**Терапевтическая эквивалентность фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс) у гериатрических пациентов**

М.Г. Мельник, к.м.н., доцент кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Therapeutic equivalence of a fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus) in geriatric patients

M.G. Melnik

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

*Цель.* Изучить терапевтическую эквивалентность дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) по отношению к оригинальному препарату у гериатрических пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). *Материал и методы.* Проведено исследование у 105 больных с ГБ и ХСН (мужчины – 68,6%; средний возраст – 80,3 ± 0,7 года), в котором оценивались антигипертензивное действие, способность к коррекции ХСН, наличие органопротекции, безопасность обоих препаратов. *Результаты и обсуждение.* При использовании дженерической фиксированной комбинации отмечено достижение целевого значения офисного АД через месяц наблюдения во всех случаях со стойким его поддержанием к 6-му месяцу исследования; достоверное (р < 0,05) снижение уровня домашнего мониторирования систолического артериального давления (САД) / диастолического артериального давления (ДАД) спустя месяц исследования на 26,1% / 28,0%, 6 месяцев – на 26,8% / 30,1%; достоверное (р < 0,05) снижение среднесуточного САД/ДАД через месяц наблюдения на 28,1% / 28,6% (через 6 месяцев – на 29,7% / 29,5%), среднедневного – через месяц наблюдения на 27,2% / 28,2% (через 6 месяцев – на 28,4% / 31,7%), средненочного – через месяц наблюдения на 22,4% / 24,1% (через 6 месяцев – на 24,3% / 27,1%); достоверное (р < 0,05) снижение через месяц наблюдения среднесуточного пульсового давления на 27,9% (среднедневного пульсового давления – на 25,8%, средненочного пульсового давления – на 20,1%), через 6 месяцев – на 30,4, 23,5, 20,3% соответственно; достоверное (р < 0,05) уменьшение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны через месяц на 17,9%, через 6 месяцев – на 26,8%; через полгода наблюдения – достоверное (р < 0,05) снижение конечного систолического объема левого желудочка (ЛЖ) на 10,6%, конечного диастолического объема ЛЖ – на 7,5%, индекса массы миокарда ЛЖ – на 11,5%, достоверное (р < 0,05) увеличение фракции выброса ЛЖ на 2,9%; достоверное (р < 0,05) уменьшение ФК ХСН – на 20,7% к концу исследования. По степени изменения данных показателей дженерическая фиксированная комбинация оказалась сопоставимой с оригинальным лекарственным средством. Побочных эффектов в группах сравнения, требовавших прекращения лечения, зарегистрировано не было. *Выводы.* Дженерическая фиксированная комбинация индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) обладает терапевтической эквивалентностью по отношению к оригинальному препарату.

Ключевые слова*:* терапевтическая эквивалентность, фиксированная комбинация индапамида с периндоприлом, гериатрические пациенты.

Summary

*Purpose.* To study the therapeutic equivalence of the generic fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus, Severnaya Zvezda, Russia) in relation to the original drug in geriatric patients with hypertension (GB) and chronic heart failure (CHF). *Material and methods.* A study was conducted in 105 patients with GB and CHF (68.6% of men with average age 80.3 ± 0.7 years), which evaluated the antihypertensive effect, the ability to correct heart failure, the presence of organ protection, the safety of both drugs. *Results and discussion.* When using a generic fixed combination, the achievement of the target value of office blood pressure was observed after a month of observation in all cases with stable maintenance by 6 months of the study; significant (p < 0.05) decrease in the level of home monitoring of systolic blood pressure (SBP) / diastolic blood pressure (DBP), after a month of research, by 26.1% / 28.0%, 6 months – by 26.8% / 30.1%; a significant (p < 0.05) decrease in the average daily SBP / DBP after a month of observation by 28.1% / 28.6% (after 6 months by 29.7% / 29.5%), the average daily – after a month of observation by 27.2% / 28.2% (after 6 months by 28.4% / 31.7%), average nightly – after a month of observation by 22.4% / 24.1% (after 6 months by 24.3% / 27.1%); a reliable (p < 0.05) decrease after a month of monitoring the average daily pulse pressure by 27.9% (average daily pulse pressure by 25.8%, average nightly pulse pressure by 20.1%), after 6 months by 30.4%, 23.5%, 20.3% respectively; a significant (p < 0.05) decrease in the carotid-femoral pulse wave propagation velocity after a month by 17.9%, after 6 months – by 26.8%; after 6 months of observation, a reliable (p < 0.05) decrease in the final systolic volume of the left ventricle (LV) by 10.6%, the final diastolic volume of the LV – by 7.5%, the LV myocardial mass index – by 11.5%, significant (p < 0.05) increase in LV ejection fraction by 2.9%; significant (p < 0.05) decrease in FC of CHF by 20.7% by the end of the study. According to the degree of change in these indicators, a generic fixed combination was comparable to the original drug. No side effects were observed in the comparison groups requiring discontinuation of treatment. *Conclusions.* The generic fixed combination of indapamide with perindopril (Perindopril plus, Severnaya Zvezda, Russia) has therapeutic equivalence with respect to the original drug.

