

Мета-аналитический подход в изучении антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением в терапии больных с артериальной гипертензией (по данным открытых исследований)

Р.Т. Сайгитов¹, М.Г. Глезер^{1,2}

¹Городская клиническая больница № 59, Москва, Россия

²Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Сайгитов Р.Т. — доктор медицинских наук, врач-кардиолог клинко-экспериментальной лаборатории Городской клинической больницы № 59; Глезер М.Г. — заведующая клинко-экспериментальной лабораторией Городской клинической больницы № 59, доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 59 Департамента здравоохранения г. Москвы, ул. Достоевского, д. 31/33, Москва, Россия, 103030. E-mail: sayruslan@mail.ru (Сайгитов Руслан Темирсултанович).

Резюме

Представлены результаты мета-анализа результатов открытых исследований, направленных на изучение антигипертензивной эффективности индапамида ретард (Арифона ретард, «Лаборатория Сервье», Франция) у больных артериальной гипертензией (АГ). В соответствии с критериями отбора (включения/исключения) в итоговый анализ включены результаты 24 российских ($n = 4952$) и 4 зарубежных ($n = 4634$) исследований. По данным российских авторов, применение индапамида ретард в виде монотерапии или его добавление к терапии больных с неконтролируемой АГ позволяет снизить систолическое/диастолическое артериальное давление (АД) на 29,2 (95 % ДИ 28,9–29,5)/12,3 (95 % ДИ 12,1–12,5) мм рт. ст. или на 17,8/14,0 % от исходного уровня. Наиболее важным предиктором снижения АД являлся его исходный уровень. При этом наибольшее снижение систолического АД — на 32,6 (95 % ДИ 25,5–39,6) мм рт. ст. — было достигнуто в исследованиях со средним исходным систолическим АД ≥ 170 мм рт. ст. Антигипертензивная эффективность Арифона ретард при сравнении результатов отечественных и зарубежных исследований была одинаковой. Вместе с тем, по данным российских авторов, средняя частота побочных явлений, связываемых с проводимой терапией, составила 5,9 %, что было выше, чем в зарубежных исследованиях (3,3 %; $p < 0,001$). Таким образом, мета-анализ открытых российских исследований подтвердил высокую антигипертензивную эффективность индапамида ретард и ее сопоставимость с результатами зарубежных многоцентровых исследований аналогичного дизайна.

Ключевые слова: мета-анализ, открытые исследования, артериальная гипертензия, индапамид ретард.

Meta-analytical approach to evaluation of antihypertensive efficacy of Indapamide SR in hypertensive patients (results of open-label studies)

R.T. Saygitov¹, M.G. Glezer^{1,2}

Clinical Hospital № 59, Moscow, Russia

Research Centre of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 59, 31/33 Dostoevskiy st., Moscow, Russia, 103030. E-mail: sayruslan@mail.ru (Ruslan T. Saygitov, MD, PhD, cardiologist at the Clinical Hospital № 59).

Abstract

The paper presents a meta-analysis of open-label antihypertensive effectiveness studies of indapamide SR (Arifon Retard, Servier Laboratories, France) in hypertensives. 24 Russian ($n = 4952$) and 4 foreign ($n = 4634$) studies were included in analysis. Russian studies show that indapamide retard both as a monotherapy and a component of the combination therapy leads to a 17,8/14,0 % decrease of systolic/diastolic blood pressure that is a reduction for 29.2 (95 % CI 28,9–29,5)/12,3 (12,1–12,5) mmHg in patients with uncontrolled hypertension. Baseline blood pressure was the main predictor of its reduction, and the most significant reduction for 32,6 (95 % CI 25,5–39,6) mmHg was seen when the average baseline systolic blood pressure exceeded 170 mmHg. Antihypertensive efficacy of indapamide retard was similar in Russian and

foreign studies. However, incidence of therapy-related side effects was higher in Russian studies than in foreign ones (5,9 and 3,3 % respectively, $p < 0,001$). Therefore, meta-analysis based on the data of open Russian studies confirms the antihypertensive effectiveness of indapamide retard and demonstrates the comparability of the results to those found in multicenter foreign studies.

Key words: meta-analysis, open-label studies, hypertension, indapamide retard.

Статья поступила в редакцию: 07.11.09. и принята к печати: 30.11.09.

Введение

Контроль артериального давления (АД) — ключевая задача в терапии больных артериальной гипертензией (АГ). Эксперты ведущих кардиологических сообществ едины во мнении о необходимости снижения АД ниже уровня 140/90 или 130/80 мм рт. ст. у больных высокого риска [1–2]. В России в условиях амбулаторной практики этот уровень АД удается достигнуть (в течение 3–12 мес. терапии) не более чем у 24–37 % больных АГ [3–4], а поддерживать его лишь в каждом десятом случае [5]. При этом, по данным российских исследований, контроль АД связан с применением в регулярной терапии диуретиков [3–4] и из их числа, как показали результаты исследования АФИНА, — индапамида с контролируемым высвобождением (ретард) [6].

В мировой клинической практике опыт применения индапамида ретард (Арифона ретард) насчитывает уже почти 15 лет. В течение этого периода проведено более десятка плацебоконтролируемых исследований, анализировавших антигипертензивное действие этого диуретика, его эффективность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, осложняющих течение АГ. Доказано, что индапамид ретард более эффективно, чем антигипертензивные препараты других классов, уменьшает АД [7] и выраженность гипертрофии левого желудочка [8], сопоставим с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по степени снижения уровня микроальбуминурии [9], снижает риск инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у лиц старческого возраста [10]. Кроме того, важной характеристикой этого препарата является его метаболическая нейтральность [11].

Вместе с тем известен ряд ограничений прямой экстраполяции результатов плацебоконтролируемых исследований на реальную клиническую практику [12]. Одно из главных — недостаточная репрезентативность анализируемых групп больных. Компенсировать этот недостаток можно при проведении многоцентровых открытых исследований в условиях амбулаторной практики с минимальным числом критериев исключения. Такие исследования позволяют оценить воспроизводимость результатов плацебоконтролируемых исследований, а также безопасность изучаемого препарата. В России до настоящего времени проведено несколько крупных исследований, в которых изучалась эффективность индапамида ретард в терапии больных АГ [3–4, 12, 14]. Все исследования продемонстрировали высокую эффективность 12-недельной терапии (снижение систолического АД на 13–20 %) и низкую частоту побочных эффектов, потребовавших отмены препарата (от 0,4 до 2,8 %) [3–4, 12]. Кроме того, в одном исследовании было показано, что добавление индапамида ретард к терапии у женщин

с неконтролируемой АГ приводит к существенному снижению риска обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям (в службу «Скорая помощь» или госпитализации по причине высокого АД или болезни сердца) [15].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение российского опыта исследований антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением у больных АГ и сопоставление его с результатами исследований аналогичного дизайна в других странах мира.

