данных рандомизированных клинических исследований, выполненных с использованием оригинальных препаратов, на генерики.

В этой связи было проведено исследование, целью которого явилась сравнительная оценка не только клинической эффективности, переносимости и влияние на суточный профиль АД и уровень K^+ препаратов индапамида, но и на такие показатели, характеризующие эффективность антигипертензивных препаратов, как показатель остаточного действия (индекс Т/Р), величину пульсового АД, ГЛЖ и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Оценивалось влияние на указанные показатели 6-ти месячной терапии препаратами: Арифон ретард, Арифон (Сервье, Франция), Индапамид (Хемофарм а. о., Югославия), Индап (ПРО МЕД. ЦС Прага а. о., Чешская Республика), Акрипамид (Акрихин, Россия) у пожилых (старше 60 лет) больных с изолированной систолической гипертензией (ИСГ). Выбор данной категории пациентов объясняется тем, что эти больные, как правило, находятся не только в группе высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и в группе высокого риска развития побочных эффектов при гипотензивной терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 75 больных (34 мужчины и 41 женщина, средний возраст $72,7 \pm 6,9$ года) с ИСГ и давностью заболевания от 4 до 22 лет. Демографическая и клиничес-

Таблица 2. Клинико-демографические характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа Арифон ретард	Группа Арифон	Группа Индап	Группа Индапамид	Группа Акрипамид
Возраст, лет	78,7±6,7	76,1±5,9	68,2±7,1	66,3±4,2	73,1±6,7
мужчины	6	6	7	7	8
женщины	9	9	8	8	7
ИМТ, кг/м ²	26,2±3,1	25,7±2,9	26,7±3,5	24,3±2,2	25,1±3,4
Давность АГ, лет	15,8±4,2	16,1±5,3	15,9±4,9	15,2±3,1	16,1±4,1
Исходное САД, мм рт. ст. (аускультативный метод)	168,2±9,2	172,8±8,9	166,2±9,9	162,2±8,8	163,9±10,1
Исходное ДАД, мм рт. ст. (аускультативный метод)	80,3±4,2	82,1±9,4	84,8±6,2	80,8±7,7	78,2±8,8

кая характеристика пациентов представлена в таблице 2. У них изучалось изменение суточного профиля АД, ГЛЖ, СПВ и электролитов в рандомизированном, сравнительном, слепом исследовании, в параллельных группах при 6-ти месячной монотерапии Арифоном ретард (1,5 мг/сутки), Арифоном (Сервье, Франция), Индапамидом (Nemofarm, Югославия), Индапом (ПРО МЕД. ЦС Прага а. о., Чешская республика) и Акрипамидом (Акрихин, Россия) в дозе 2,5 мг. В процессе лечения доза препаратов не изменялась. По данным анамнеза и клиническо-инструментальных исследований, у всех пациентов исключался симптоматический характер АГ. В течение 5–7 дней до начала исследования больным отменяли антигипертензивные средства – контрольный период. В конце этого периода, а также через 24 недели терапии проводилось СМАД по общепринятой методике [12] портативными аппаратами «SpaceLabs 90207» (США). Анализ основных показателей СМАД осуществлялся с учетом имеющихся рекомендаций [12]. Скорость утреннего подъема (СУП) АД рассчитывали по отношению величины утреннего подъема АД (ВУП) ко времени повышения АД [12]. Кроме того, рассчитывался коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Этот параметр позволяет лучше характеризовать терапевтический профиль антигипертензивных средств, дает информацию о снижающем АД действии препарата. Для этого сравнивались 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие). Показатель Т/Р, близкий к 100% при однократном приеме препарата в сутки, указывает на равномерное снижение АД в течение 24 часов. У больных, включенных в исследование, было исключено ситуационное повышение АД и «кабинетная» АГ по данным СМАД.

Эхокардиографическое исследование проводили на приборе ACUSON 128 XP10 (США) по стандартной методике. При М-модальном режиме ЭхоКГ определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР, КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Для расчета конечного диастолического

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у больных АГ при лечении Арифоном ретард, Арифоном, Индапом, Индапамидом и Акрипамидом