**Key words:** therapeutic equivalence, fixed combination of indapamide with perindopril, geriatric patients.

Выбор дженерика (препарата-копии, воспроизведенного препарата) у большинства практикующих специалистов нашей страны во многом базируется на результатах исследований его терапевтической эквивалентности по отношению к оригинальному препарату. Это происходит в значительной степени потому, что в своей работе врачи регулярно сталкиваются с неполноценными препаратами-копиями без достаточной доказательной базы, использование которых не обеспечивает достижения желаемых целей.

В соответствии с федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1] проведение исследований по терапевтической эквивалентности осуществляется для выявления одинаковых клинических эффектов препаратов определенной лекарственной формы, что позволяет быстро оценить дженерик по заявленным качествам.

Вопрос о терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата в особых клинических группах всегда вызывал большой интерес, поскольку даже оригинальные препараты в определенных эпидемиологических, социальных, коморбидных и иных ситуациях могут демонстрировать иные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что влияет на режимы дозирования, особенности взаимодействия препаратов, вероятность развития нежелательных реакций и т. д. [2].

Проведение исследований терапевтической эквивалентности препаратов у гериатрической группы пациентов в настоящее время представляется чрезвычайно востребованным ввиду стремительного постарения населения планеты. Так, по данным экспертов ООН [3], к 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет – 16% населения (в 2019 году только каждый 11-й человек соответствовал данному возрастному критерию – 9% населения). В 2018 году, по информации тех же экспертов, впервые в истории наблюдения число людей во всем мире в возрасте 65 лет и старше превысило число детей в возрасте до 5 лет. Согласно прогнозам ООН, численность населения в возрасте 80 лет и старше утроится с 143 миллионов в 2019 году до 426 миллионов в 2050-м. Настоящая демографическая ситуация заставляет обращать пристальное внимание на проблему смертности во всем мире, изучать ее структуру и разрабатывать возможные профилактические программы, направленные на оптимизацию модифицируемых причин. Сегодня, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения [4], большинство случаев смерти (31%) происходит по причине сердечно-сосудистых заболеваний, при этом подавляющее число смертей наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода, и сохранится данная тенденция продолжительное время.

Таким образом, высокая потребность в качественном и доступном дженерике у пациентов старших возрастных групп кардиологического профиля обусловливает актуальность проведения настоящего исследования.

**Цель работы** – изучить терапевтическую эквивалентность дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) по отношению к оригинальной фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Нолипрел А / Нолипрел А форте / Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) у гериатрических пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для увеличения доступности качественной медицинской помощи.

**Материал и методы**

В исследование включено 105 больных с ГБ и ХСН (68,6% мужчин), проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В.К. Красовитова» Минздрава Краснодарского края в 2019–2020 годах. Средний возраст пациентов составлял 80,3 ± 0,7 года.

Распределение больных по стадиям ГБ представлено на *рис. 1*, по степеням артериальной гипертензии (АГ) – на *рис. 2*, по стадиям ХСН – на *рис. 3*, по функциональному классу (ФК) ХСН – на *рис. 4*.

*Рисунок 1.* Распределение больных по стадиям ГБ.

*Рисунок 2*. Распределение больных по степеням АГ.

*Рисунок 3*. Распределение больных по стадиям ХСН.

*Рисунок 4*. Распределение больных по функциональному классу ХСН.

У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания и состояния – в среднем 4,7 ± 0,3 на одного больного (*табл. 1*). Это свидетельствовало о тяжести объективного статуса исследуемых пациентов, необходимости взвешенного подхода к выбору их медикаментозного лечения с учетом совместимости лекарственных средств (ЛС) и отсутствия негативного влияния препаратов на течение коморбидного процесса.