Пациенты и методы

Стратегия поиска

Поиск осуществлялся по базам данных «Сводный каталог периодики и аналитики в медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) и Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru>), Национальной медицинской библиотеки США (<http://ncbi.nlm.nih.gov>), с помощью поисковой системы NIGMA.RU (<http://www.nigma.ru>). Период поиска — до 30.08.2009 г. Объект поиска — оригинальные исследования (российские или зарубежные), анализировавшие эффективность индапамида ретард (Сервье, Франция) у больных АГ. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «индапамид ретард», «Арифон ретард», «индапамид SR», «indapamide SR».

Критерии включения

Включались в анализ открытые исследования продолжительностью не менее 8 недель, в которых анализировалась антигипертензивная эффективность (как первичная цель исследования или при дополнительном анализе результатов) монотерапии индапамидом ретард либо при его добавлении к уже проводимой терапии. Обязательным условием для включения исследования в мета-анализ являлось наличие в публикации данных об исходном уровне АД и его последующих значениях либо о величине изменения АД за период исследования.

Критерии исключения

Из анализа исключались исследования, в которых назначение индапамида ретард проводилось одновременно с другим антигипертензивным средством, также назначаемым впервые. Кроме того, не учитывались результаты исследований, выполненных в странах СНГ ($n = 4$).

Анализ данных

Первичной целью мета-анализа явилось изучение антигипертензивной эффективности (то есть способности снижать систолическое и/или диастолическое АД) индапамида ретард у больных АГ. Дополнительно анализировалось влияние препарата на число сердечных сокращений, определялась частота нежелательных

явлений, связанных с проводимой терапией. Кроме того, изучалось изменение биохимических показателей в результате применения индапамида ретард, а также результаты дополнительных методов исследования (эхокардиографическое исследование, определение скорости пульсовой волны и другие). Эти итоги мета-анализа в рамках данной публикации не представлены.

Результаты отдельных исследований анализировались в виде количественных показателей, представленных как среднее арифметическое значение и его стандартное отклонение или ошибка, рассчитанных на момент начала исследования, при его завершении и/или в виде разницы средних. Для однообразия представления данных стандартную ошибку пересчитывали в величину стандартного отклонения. Величину изменения количественных показателей определяли как разницу средних значений до и после лечения или их отношение ($\times 100\%$). Стандартное отклонение для разницы средних рассчитывали по формуле:

$$SD = \sqrt{(SD1^2 + SD2^2 - 2 * r * SD1 * SD2)},$$

где SD1/SD2 — стандартное отклонение оценки исходного/последующего среднего значения параметра, r — коэффициент корреляции исходных и последующих значений параметра (в настоящем исследовании корреляция оценки исходных и последующих средних значений в отдельных группах).

Суммарная оценка исходных характеристик и изменения АД в результате лечения проводилась путем вычисления средней арифметической величины, взвешенной с учетом объема выборки и дисперсии значений соответствующего признака [16]. Усредненная оценка дисперсии вычислялась как средневзвешенная из выборочных дисперсий плюс дисперсия выборочных средних [16]. При расчете средневзвешенных оценок исходных количественных характеристик учитывался исходный объем выборки, средневзвешенной оценки изменения АД — число больных, завершивших исследование. Точность средневзвешенной оценки изменения АД определялась путем вычисления 95 % доверительного интервала (ДИ). Дискретные признаки представлены в виде частот (в процентах).

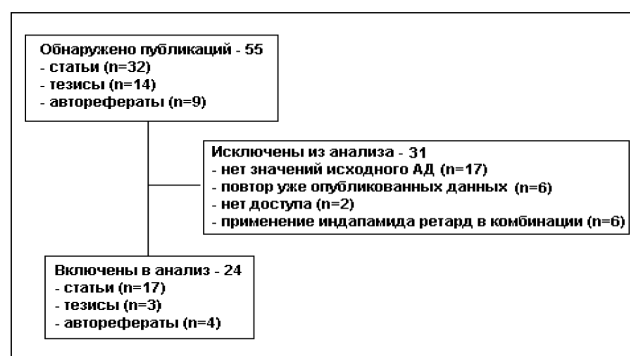
Анализ результатов исследования выполнен с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2003 и программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Проверка гипотез о равенстве частот в двух независимых группах проводилась с помощью критерия Пирсона χ^2 , о равенстве количественных переменных — с помощью t -критерия Стьюдента. Изучение связи отдельных переменных проводилась с помощью корреляционного анализа по Пирсону с указанием величины коэффициента корреляции (r). Для анализа связи независимых признаков с количественной (зависимой) переменной применялся линейный регрессионный анализ. Поиск независимых факторов, ассоциированных с величиной количественного признака, осуществлялся методом пошагового исключения. Атрибутивное значение независимых переменных определялось по величине

«объясненной» регрессионным уравнением дисперсии (R^2 по Найджелкерку). В некоторых случаях величину изменения количественного признака корректировали с учетом других независимых показателей. Коррекция проводилась с помощью общей линейной модели (General Linear Model) с введением поправки Бонферрони.

Результаты исследования

Проведенный поиск позволил идентифицировать 55 опубликованных работ российских авторов, в которых изучалась эффективность индапамида ретард в терапии больных АГ: статьи — 58 %, тезисы — 26 %, авторефераты диссертаций — 16 % (рис. 1). Анализ обнаруженных источников показал, что критериям включения соответствовали 24 (44 %) исследования [3–4, 13–14, 17–36]. Чаще всего исследования не включались в мета-анализ по причине отсутствия данных об уровне АД (31 %), реже — по причине дублирования данных, опубликованных ранее (11 %) или из-за соответствия критерию исключения (11 %). В двух (3 %) случаях не удалось получить доступа к тексту работ, опубликованных в виде тезиса. В 12 исследованиях, не включенных в мета-анализ из-за отсутствия необходимых данных по АД, участвовал 421 пациент (данные о количестве пациентов не получены по 4 исследованиям). В мета-анализ чаще включались материалы, опубликованные в журналах (71 против 44 % среди невключенных; $p = 0,056$), реже — тезисы (13 и 41 % соответственно; $p = 0,024$).