Показатель	Арифон ретард (исходно/лечение)	Арифон (исходно/лечение)	Индап (исходно/лечение)	Индапамид (исходно/лечение)	Акрипамид (исходно/лечение)
САДсутки, мм рт. ст.	156,9±14,9/125,8±6,9	159,8±15,1/132,4±7,1	152,1±12,2/127,9±6,9	157,2±11,9/134,9±8,8	153,1±12,1/139,8±10,2
ДАДсутки, мм рт. ст.	84,3±11,9/82,1±5,5	86,6±12,1/83,4±5,6	83,7±9,1/76,1±4,9	84,1±5,7/71,1±4,1	80,9±6,3/65,3±4,9
Пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	72,6±2,7/48,4±3,8	73,2±2,8/49,0±3,8	68,4±2,6/51,8±3,2	73,1±3,1/63,8±3,0	72,2±3,1/74,5±3,3
Индекс Т/Р, %	87,8±6,9	72,1±5,7	61,3±5,8	57,2±6,1	49,1±5,8
СУП АДмм рт. ст./ч	28,5±4,1/10,2±2,2	26,4±4,2/11,1±2,1	25,4±4,3/16,6±3,2	24,4±3,9/15,1±3,3	29,9±4,9/22,3±4,2
СУП АДмм рт. ст./ч	9,2±1,1/8,9±1,1	10,1±1,9/9,9±1,9	9,4±1,1/9,2±1,1	9,8±1,1/9,6±1,1	10,9±1,6/10,5±1,4

Таблица 4. Динамика морфофункциональных параметров сердца у больных АГ при лечении Арифоном ретард, Арифоном, Индапом, Индапамидом и Акрипамидом

Параметр	Арифон ретард (исходно/лечение)	Арифон (исходно/лечение)	Индап (исходно/лечение)	Индапамид (исходно/лечение)	Акрипамид (исходно/лечение)
ФВ, %	63,8±5,2/65,1±4,6	65,9±5,4/66,8±4,5	68,8±5,4/69,1±4,8	67,9±6,1/69,9±5,2	63,3±5,5/63,2±5,3
ИММЛЖ, г/м ²	113,6±14,8/94,1±14,3	118,1±15,9/102,2±14,9	111,3±15,1/104,1±14,2	115,3±13,2/110,2±12,5	108,2±15,1/107,7±14,8
МЖП, мм	10,1±0,4/9,6±0,4	10,3±0,4/9,9±0,4	10,3±0,4/10,1±0,4	10,1±0,4/10,0±0,4	10,0±0,4/10,0±0,4
ЗСЛЖ, мм	10,0±0,4/9,2±0,3	10,5±0,4/9,9±0,3	10,2±0,4/9,8±0,3	10,1±0,4/9,9±0,3	10,0±0,4/10,0±0,3

Таблица 5. Динамика скорости распространения пульсовой волны у больных АГ при лечении Арифоном ретард, Арифоном, Индапом, Индапамидом и Акрипамидом

Показатель	Арифон ретард (исходно/лечение)	Арифон (исходно/лечение)	Индап (исходно/лечение)	Индапамид (исходно/лечение)	Акрипамид (исходно/лечение)
СПВ КФ, м/с	12,4±0,9/9,1±0,6	11,9±0,8/9,3±0,7	11,8±0,9/10,9±0,8	12,1±0,9/11,4±0,8	12,1±0,8/11,9±0,8
ПВ КР, м/с	9,9±0,6/8,2±0,5	10,1±0,7/8,5±0,5	9,9±0,8/8,9±0,6	10,0±0,9/9,1±0,7	10,2±0,9/9,9±0,8

и конечного систолического объемов (КДО и КСО) ЛЖ использовали метод Teichholz, вычисляли ФВ ЛЖ. Индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ определяли по формуле:

$$ИОТ=(МЖП+ТЗСЛЖ)/КДР$$

Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле R. Devereux [13]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dobios. В качестве верхней границы ИММЛЖ использовали значения, полученные De Simone: 104 г/см² для женщин и 117 г/см² для мужчин.

Скорость пульсовой волны измеряли с помощью автоматического прибора «COLSON» [14, 15], оценивали СПВ на каротидно-радиальном сегменте (КР) и каротидно-фemorальном сегменте (КФ). Для определения СПВ одновременно производили запись сфигмограмм с сонной, лучевой и бедренной артерий.

Лабораторное обследование включало определение уровней общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) на проточном спектрофотометре StatFax (США). Также оценивали уровни мочевины и глюкозы крови натощак

Анализ результатов проводился с помощью встроенного пакета Microsoft Excell и VMDP. Достоверность различий сравниваемых исходных показателей, а также их изменений во время фармакотерапии терапии оригинальным и генерическими препаратами оценивалась с применением парного критерия Стьюдента (t). Статистически значимым считали различие при p<0.05.