*Таблица 1*

Сопутствующие заболевания и состояния у обследованных больных

|  |  |
| --- | --- |
| **Заболевание, состояние** | **Количество случаев** |
| Стабильная стенокардия напряжения  | 74 |
| Наличие атероматозных бляшек при визуализации | 61 |
| Перенесенный острый коронарный синдром | 43 |
| Сахарный диабет | 37 |
| Транзиторная ишемическая атака | 36 |
| Атеросклероз периферических артерий | 32 |
| Перенесенный инсульт | 27 |
| Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин./1,73 м2 | 20 |
| Состояние после чрескожного коронарного вмешательства / коронарного шунтирования | 15 |
| Прочие | 145 |
| Всего | 490 |

Перед включением в исследование пациентам были выполнены:

* измерение офисного артериального давления (АД) в соответствии с рекомендациями по лечению больных АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по АГ (ЕОАГ) на каждой руке по три раза с интервалами 1–2 минуты (если первые два измерения отличались более чем на 10 мм рт. ст., то проводилось дополнительное измерение). За АД пациента было принято среднее значение из двух последних измерений. АГ диагностировалась при офисном значении систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [5];
* самостоятельное измерение АД пациентами в домашних условиях в течение 3–7 дней – домашнее мониторирование АД (ДМАД). Об АГ при ДМАД, по рекомендациям ЕОК/ЕОАГ [5], свидетельствовало среднее САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 85 мм рт. ст.;
* измерение АД через 1 и 3 минуты после принятия пациентами вертикального положения для исключения ортостатической гипотензии, проявляющейся снижением САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. при вышеуказанном изменении положения тела [5];
* электрокардиография на аппарате Shiller Cardiovit CH-6340 (Швейцария) с регистрацией стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях [6];
* бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД в течение суток с использованием аппарата «МЭКГ-ДП-НС-01» (Россия) по традиционной методике с анализом частоты, характера сердечного ритма, эпизодов ишемии [7], уровня и характера колебания АД в дневные и ночные часы, а также показателей артериальной ригидности [8]. В качестве диагностических критериев АГ, по данным суточного мониторирования АД (СМАД), были приняты: среднедневное САД ≥ 135 мм рт. ст. и (или) среднедневное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., средненочное САД ≥ 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД ≥ 70 мм рт. ст., среднесуточное САД ≥ 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД ≥ 80 мм рт. ст. [5];
* трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) на ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio MX (Япония) с учетом рекомендаций Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского эхокардиографического общества с определением общепринятых параметров [9, 10];
* определение ФК ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больного ХСН в модификации В.Ю. Мареева с учетом выраженности следующих признаков: изменение веса за последнюю неделю; жалобы на перебои в работе сердца, одышку; положение больного в постели; набухание шейных вен; наличие хрипов в легких, ритма галопа, отеков, увеличения печени; уровень САД [11];
* определение общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, в том числе липидного профиля, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, электролитов, согласно действующему перечню проводимых лабораторных исследований для отечественных лечебно-профилактических учреждений [12].

Критерии исключения из исследования:

* возраст младше 60 лет;
* аллергические, псевдоаллергические реакции, идиосинкразия, индивидуальная непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), индапамида и других сульфонамидов;
* ортостатическая гипотензия;
* фибрилляция предсердий;
* сложные нарушения ритма сердца;
* тяжелый стеноз аортального и (или) митрального клапанов;
* гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
* бронхиальная астма;
* декомпенсированная печеночная недостаточность;
* стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий;
* хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин./1,73 м2;
* изолированный прием индапамида, периндоприла или их нефиксированной комбинации в течение полугода до включения пациента в исследование;
* выраженные когнитивные нарушения.

Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы лечения, оказавшиеся сопоставимыми по демографическим, клиническим показателям, характеру принимаемых препаратов для лечения сопутствующей патологии, мероприятиям, направленных на модификацию образа жизни.

Первая группа (основная, *n* = 53) – больные получали однократно утром дженерическую фиксированную комбинацию тиазидоподобного диуретика индапамида 0,625 мг с и-АПФ периндоприлом 2 мг (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия), при отсутствии должного антигипертензивного эффекта доза препарата была увеличена через 1–2 недели лечения [5] до 1,25 мг / 4 мг и, при необходимости, до 2,5 мг / 8 мг соответственно.