Рисунок 1. Результаты поиска публикаций результатов российских исследований, посвященных анализу применения индапамида ретард у больных артериальной гипертензией



В 24 исследованиях (всего 27 клинических групп), включенных в мета-анализ, приняло участие 4952 больных АГ, из них 4416 (89 %) пациентов участвовали в крупных (> 500 больных) многоцентровых исследованиях (АРГУС, МИНОТАВР, АРГУС-2, АФИНА) [3–4, 13–14], 536 (11 %) — в небольших исследованиях с объемом выборки от 15 до 51 человека (табл. 1) [17–36]. Исследование в параллельных группах было проведено в 9 случаях: в одном исследовании больные группы контроля проходили курс немедикаментозной терапии, основанной на изменении образа жизни [14], еще в одном терапия в группе контроля планировалась врачами самостоятельно [4]. В 3 исследованиях больные группы контроля получали ингибитор АПФ [23, 32, 34], в четырех — другой диуретик (гидрохлортиазид или тиазидоподобный диуретик) [28–29, 31, 33].

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОССИЙСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В МЕТА-АНАЛИЗ

Исследование	Продолжительность, недели	Число пациентов, абс.	Женщины, %	Возраст, годы	Длительность АГ, годы	САД/ДАД, мм рт. ст.	ИМТ, кг/м ²	Критерии исключения
Якушин С.С. и соавт. (2000) [17]	8	40	50	49,3 ± 10,1	> 5	167,4 ± 18,3/102,6 ± 10,1	---	Возраст > 55 лет, АГ 1 ст.
Чазова И.Е. и соавт. (2002) [18]	12	20	75	65,0 ± 8,9	6,4	170,8 ± 6,3/84,3 ± 3,1	---	Стенокардия 2–3 ФК, ХСН, аритмия
Кобалава Ж.Д. и соавт. (2002) [3]	12	1121	77	65,2 ± 6,8	12,9	170,1 ± 10,2/93,1 ± 6,4	29,4 ± 10,1	Предшествующая терапия диуретиком (> 6 месяцев)
Афаунов Р.Х. и соавт. (2002) [19]*	24	20	75	52,1 ± 8,8	> 1	157,3 ± 16,6/96,6 ± 12,1	---	Возраст > 65 лет
Иваненко В.В. и соавт. (2003) [20]*	24	20	65	51,7 ± 12,1	4,8	160,3 ± 12,5/98,9 ± 6,7 141,2 ± 4,0/89,2 ± 6,7*	27,4 ± 4,0	Ранее леченные больные
Кисляк О.А. и соавт. (2003) [21]*	12	16	40	60–84	1–7	137,9 ± 7,8/---	---	Возраст < 60 лет, ХСН
Белоконов Т.В. и соавт. (2003) [22]*	8	27	---	---	---	159,0 ± 9,0/96,0 ± 8,0	---	АГ 3 ст.
Буланова И.Б. (2003) [23]*	32	12	---	56,7 ± 14,1	6,9	143,4 ± 15,8/87,9 ± 11,9	29,3 ± 5,1	ИБС, СД, заболевание почек
Некрутенко Л.А. и соавт. (2004) [24]	12	51	---	66,4 ± 5,9	17,4	173,9 ± 17,8/92,2 ± 7,0	29,0 ± 4,1	АГ 1 ст., 1–2 группы риска
Подзолков В.И. и соавт. (2005) [25]*	16	25	100	43,8 ± 4,1	---	133,9 ± 11,6/90,0 ± 9,0	---	АГ 3 ст.
Марченко И.В. и соавт. (2005) [26]*	24	30	60	78,7 ± 6,7	15,8	154,1 ± 15,0/82,6 ± 10,0	26,2 ± 3,4	---
Кобалава Ж.Д. и соавт. (2006) [27]	12	26	77	60,2 ± 4,1	14,1	159,7 ± 9,5/94,2 ± 5,3	33,2 ± 2,8	АГ 3 ст., ИБС, ХСН ≥ 2 кл., аритмия
Марцевич С.Ю. и соавт. (2006) [28]	12	16	73	55,5 ± 9,6	10,0	156,2 ± 8,0/95,3 ± 5,6	29,3 ± 3,6	АГ 3 ст., аритмия
Чазова И.Е. и соавт. (2006) [14]	12	489	72	51,4 ± 11,8	---	153,2 ± 8,1/95,3 ± 5,9	33,4 ± 4,7	Отсутствие метаболического синдрома
Живилова Л.А. (2006) [29]	12	25	56	49,3 ± 8,6	5,4	154,4 ± 16,0/100,2 ± 8,8	30,8 ± 5,3	Возраст > 65 лет, ИБС, СД
Марченко И.В. и соавт. (2007) [30]*	24	20	60	53,8 ± 3,8	10,5	149,7 ± 9,3/91,7 ± 10,7	30,7 ± 5,7	АГ 3 ст., 1–2 группы риска
Туркасова Е.Ю. (2007) [31]	12	30	81	56,0 ± 11,1	5,5	148,0 ± 5,9/90,0 ± 7,0	---	Возраст > 75 лет, АГ 3 ст.
Кобалава Ж.Д. и соавт. (2007) [3]	12	1438	69	57,3 ± 10,7	---	158,8 ± 14,2/93,4 ± 10,0	---	АД ≥ 180/110 мм рт. ст.
Ощепкова Е.В. и соавт. (2007) [32]*	8	17	26	45,1 ± 5,4	---	153,5 ± 9,5/92,5 ± 7,0 141,0 ± 7,4/88,4 ± 10,3*	---	АГ 3 ст., ИБС, инсульт, СД
Берая М.М. (2007) [33]*	12	24	58	51,7 ± 6,7	12,3	141,6 ± 17,1/86,5 ± 3,8	---	АГ 3 ст.
Рипп Т.М. и соавт. (2007) [34]*	24	35	---	49,0 ± 6,8	---	147,0 ± 11,0/92,0 ± 7,0	28,1 ± 4,4	Ранее леченные больные
Маркова М.А. и соавт. (2008) [35]*	12	40	73	80,7 ± 2,9	---	165,8 ± 11,4/86,5 ± 8,2 145,6 ± 11,1/76,3 ± 5,6	---	Возраст ≤ 75 лет, АГ 1 ст., ИБС, инсульт, ранее леченные больные
Глезер М.Г. и соавт. (2009) [4]	12	1368	100	55,3 ± 10,3	9,9	162,7 ± 14,5/96,5 ± 8,6	29,7 ± 5,1	Мужчины, возраст > 60 лет, АГ 3 ст.
Жертовская Т.В. и соавт. (2009) [36]*	12	23	100	49–60	---	133,5 ± 11,6/84,5 ± 9,0	---	

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД; ИСАГ — изолированная систолическая АГ; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет. * Исследования, в которых для измерения АД применяли суточное мониторирование АД. Прочерк (---) указывает на отсутствие соответствующих данных в опубликованных материалах. В числе критериев исключения приведены только основные, способные повлиять на репрезентативность выборки.