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в таблицах 3–6. Анализ представленных данных свидетельствует о том, что несмотря на то, что все исследуемые препараты обладают достоверным гипотензивным эффектом, однако степень его выраженности в отношении САД и ДАД варьирует от 19.8% и 2.6% при лечении Арифоном ретард и до 8.6% и 19.2% при лечении Акрипамидом. При этом по способности снижать величину пульсового АД препараты расположились следующим образом (в порядке убывания эффекта): Арифон ретард (33.3%) > Арифон (33.1%) > Индап (24.1%) > Индапамид (12.7%). Акрипамид практически не повлиял на величину пульсового АД. Наилучший показатель Т/Р среди исследуемых препаратов был у Арифона ретард, а наихудший – у Акрипамида. Причем разница между ними составила 38.7% (p < 0.05). Аналогичная закономерность в эффективности препаратов прослеживается и в отношении показателя СУП САД.

При этом по способности уменьшать ИММЛЖ препараты расположились следующим образом (в порядке убывания эффекта): Арифон ретард (17.3%) > Арифон (13.4%) > Индап (6.5%) > Индапамид (4.5%). Акрипамид достоверно не влиял на этот показатель. В наибольшей степени уменьшение ТЗСЛЖ было выявлено при лечении Арифоном ретард – 8%. Арифон снижал этот показатель на 5.7%, Индап – на 3.9%, Индапамид – на 1.9%. Акрипамид на ТЗЛЛЖ не влиял.

При этом по способности уменьшать каротидно-фemorальную СПВ препараты расположились следующим образом (в порядке убывания эффекта): Арифон ретард (26.6%) > Арифон (21.8%) > Индап (7.7%) > Индапамид (5.8%) > Акрипамид (1.6%). В наибольшей степени уменьшение каротидно-радиальной СПВ было выявлено при лечении Арифоном ретард – 17.1%. Арифон снижал этот показатель на 15.6%, Индап – на 10.1%, Индапамид – на 9.3%, Акрипамид – на 3%.

Анализ влияния препаратов на липидный спектр крови и уровень глюкозы выявил, что при лечении Арифоном ретард наблюдается улучшение показателей липидного и углеводного обмена. Другие препараты фактически оказались метаболически нейтральными.

При анализе влияния препаратов на уровень калия было установлено, что при лечении Арифоном ретард и Арифоном практически отсутствуют его изменения. При лечении Индапом, Индапамидом и Акрипамидом выявлена тенденция к его недостоверному уменьшению соответственно на 11.3%, 16.2% и 17.7%.

Лечение оригинальными и генерическими препаратами в целом хорошо переносилось пожилыми больными с ИСГ. Ни у одного больного не было отмечено существенных побочных эффектов, потребовавших его прекращения.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование выявило, что между оригинальными и генерическими препаратами имеются существенные различия не только по силе антигипертензивного эффекта, но и по влиянию на суррогатные точки и показатели липидного, углеводного и электролитного обмена. Наилучшим влиянием на них обладал Арифон ретард. По-видимому, это обусловлено не только его более выраженным гипотензивным действием, но и лучшим влиянием на величину пульсового АД и индексом Т/Р. Совокупность этих фармакодинамических особенностей препараты предопределило и его более выраженное влияние на ГЛЖ и СПВ. Учитывая все это, можно поставить под сомнение вообще саму правомочность сравнения Арифона ретард с другими формами и генериками индапамида, так как длительность гипотензивного эффекта до 32 часов и низкая доза действующего начала (1.5 мг) фактически обрекают на роль «догоняющих» другие индапамиды.

Сравнение генериков индапамида не выявило принципиальных различий между Индапом и Индапамидом. Полученные результаты практически не отличаются от данных других авторов. Единственным исключением стали данные о влиянии Акрипамида на уровень калия, что может быть связано с исследуемой группой пациентов – пожилые больные с ИСГ. Отсутствие влияния препарата на ГЛЖ было выявлено и другими авторами.

По-видимому, именно наличие ИСГ и обусловило более выраженное снижение САД и пульсового АД по сравнению с данными других исследований.

Хорошо известно, что недостаточное снижение АД во время сна и его существенное повышение в утренние часы, большинством исследователей рассматривается в качестве независимого

Таблица 6. Динамика биохимических показателей крови у больных АГ при лечении Арифоном ретард, Арифоном, Индапом, Индапамидом и Акрипамидом