Вторая группа (контрольная, *n* = 52) – больные получали однократно утром оригинальную фиксированную комбинацию тиазидоподобного диуретика индапамида 0,625 мг с и-АПФ периндоприлом 2,5 мг (Нолипрел А, «Сервье», Франция), при отсутствии должного антигипертензивного эффекта доза препарата была увеличена через 1–2 недели лечения [5] до 1,25 мг / 5 мг (Нолипрел А форте, «Сервье», Франция) и, при необходимости, до 2,5 мг / 10 мг (Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) соответственно.

Ежемесячно проводилась комплексная оценка состояния здоровья пациентов с регистрацией стандартной ЭКГ и контролем лабораторных анализов. Через 1 и 6 месяцев наблюдения больным повторно было выполнено бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД, через 6 месяцев – Эхо-КГ.

Пациенты вели дневники, в которых регистрировали результаты ДМАД, включая измерения АД для исключения ортостатической гипотензии.

Больные были осведомлены, что при ухудшении самочувствия, развитии нежелательных эффектов они могут получить консультацию по телефону или явиться для осмотра ранее назначенного срока.

Критериями эффективности проводимого лечения служили:

* достижение целевого уровня офисного АД в соответствии с критериями ЕОК/ЕОАГ [5]: при условии хорошей переносимости лечения для пациентов в возрасте 60–64 лет при наличии изолированной АГ, АГ в комбинации с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца, или инсультом в анамнезе снижение САД до 130 мм рт. ст., но не менее 120 мм рт. ст., снижение ДАД до 70–79 мм рт. ст. (при наличии у пациентов 60–64 лет АГ в комбинации с хронической болезнью почек, а также у больных 65 лет и старше – до 130–139 / 70–79 мм рт. ст. соответственно);
* отсутствие АГ при ДМАД, что по рекомендациям ЕОК/ЕОАГ [5] отвечает среднему САД в течение 3–7 дней менее 135 мм рт. ст. и (или) среднему ДАД – менее 85 мм рт. ст.;
* нормализация уровня АД в ходе СМАД согласно требованиям ЕОК/ЕОАГ [5]: среднедневное САД менее 135 мм рт. ст. и (или) среднедневное ДАД менее 85 мм рт. ст., средненочное САД менее 120 мм рт. ст. и (или) средненочное ДАД менее 70 мм рт. ст., среднесуточное САД менее 130 мм рт. ст. и (или) среднесуточное ДАД менее 80 мм рт. ст.;
* уменьшение ФК ХСН;
* наличие органопротективного действия;
* отсутствие значимых побочных эффектов.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Изучаемые количественные показатели имели правильное распределение и представлены как среднее ± стандартное отклонение (М ± SD). При сравнении различий двух средних величин, рассчитанных для несвязанных между собой вариационных рядов, применялся t-критерий Стьюдента, для сравнения связанных совокупностей – парный t-критерий Стьюдента. Изучение связи между признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Достоверными считались различия при уровне значимости *р* < 0,05.

**Результаты и обсуждение**

Анализ антигипертензивного эффекта дженерической и оригинальной фиксированных комбинаций тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом показал, что достоверное (*р* < 0,05) снижение уровня офисного АД с достижением целевых значений отмечалось уже через месяц наблюдения во всех случаях и его поддержание стойко сохранялось к 6-му месяцу исследования (*табл. 2*). При этом степень снижения офисного АД между группами сравнения достоверно не отличалась через заявленные временные интервалы.

*Таблица 2*

Динамика офисного САД/ДАД (М ± SD)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа (*n* = 53)** | **Контрольная группа (*n* = 52)** | ***Р* между 1 и 2** |
| **1** | **2** | **3** |
| Исходно $\frac{САД}{ДАД}, $мм рт. ст. | $$\frac{181,9 \pm  2,5}{107,5 \pm  1,1}$$ | $$\frac{186,6 \pm  2,6}{110,1 \pm  1,1}$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Через 1 месяц $\frac{САД}{ДАД}$, мм рт. ст. | $$\frac{137,6 \pm  0,5}{76,4 \pm  0,5}\*$$ | $$\frac{138,5 \pm  0,7}{77,4 \pm  0,6}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Через 6 месяцев $\frac{САД}{ДАД}$, мм рт. ст. | $$\frac{132,8 \pm  0,6}{74,1 \pm  0,6}\*$$ | $$\frac{131,6 \pm  0,6}{72,3 \pm  0,7}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |

*Примечание*: \* – *р* < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Изучение характера динамики ДМАД под влиянием обоих препаратов выявило похожую закономерность. В *табл. 3* представлены результаты исходного ДМАД, а также ДМАД через 1-й и 6-й месяцы наблюдения. Как видно, уровень домашнего мониторирования САД/ДАД достоверно (*р* < 0,05) снизился в основной группе спустя месяц исследования на $\frac{26,1}{28,0}$%, 6 месяцев – на $\frac{26,8}{30,1}$%; в контрольной группе – $\frac{26,7}{28,4}$ и $\frac{28,0}{33,6}$% соответственно. В то же время достоверной разницы по влиянию на АД между группами лечения как через 1, так и 6 месяцев наблюдения выявлено не было.

*Таблица 3*

Динамика домашнего мониторирования САД/ДАД (М ± SD)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа (*n* = 53)** | **Контрольная группа (*n* = 52)** | ***Р* между 1 и 2** |
| **1** | **2** | **3** |
| Исходно $\frac{САД}{ДАД}, $мм рт. ст. | $$\frac{180,1 \pm  2,9}{103,2 \pm  0,9}$$ | $$\frac{181,4 \pm  2,7}{105,6 \pm  1,0}$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Через 1 месяц $\frac{САД}{ДАД}$, мм рт. ст. | $$\frac{133,2 \pm  0,7}{74,3 \pm  0,4}\*$$ | $$\frac{132,9 \pm  0,6}{75,6 \pm  0,7}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Через 6 месяцев $\frac{САД}{ДАД}$, мм рт. ст. | $$\frac{131,8 \pm  0,6}{72,1 \pm  0,4}\*$$ | $$\frac{130,6 \pm  0,6}{71,2 \pm  0,5}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |

*Примечание*: \* – р < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Подтверждение сравнимого антигипертензивного действия дженерической и оригинальной фиксированных комбинаций тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом получило и в результатах бифункционального мониторирования ЭКГ и АД. Как видно из *табл. 4*, среднесуточное САД/ДАД в основной группе достоверно (*р* < 0,05) снизилось через месяц наблюдения на $\frac{28,1}{28,6}$%, через 6 месяцев – на $\frac{29,7}{29,5}$% (в контрольной группе – $\frac{29,7}{27,6}$ и $\frac{31,5}{29,4}$% соответственно); среднедневное САД/ДАД в основной группе достоверно (*р* < 0,05) снизилось через месяц наблюдения на $\frac{27,2}{28,2}$%, через 6 месяцев – на $\frac{28,4}{31,7}$% (в контрольной группе – $\frac{27,6}{27,8}$ и $\frac{29,1}{31,6}$% соответственно); средненочное САД/ДАД в основной группе достоверно (*р* < 0,05) снизилось через месяц наблюдения на $\frac{22,4}{24,1}$%, через 6 месяцев – на $\frac{24,3}{27,1}$% (в контрольной группе – $\frac{24,0}{24,8}$ и $\frac{25,5}{27,9}$% соответственно).