Средний возраст больных был указан в 21 исследовании, разброс значений в отдельных выборках составил от 44 до 81 года (табл. 1), средневзвешенное значение возраста составило $60,8 \pm 11,5$ года. Средняя длительность анамнеза АГ варьировала от 5,4 до 17,4 года ($n = 13$). Разброс значений индекса массы тела (ИМТ) составил $26,2\text{--}33,4$ кг/м² ($n = 12$), средневзвешенное значение ИМТ — $30,4 \pm 7,3$ кг/м² ($29,6 \pm 7,5$ кг/м² без учета данных исследования МИНОТАВР, в которое включались только больные с метаболическим синдромом), то есть в целом не менее чем у половины больных АГ, участвовавших в российских исследованиях, было выявлено ожирение. Большинство больных АГ были женского пола (по данным 20 исследований — 80 %, без учета исследований, включавших только женщин [4, 25, 36], — 71 %).

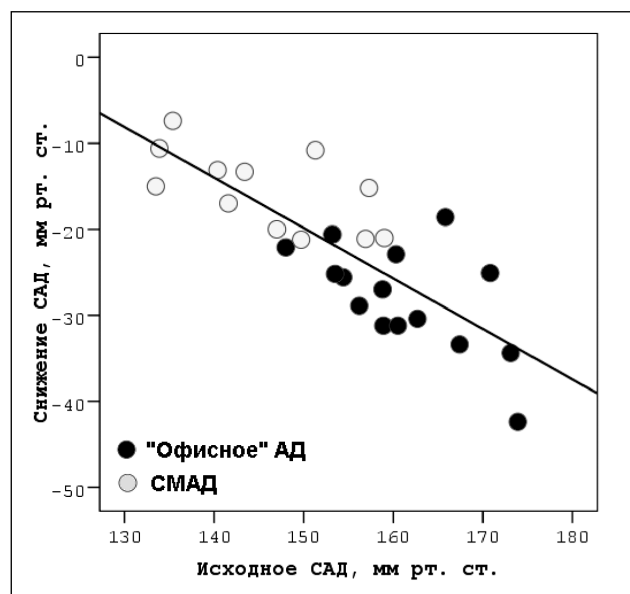
Данные об исходном уровне клинического (офисного) АД и его изменении в ходе лечения были представлены авторами 14 из 24 исследований ($n = 4701$, в одном исследовании анализировались 2 клинические группы) (табл. 1). Разброс исходных средних значений систолического АД был в пределах 148–174 мм рт. ст., диастолического — 84–103 мм рт. ст., средневзвешенное значение АД составило $162,8 \pm 14,5$ и $94,1 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно. Длительность терапии в двух исследованиях составила 8 недель, в 12 работах — 12 недель и в одной — 24 недели. Исследования завершили 4614 (98 %) пациентов. В результате лечения снижение систолического АД составило по разным данным от 18,6 до 42,4 мм рт. ст. или от 11,2 до 24,4 %, диастолического АД — от 4,1 до 19,3 мм рт. ст. или от 4,9 до 18,8 %. Средневзвешенное снижение систолического АД составило 29,2 (95 % ДИ 28,9–29,5), диастолического АД — 12,3 (12,1–12,5) мм рт. ст. или 17,8/14,0 % от исходного уровня соответственно. При исключении из анализа исследований [3–4], в которых допускалось добавление индапамида ретард к уже проводимой медикаментозной терапии больных АГ, величина снижения АД не изменилась.

В 13 из 24 исследований ($n = 328$, в двух исследованиях анализировались по 2 клинические группы) динамика АД изучалась по результатам суточного мониторингирования АД (СМАД) (табл. 1). Разброс исходных средних значений систолического АД в этой группе исследований составил от 134 до 159 мм рт. ст., диастолического — от 76 до 97 мм рт. ст. (по 12 клиническим группам представлены среднесуточные значения АД, по трем — среднедневные). Средневзвешенное значение АД составило $144,1 \pm 13,8$ и $86,2 \pm 10,8$ мм рт. ст. соответственно. Длительность терапии в двух клинических группах составила 8 недель, в семи — 12–16 недель и еще в семи — 24 недели. Исследования завершили все больные. В результате лечения снижение систолического АД составило по разным данным от 7,4 до 21,2 мм рт. ст. или от 5,5 до 14,2 %, диастолического — 2,2 до 13,5 мм рт. ст. или от 2,6 до 16,0 %. Средневзвешенное снижение систолического АД составило 15,5 (95 % ДИ 14,4–16,5), диастолического АД — 10,7 (9,6–11,8) мм рт. ст. или 10,5/10,1 % от исходного уровня.

Величина снижения систолического АД на фоне терапии индапамидом ретард (Арифеном ретард) была

ассоциирована с его исходным значением ($r = -0,799$; $p < 0,001$), исходным уровнем диастолического АД ($r = -0,595$; $p = 0,007$), вариантом измерения АД — среднее снижение по данным его «офисного» измерения было на 12,5 (95 % ДИ 8,0–16,9) мм рт. ст. выше, чем в исследованиях, в которых проводилось СМАД. Степень снижения систолического АД не была связана с величиной таких показателей, как возраст ($p = 0,499$), ИМТ ($p = 0,261$), объем выборки ($p = 0,087$) и продолжительность исследования ($p = 0,107$). Вместе с тем многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми переменными, ассоциированными со степенью снижения систолического АД (из числа представленных выше показателей являлись исходный уровень давления ($\beta = -0,858$; $p < 0,001$) и возраст ($\beta = 0,302$; $p = 0,011$)). Обе переменные определяли 70 % дисперсии (R^2) динамики уровня АД, из них 89 % приходилось на исходный уровень систолического АД (рис. 2)¹.