Показатель	Арифон ретард (исходно/лечение)	Арифон (исходно/лечение)	Индап (исходно/лечение)	Индапамид (исходно/лечение)	Акрипамид (исходно/лечение)
ОХС, ммоль/л	5,6±0,5/5,4±0,4	5,4±0,5/5,3±0,4	5,6±0,5/5,5±0,4	5,3±0,5/5,4±0,4	5,4±0,4/5,4±0,4
ТГ, ммоль/л	1,3±0,4/1,0±0,3	1,2±0,3/1,1±0,3	1,1±0,3/1,0±0,3	1,2±0,3/1,1±0,3	1,1±0,3/1,2±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,5/2,9±0,4	3,2±0,5/2,8±0,4	3,3±0,5/3,1±0,5	3,2±0,5/3,1±0,5	3,0±0,4/3,0±0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2/1,3±0,2	1,2±0,3/1,3±0,2	1,1±0,3/1,2±0,2	1,2±0,3/1,2±0,2	1,2±0,3/1,2±0,3
Мочевая кислота, ммоль/л	313,1±21,2/314,3±21,7	302,2±24,5/312,1±23,2	309,9±27,8/315,5±26,4	302,6±22,3/319,9±27,9	326,6±26,8/337,1±28,1
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6±0,4/3,9±0,3	4,4±0,3/4,2±0,3	4,1±0,3/4,1±0,3	4,3±0,3/4,4±0,3	4,2±0,3/4,4±0,3
Калий, ммоль/л	4,3±0,3/4,3±0,3	4,5±0,2/4,4±0,2	4,4±0,2/3,9±0,2	4,3±0,3/3,6±0,2	4,5±0,3/3,7±0,2

ФР развития ГЛЖ и инсульта, а также тесно коррелирует с ранним маркером поражения почек – микроальбуминурией (Muller et al, 1989; R. b. Devereux et al, 1991; Schmieder R. E. et al, 1995). Высокое пульсовое АД и СПВ считаются важными и независимыми ФР развития сердечно-сосудистых осложнений при ИСГ. Полученные результаты выявили достаточно существенные различия между оригинальными и генерическими препаратами по влиянию на них. Следовательно, даже при сопоставимом антигипертензивном эффекте различия во влиянии на суррогатные точки ставит под сомнение возможность простого «механического» переноса данных рандомизированных клинических исследований, полученных при лечении оригинальными препаратами, на генерики. Необходимо отметить, что это утверждение касается, прежде всего, гипотензивных средств, так как при АГ количество суррогатных точек и критериев оценки эффективности препаратов значительно больше, чем при других нозологиях. Так, при гиперлипидемиях и атеросклерозе фактически имеется одна суррогатная точка оценки эффективности гиполлипидемических препаратов – показатели липидного обмена.

Таким образом, при сравнении оригинальных и генерических препаратов между собой необходимо учитывать не только их гипотензивную активность, но и влияние на суррогатные точки, что позволяет более объективно подойти к оценке их терапевтической эквивалентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18 (10):1465–1475.
2. Marre M, Fernandez M, Puig J. Indapamide SR is efficient as enalapril in reducing microalbuminuria in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens.* 2002;20 (Suppl 4):S163.
3. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2004;17 (5):183A.
4. Петров В. И., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Сабанов А. В. Применение дженериков индапамида: клинические и фармакоэкономические аспекты. *Экономический вестник фармации.* 2002;6:83–88.
5. Петров В. И., Недогода С. В., Лопатин Ю. М. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области. *Клиническая фармакология и терапия.* 2002;1:62–65.
6. Шашкова Г. В., Лепяхин В. К. Справочник синонимов лекарственных средств. – М.: РЦ «Фармединфо», 2004. – 432 с.
7. Бакумов П. А. Фармакодинамика «Акрипамида» у больных артериальной гипертензией 1–2 степени. <http://aklinhin.1co.ru/doctors/>
8. Евсиков Е. М. Индапамид – современный гипотензивный препарат с сочетанным механизмом действия. В сб. статей «Индап». – Методические рекомендации для врачей. – М., 2000. – 26–51.
9. Куимов А. Д., Липатникова Л. В., Грекова И. Т., Ким Ю. О. Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. В сб. статей «Индап». – Методические рекомендации для врачей. – М., 2000. – 70–78 с.
10. Мангутов Д. А., Свиричев Ю. В., Конради А. О., Карпенко М. А. Динамика показателей суточного артериального давления и центральной гемодинамики на фоне терапии Акрипамидом у больных гипертонической болезнью. <http://aklinhin.1co.ru/doctors/>
11. Поздняков Ю. М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГБ 1999 г.) *Южно-Российский медицинский журнал.* 2004;4:36–38.
12. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999. – 237 с.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation.* 1977;55 (4):613–618.
14. Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Чаляби Т. А., Марченко И. В. Изменения скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии. *Южно-Российский Мед. журн.* 2002;3:39–42.
15. Asmar R, Benetos A, Chaouche-Teyara K et al. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1993;72 (11):794–798.