Рисунок 2. Мета-регрессионный анализ зависимости степени снижения систолического артериального давления от его исходного уровня



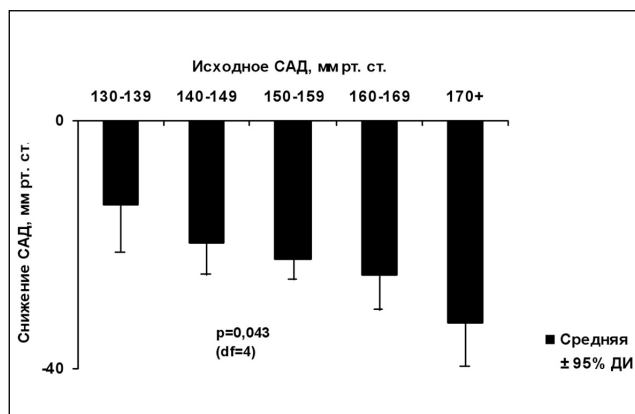
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Коррекция величины снижения систолического АД с учетом описанных выше клинических характеристик больных полностью нивелировала различия между группами исследований ($p = 0,265$), результаты которых базировались на «офисном» измерении АД или его суточном мониторингировании. При этом скорректированное (с учетом исходного АД, возраста, объема выборки и продолжительности исследования) среднее снижение систолического АД в группе исследований с «офисным» измерением составило 23,9 (95 % ДИ 20,6–27,1) мм рт. ст., а в группе исследований, в которых проводилось СМАД, — 20,5 (95 % ДИ 16,7–24,4) мм рт. ст. Величина относительного снижения систолического АД после коррекции составила 15,3 % (95 % ДИ 13,3–17,3) и 13,0 %

¹ При многофакторном анализе значения ИМТ не учитывались из-за большого числа пропущенных значений, то есть отсутствия данных по отдельным исследованиям.

(95 % ДИ 10,6–15,3) соответственно ($p = 0,208$)¹. В группах с разным исходным уровнем систолического АД скорректированная величина его снижения варьировала в пределах от 13,5 до 32,6 мм рт. ст. (рис. 3).

Рисунок 3. Величина снижения систолического артериального давления у больных с различным его исходным уровнем



Примечание: САД — систолическое артериальное давление. Величина снижения систолического АД скорректирована с учетом объема выборки, длительности исследования, возраста и способа измерения артериального давления («офисное» или суточное мониторирование). Точность оценки представлена в виде нижней границы 95 % доверительного интервала.

Величина снижения диастолического АД коррелировала с его исходным уровнем ($r = -0,604$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = -0,598$; $p = 0,024$), продолжительностью исследования ($r = 0,509$; $p = 0,009$) и возрастом ($r = 0,463$; $p = 0,02$). Кроме того, снижение диастолического АД в группе исследований, учитывавших «офисное» АД, также было большим, чем в группе исследований, учитывавших результаты СМАД, — разница средних составила 3,1 (95 % ДИ 0,0–6,3; $p = 0,048$) мм рт. ст. Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми факторами, ассоциированными со степенью снижения диастолического АД, являлись его исходный уровень ($\beta = -0,518$; $p = 0,003$) и продолжительность исследования ($\beta = 0,396$; $p = 0,016$). Атрибутивное значение этих переменных составило 47 %, из них 72 % приходилось на исходный уровень диастолического АД. Коррекция с учетом исходных характеристик, описанных выше, показала отсутствие различий в величине изменения диастолического АД в группах исследований с «офисным» измерением АД и суточным его мониторированием ($p = 0,335$). При этом скорректированное (с учетом исходного АД, возраста, объема выборки и продолжительности исследования) снижение диастолического АД в группе исследований с «офисным» измерением АД составило 11,6 (95 % ДИ 9,8–13,5) мм рт. ст., при СМАД — 9,9 (95 % ДИ 7,4–12,4) мм рт. ст. или в процентном выражении — 12,5 % (95 % ДИ 10,5–14,6) и 10,7 % (95 % ДИ 7,9–13,4) соответственно.

Частота достижения в результате лечения целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст. или $< 130/80(85)$ мм рт.

ст. у больных сахарным диабетом) была указана в 9 исследованиях и составила от 52 до 87 %, в среднем 65 % (2874 из 4435 больных, завершивших исследования). В группе исследований, в которых индапамид ретард применялся только в виде монотерапии ($n = 7$), частота достижения целевого АД была ниже и составила 56 % (70 % в исследованиях с добавлением препарата к уже проводимой терапии; $p < 0,001$).

Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в результате применения индапамида ретард анализировалось в 8 исследованиях. Исходный уровень средних значений ЧСС в анализируемых группах находился в диапазоне 67–77 уд./мин. В результате терапии среднее изменение ЧСС по данным отдельных исследований составило от -6,5 до +1 уд./мин., средневзвешенное изменение ЧСС — $4,5 \pm 7,2$ уд./мин. (95 % ДИ для оценки среднего 4,3–4,7 уд./мин.). Наибольшее снижение ЧСС отмечено по результатам крупных исследований [3–4, 13], однако величина такого снижения была невелика (от 3,4 до 6,5 уд./мин. в течение 12 недель).

Поиск зарубежных исследований с открытым дизайном (*open-label study*) выявил 4 исследования (5 клинических групп), в которых анализировалась антигипертензивная эффективность индапамида ретард (табл. 2) [37–40]. В двух исследованиях изучалась эффективность монотерапии диуретиком [37–38], в двух — его эффективность при добавлении к терапии больных АГ, не контролируемой другими антигипертензивными препаратами [39–40]. В исследованиях приняли участие 4634 пациента, завершили их — 4413 (95 %) больных. Средний возраст больных в группах варьировал от 50 до 70 лет, средневзвешенное значение возраста составило $61,5 \pm 14,8$ года (по сравнению с возрастом больных, включенных в российские исследования, $p < 0,05$). Кроме того, в зарубежные исследования чаще включали мужчин (50 %, $p < 0,001$), больных с более низким ИМТ ($27,2 \pm 3,2$ кг/м²; $p < 0,001$), а также более низким «офисным» систолическим ($160,7 \pm 14,6$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), но не диастолическим ($94,1 \pm 11,4$ мм рт. ст.) АД. Назначение индапамида ретард, по данным зарубежных исследований (продолжительность трех исследований 12 недель, одного — 24 недели), привело к снижению «офисного» систолического АД (средневзвешенная оценка) на 26,7 (95 % ДИ 26,3–27,1) мм рт. ст. (разброс значений 21–34 мм рт. ст.), что было ниже соответствующего показателя в российских исследованиях ($p < 0,001$). Диастолическое АД, по данным зарубежных исследований, напротив, снижалось более заметно — на 13,7 (95 % ДИ 13,5–13,9) мм рт. ст. (разброс 5–19 мм рт. ст., $p < 0,001$). После коррекции величины снижения систолического/диастолического АД с учетом его исходного уровня, возраста и продолжительности исследований, антигипертензивная эффективность индапамида ретард в зарубежных и российских исследованиях не различалась (для обоих показателей $p > 0,25$). Этот результат нашел подтверждение и при сравнении величин относительного снижения систолического/диастолического АД, которые в анализируемых группах практически не различались (снижение АД в зарубежных и российских исследовани-

¹ Результаты коррекции рассчитаны для средних значений АД 154/91 мм рт. ст., возраста — 58,7 года и продолжительности исследования — 14 недель.

Таблица 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В МЕТА-АНАЛИЗ

Исследование	Страна	Продолжительность, нед	Число пациентов, абс.	Женщины, %	Возраст, годы	Длительность АГ, годы	САД/ДАД, мм рт. ст.	ИМТ, кг/м ²
Piotrowski W. и соавт. (2001) [37]	Польша	12	570	61	67,7 ± 7,8	---	159,1 ± 9,1/81,7 ± 4,9	27,2 ± 3,6
Głuszek J. и соавт. (2004) [38]	Польша	12	1047	48	49,9 ± 12,2	---	157,6 ± 9,2/96,8 ± 5,5	26,9 ± 3,6
Sierra Benito C. и соавт. (2005) [39]	Испания	24	944	56	70,4 ± 7,3	8,2	163,7 ± 16,5/92,4 ± 10,2	28,9 ± 4,4
Akram J. и соавт. (2007) [40]	Пакистан	12	1897	51	50,8 ± 12,2	---	166,0 ± 16,0/102,0 ± 8,0	26,9 ± 3,6

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД. Прочерк (---) указывает на отсутствие соответствующих данных в опубликованных материалах.

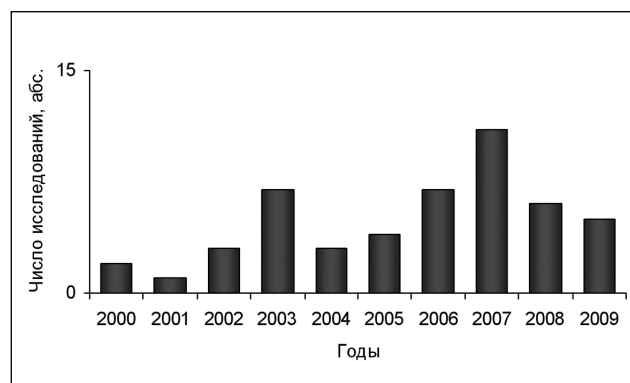
ях составило соответственно 17,1/14,7 % и 17,8/14,0 % от исходного уровня).

Частота нежелательных явлений, связанных с проводимой антигипертензивной терапией, была оценена в 9 российских исследованиях. Показатель варьировал от 0 до 10,3 %, составив в среднем 5,9 %. В зарубежных исследованиях частота нежелательных явлений варьировала от 1,9 до 4,0 %, составив в среднем 3,3 % (то есть ниже, по сравнению с российскими данными, $p < 0,001$).

Обсуждение

Проведенный поиск показал, что за 10-летний период (с 2000 по 2009 гг.) в России проведено значительное число исследований, направленных на изучение эффективности индапамида ретард в терапии больных АГ (рис. 4). Обобщение результатов этих исследований ранее не проводилось. Более того, в пристатейном списке большинства опубликованных (в журналах) работ, проанализированных в рамках настоящего мета-анализа, отсутствовали ссылки на отечественный опыт исследований эффективности индапамида ретард у больных АГ. Очевидно, что это препятствует определению научной новизны очередного исследования, не позволяет оценить воспроизводимость полученных данных и, в конечном итоге, способствует формированию эффекта «дежавю» и утрате интереса медицинской общественности к данной проблематике. Немаловажно и то, что качество полученных данных может существенно различаться, а их доступность зависеть от иных, немедицинских причин (необходимость подписки на журналы, получение доступа в Интернет и прочее).

Рисунок 4. Динамика числа российских исследований, направленных на изучение эффективности индапамида ретард у больных артериальной гипертензией (2000–2009 гг.)



Примечание: Представлены данные без учета оригинальных статей, в которых дублировались результаты исследований антигипертензивной эффективности индапамида ретард ($n = 6$).

Проведенный обзор российских исследований показал, что характеристики отдельных исследований индапамида ретард (дизайн, продолжительность, критерии отбора больных, метод измерения АД) отличаются крайним разнообразием. Как результат, клиническая интерпретация итогов этих исследований может быть весьма сложной. В частности, трудности могут быть

связаны с выделением факторов, позволяющих прогнозировать антигипертензивную эффективность индапамида ретард в различных клинических ситуациях. Согласно результатам мета-регрессионного анализа, наиболее важным предиктором степени снижения АД является его исходный уровень. При этом наибольшего снижения систолического АД (95 % ДИ 20–40 мм рт. ст.) удалось достигнуть в исследованиях с исходным АД ≥ 170 мм рт. ст., минимального (95% ДИ 6–21 мм рт. ст.) — в исследованиях с уровнем АД при включении, соответствовавшим 130–139 мм рт. ст. Вместе с тем, очевидно, что даже при такой закономерности, вероятность достижения целевого АД у больных с высокой степенью повышения АД будет ниже, чем у больных с АГ 1 степени. Так, по данным исследования АФИНА, при исходном систолическом АД < 150 мм рт. ст. монотерапия индапамидом ретард позволила достигнуть целевого уровня АД у 9 из 10 больных, тогда как при исходном АД ≥ 170 мм рт. ст. — в каждом третьем случае. С учетом этих данных начало терапии части больных АГ с одновременного назначения двух и более антигипертензивных препаратов даже в случае высокой степени повышения у них АД может быть преждевременным. Вместе с тем неконтролируемая АГ по итогу трехмесячного лечения, — а именно в течение этого периода следует ожидать максимального снижения АД [20, 41], — является безусловным основанием для проведения комбинированной терапии с добавлением другого антигипертензивного препарата.

Около 90 % больных, включенных в российские исследования, направленные на изучение эффективности индапамида ретард, являлись участниками крупных многоцентровых программ, проведенных в условиях учреждений амбулаторной практики. Этот подход позволяет сформировать репрезентативную выборку больных АГ, обращающихся за медицинской помощью в поликлиники, то есть тех, с кем врачи-кардиологи, терапевты и врачи общей практики сталкиваются в своей повседневной работе. Однако при объединении результатов таких исследований может возникнуть проблема смещения (потеря репрезентативности), связанная с критериями отдельных исследований о включении/исключении больных. Так, например, в исследование АРГУС не включали больных, ранее длительно (> 6 месяцев) принимавших диуретик [13], — категория пациентов у которых добиться адекватной коррекции АД особенно сложно. В исследование АФИНА включали только женщин [4], у которых тиазидные/тиазидоподобные диуретики могут снижать АД даже в большей степени, чем у мужчин [13, 42]. В исследовании МИНОТАВР участвовали только больные с метаболическим синдромом, у которых проводились и немедикаментозные мероприятия по коррекции факторов риска [14]. Известно, что в обычной медицинской практике подобные мероприятия проводятся недостаточно активно, хотя в рамках контролируемого исследования могут привести к дополнительному снижению АД [43].

Проблема смещения (отсутствие репрезентативности) может быть обусловлена и иными причинами, не связанными с дизайном отдельных исследований или

особенностями применяемого препарата. Например, настоящий мета-анализ показал, что в российских исследованиях представленность мужчин с АГ существенно ниже, чем в зарубежных исследованиях с аналогичным дизайном, в которых доля мужчин приблизительно соответствует популяционным значениям [5]. Одна из возможных причин этого — низкая обращаемость российских мужчин в амбулаторные учреждения по поводу АГ. Так, по данным популяционных исследований, в России показатель информированности о наличии АГ (и, соответственно, наличие основания для обращения за медицинской помощью) у мужчин может быть в 1,5 раза ниже, чем у женщин. Более того, даже при наличии такой информированности число мужчин, получающих лечение по поводу АГ, ниже, чем в группе женщин, в том числе и в группе больных с 3 и более факторами риска и/или поражением органа-мишени [5]. Одним из результатов преобладания женщин в российских исследованиях, посвященных изучению эффективности индапамида ретард, являются относительно высокие групповые значения возраста и ИМТ. Это позволяет констатировать, что в анализируемые исследования чаще включали больных с высоким риском кардиоваскулярных осложнений АГ. Это представляется важным, так как известно, что именно у больных высокого риска антигипертензивная терапия позволяет добиться наибольшего успеха, а именно снижения риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [44].

По результатам проведенного мета-анализа оказалось, что оценка антигипертензивной эффективности индапамида ретард по данным «офисного» измерения АД выше, чем в аналогичных исследованиях, использовавших с этой целью СМАД (в среднем на 12,5/3,1 мм рт. ст.). Мета-регрессионный анализ позволил скорректировать эту оценку и установить, что указанные различия связаны, главным образом, с различиями в исходном уровне АД. Соответственно, при одинаковых исходных характеристиках больных АГ (уровень АД, возраст), одинаковом объеме выборки и длительности терапии результаты исследований с «офисным» измерением АД или его суточным мониторингом не различаются. В обоих случаях коррекция дает основания прогнозировать, что назначение индапамида ретард в виде монотерапии или в дополнение к уже проводимой терапии больных АГ позволит добиться снижения систолического АД (в среднем при 14-недельной терапии больного 60-летнего возраста с исходным уровнем АД 154 мм рт. ст.) на 17–27 мм рт. ст. (11–18 %). Важно отметить, что в этом 95 % ДИ находится и результат мета-анализа плацебо-контролируемых исследований ($n = 3\,265$ больных, 59 % женщины, средний возраст в группах от 55 до 72 лет), согласно которому монотерапия индапамидом ретард в течение 8–12 недель снижает систолическое/диастолическое АД в среднем на 22,2/11,7 мм рт. ст. [7].

Назначение индапамида ретард по данным российских исследований приводило к достижению целевого уровня АД в среднем у 65 % больных. И хотя ни в одном исследовании не анализировалось (максимальная продолжительность 6 месяцев) влияние индапамида

ретард на частоту твердых конечных точек (смерть и нефатальные сердечно-сосудистые события) важность столь выраженного антигипертензивного эффекта не вызывает сомнений [45]. Более того, по данным исследования VALUE, величина снижения АД именно в течение первого месяца, так же как и достижение целевого АД в первые 6 месяцев лечения, является фактором, определяющим прогноз больных АГ независимо от особенностей антигипертензивного препарата [46]. Схожий результат при анализе частоты обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям был продемонстрирован и по итогам исследования АФИНА. В частности, было показано, что в группе больных (женщины), у которых удалось достичь целевого уровня АД в течение 12 недель терапии, риск обращений за медицинской помощью был существенно ниже, чем в группе больных с неадекватным контролем АД (на 52 % в группе «обычной» терапии, на 60 % — в группе с индапамидом ретард) [15].

В рамках проведенного мета-анализа было получено подтверждение сопоставимости результатов российских и зарубежных открытых исследований антигипертензивной эффективности индапамида ретард. Вместе с тем по данным российских исследований частота нежелательных явлений, связанных с лечением, была несколько выше. Обращает на себя внимание относительно высокая частота нежелательных явлений в исследовании АРГУС (10,3 % или около половины всех зарегистрированных случаев в 9 исследованиях, представивших данные о частоте побочных эффектов) [13]. Не исключено, что это связано с включением в исследование больных старше 55 лет, для которых характерен высокий риск побочных эффектов, связанных с антигипертензивной терапией. Следует отметить, что этот риск не зависит от принадлежности препарата одному из 5 рекомендованных классов антигипертензивных средств. Так, по данным мета-анализа K. Tran et al. (2007), частота выбывания больных из плацебоконтролируемых исследований с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком по причине побочных эффектов лечения была не выше, чем в исследованиях с ингибитором АПФ, β-адреноблокатором или блокатором кальциевых каналов, однако была более чем в 2 раза выше среди пожилых (> 60 лет) больных по сравнению с аналогичным показателем в группе относительно молодых пациентов [47].

Заключение

Проведенный мета-анализ показал, что, по данным открытых российских исследований, монотерапия индапамидом ретард (Арифеном ретард) или его добавление к терапии больных с неконтролируемой АГ сопровождается существенным снижением АД и достижением его целевого уровня у 2/3 пациентов. Этот результат сопоставим с данными зарубежных исследований с аналогичным дизайном. Наиболее важным фактором, ассоциированным со снижением АД, является его исходный уровень — чем он выше, тем большего снижения АД следует ожидать в результате лечения. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией, включавшей индапамид ретард, невысока. Однако следует

более тщательно контролировать лечение у больных АГ пожилого возраста независимо от того, препарат какого класса применяется, используется он в виде монотерапии или в составе комбинации.

Литература

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
2. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 1. — P. 88–136.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертензии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2 // *Клинич. фармакология и терапия.* — 2007. — Т. 16, № 2. — С. 40–46.
4. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА // *Пробл. женского здоровья.* — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 5–17.
5. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003–2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» // *Информ.-статистич. сб.* — М., 2005. — 144 с.
6. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Сравнительный анализ эффективности диуретиков в терапии артериальной гипертензии у женщин. Результаты исследования АФИНА // *Пробл. женского здоровья.* — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 5–16.
7. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure // *Clin. Drug Investig.* — 2007. — Vol. 27, № 11. — P. 735–753.
8. Gosse P., Sheridan D.J., 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. — Vol. 18, № 10. — P. 1465–1475.
9. Puig J.G., Marre M., Kokot F. et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes // *Am. J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 20, № 1. — P. 90–97.
10. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1887–1898.
11. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies // *Drug Saf.* — 2001. — Vol. 24, № 15. — P. 1155–1165.
12. Rothwell P.M. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?» // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9453. — P. 82–93.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида при лечении артериальной гипертензии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС) // *Кардиология.* — 2002. — Т. 42, № 7. — С. 25–35.
14. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с метаболическим синдромом — эффективность и переносимость Арифеном ретард в лечении артериальной гипертензии) // *Consilium medicum.* — 2006. — Т. 8, № 11. — С. 11–15.
15. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективное лечение артериальной гипертензии у женщин снижает шансы обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА // *Кардиология.* — 2009. — Т. 49, № 5. — С. 19–26.
16. Урбах В.Ю. Биометрические методы. Статистическая обработка опытных данных в биологии, сельском хозяйстве и медицине. — М.: Наука, 1964. — 416 с.
17. Якушин С.С., Сазонова Н.С., Зайцева Н.В. и др. Изучение эффективности и переносимости индапамида-ретард (Арифеном-ретард) у больных гипертонической болезнью // *Клинич. фармакология и терапия.* — 2000. — Т. 9, № 5. — С. 34–36.

18. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. Эффективность 12-недельной монотерапии арифомом-ретард у больных изолированной систолической гипертензией // *Терапевт. арх.* — 2002. — № 1. — С. 55–58.
19. Афаунов Р.Х., Конради А.О. Влияние длительной терапии индапамидом-ретард на показатели липидного спектра и уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 24–26.
20. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* — 2003. — Т. 9, № 5. — С. 167–171.
21. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Алиева А.М. и др. Результаты монотерапии ретардной формой индапамида пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка // *Кардиология.* — 2003. — Т. 43, № 1. — С. 47–50.
22. Белоконов Т.В., Борисова Н.В., Захарова О.Н. Оценка влияния длительной терапии Арифомом-ретард на суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердца у больных артериальной гипертензией // *Материалы 5-го Российского научного форума «Кардиология 2003».* — М.: Авиаиздат, 2003. — 23 с.
23. Буланова И.Б. Суточный уровень артериального давления, морфофункциональные показатели миокарда, качество жизни у больных артериальной гипертензией при длительной терапии пролонгированным индапамидом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Тула, 2003. — 24 с.
24. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // *Артериальная гипертензия.* — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 53–56.
25. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Менопausalный метаболический синдром после гистерэктомии // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2005. — Т. 4, № 6. — С. 76–81.
26. Марченко И.В., Челяби Т.А., Брель У.А., Недогода С.В. Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста // *Артериальная гипертензия.* — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 98–102.
27. Кобалава Ж.Д., Соколова М.А., Тигай Ж.Г. Эффективность и переносимость индапамида ретард у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от солечувствительности // *Клинич. фармакология и терапия.* — 2006. — Т. 15, № 2. — С. 59–61.
28. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., 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. — С. 73–77.
29. Живилова Л.А. Метаболические и сосудистые эффекты индапамида ретард и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Омск, 2006. — 24 с.
30. Марченко И.В., Челяби Т.А., Недогода С.В. Возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с артериальной гипертензией группы высокого риска при лечении арифомом ретард // *Сердце.* — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 123–125.
31. Туркасова Е.Ю. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в г. Томске и Томской области и клинико-фармакоэкономический анализ краткосрочной монотерапии гипертонической болезни 1-2-й степени препаратами индапамида: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 2007. — 33 с.
32. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью // *Терапевт. арх.* — 2007. — Т. 79, № 12. — С. 18–25.
33. Берая М.М. Гемодинамические и органопротективные эффекты спираприла у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии и гипертрофией миокарда левого желудочка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 25 с.
34. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертензией // *Кардиология.* — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 45–50.
35. Маркова М.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Динамика показателей артериального давления и ригидности артерий у больных старше 75 лет на фоне монотерапии индапамидом ретард. Материалы Российского национального конгресса кардиологов // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 234.
36. Жертовская Т.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П. и др. Влияние терапии арифомом-ретард на состояние центральной гемодинамики у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы // V Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертензия и ее осложнения». — Волгоград, 2009. — 40 с.
37. Piotrowski W., Włodarczyk P., Jasiński B., Rywik S. Efficacy and acceptability of the indapamide SR 1,5 mg (Tertensif SR) in patients above 55 years of age with isolated systolic hypertension — the STIP Study // *Arterial Hypertens. (Poland).* — 2001. — Vol. 5, № 4. — P. 245–254.
38. Głuszek J., Tykarski A., Duda R., Żołyński B. Efficacy and tolerance of the indapamide (Tertensif SR) in patients with mild to moderate arterial hypertension // *Arterial Hypertens. (Poland).* — 2004. — Vol. 8, № 5. — P. 327–337.
39. Sierra Benito C., Coca Payeras A. Utilidad de indapamida retard en el tratamiento de la hipertensión arterial en población anciana de riesgo. Estudio RETARD // *Rev. Clin. Esp.* — 2005. — Vol. 205, № 10. — P. 478–483.
40. Akram J., Sheikh U.E., 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. — Vol. 23, № 12. — P. 2929–2936.
41. Leonetti G., Emeriau J.P., Knauf H. et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21, № 1. — P. 37–46.
42. Fan X., Han Y., Sun K. et al. Sex differences in blood pressure response to antihypertensive therapy in Chinese patients with hypertension // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42, № 12. — P. 1772–1781.
43. Horvath K., Jeitler K., Siering U. et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, № 6. — P. 571–580.
44. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P. et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126, № 10. — P. 761–767.
45. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362, № 9395. — P. 1527–1535.
46. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2049–2051.
47. Tran K., Ho C., Noorani H.Z. et al. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation. Health Technology Assessment (HTA) Database, 2007. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://cadth.ca>.