*Таблица 4*

Динамика показателей АД в ходе бифункционального мониторирования ЭКГ и АД (М ± SD)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа (*n* = 53)** | **Контрольная группа (*n* = 52)** | ***Р* между 1 и 2** |
| **1** | **2** | **3** |
| ***Исходно*** |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{178,5 \pm  2,7}{105,3 \pm  1,0}$$ | $$\frac{180,3 \pm  2,5}{103,1 \pm  0,9}$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Среднедневное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{181,8 \pm  2,2}{110,2 \pm  0,7}$$ | $$\frac{184,7 \pm  2,4}{108,3 \pm  0,9}$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Средненочное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{151,2 \pm  0,9}{91,2 \pm  0,6}$$ | $$\frac{152,4 \pm  0,8}{90,2 \pm  0,5}$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Среднесуточное пульсовое давление, мм рт. ст. | 73,6 ± 1,3 | 76,9 ± 1,4 | $$p>0,05$$ |
| Среднедневное пульсовое давление, мм рт. ст. | 71,8 ± 1,5 | 76,0 ± 1,5 | $$p>0,05$$ |
| Средненочное пульсовое давление, мм рт. ст. | 60,1 ± 1,3 | 62,2 ± 1,4 | $$p>0,05$$ |
| ***Через 1 месяц*** |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{128,3 \pm  0,9}{75,2 \pm  0,5}\*$$ | $$\frac{126,8 \pm  1,0}{74,6 \pm  0,4}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Среднедневное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{132,3 \pm  0,8}{79,1 \pm  0,5}\*$$ | $$\frac{133,8 \pm  0,7}{78,2 \pm  0,6}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Средненочное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{117,3 \pm  0,6}{69,2 \pm  0,4}\*$$ | $$\frac{115,9 \pm  0,5}{67,8 \pm  0,6}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Среднесуточное пульсовое давление, мм рт. ст. | 53,1 ± 1,2\* | 52,3 ± 1,3\* | $$p>0,05$$ |
| Среднедневное пульсовое давление, мм рт. ст. | 53,3 ± 1,4\* | 55,6 ± 1,5\* | $$p>0,05$$ |
| Средненочное пульсовое давление, мм рт. ст. | 48,0 ± 1,3\* | 48,3 ± 1,1\* | $$p>0,05$$ |
| ***Через 6 месяцев*** |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{125,4 \pm  0,9}{74,2 \pm  0,6}\*$$ | $$\frac{123,5 \pm  0,9}{72,8 \pm  0,4}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Среднедневное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{130,1 \pm  0,6}{75,3 \pm  0,4}\*$$ | $$\frac{130,9 \pm  0,7}{74,1 \pm  0,5}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Средненочное $\frac{САД}{ДАД},$ мм рт. ст. | $$\frac{114,4 \pm  0,3}{66,5 \pm  0,5}\*$$ | $$\frac{113,5 \pm  0,4}{65,0 \pm  0,6}\*$$ | $$\frac{p>0,05}{p>0,05}$$ |
| Среднесуточное пульсовое давление, мм рт. ст. | 51,2 ± 1,3\* | 50,6 ± 1,2\* | $$p>0,05$$ |
| Среднедневное пульсовое давление, мм рт. ст. | 54,9 ± 1,4\* | 56,8 ± 1,3\* | $$p>0,05$$ |
| Средненочное пульсовое давление, мм рт. ст. | 47,9 ± 1,5\* | 48,6 ± 1,4\* | $$p>0,05$$ |

*Примечание*: \* – р < 0,05 по сравнению с исходными данными.

У исследуемых больных пожилого и старческого возраста исходно были обнаружены высокие значения среднесуточного, среднедневного и средненочного пульсового давления: 60 мм рт. ст. и более (*табл. 4*), что согласно обновленным европейским [5] и российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии [13] позволило диагностировать у них повышенную жесткость артериальной стенки. В динамике данные показатели сопоставимо и достоверно (*р* < 0,05) снижались в обеих группах (в основной / контрольной группах через месяц: среднесуточное пульсовое давление –27,9% / –32,0%, среднедневное пульсовое давление –25,8% / –26,8%, средненочное пульсовое давление –20,1% / –22,3%; в основной / контрольной группе через 6 месяцев: среднесуточное пульсовое давление –30,4% / –34,2%, среднедневное пульсовое давление –23,5% / –25,3%, средненочное пульсовое давление –20,3% / –21,9%), тем самым указывая на способность изучаемых препаратов в равной степени улучшать структуру сосудистой стенки.

Кроме того, под влиянием назначенных ЛС у пациентов было отмечено уменьшение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), также признанной экспертами ЕОК/ЕОАГ [5] и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) [13] в качестве маркера жесткости сосудистой стенки. Как следует из *рис. 5*, на фоне лечения среднесуточная СРПВ достоверно (р < 0,05) уменьшалась у пациентов основной группы через месяц на 17,9%, через 6 месяцев – на 26,8% (в контрольной группе – 12,0 и 21,3% соответственно). При этом по степени снижения СРПВ группы сравнения оказались сопоставимыми в течение всего периода наблюдения.

*Рисунок 5.* Динамика среднесуточной СРПВ, по данным бифункционального мониторирования ЭКГ и АД, М ± SD. *Примечание*: \* – р < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Анализ корреляционной зависимости между снижением показателей АД и артериальной ригидности под действием назначенных ЛС выявил наличие сильной прямой связи (*табл. 5*), то есть чем больше уменьшалось АД, тем более эластичными становились стенки сосудов.

*Таблица 5*

Взаимосвязь снижения среднесуточного САД/ДАД с маркерами сосудистой жесткости на фоне лечения (М ± SD)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Среднесуточное пульсовое давление** | **Среднесуточная СРПВ** |
| ***Основная группа (n = 53)*** |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД}$ через 1 месяц | $$\frac{r = 0,868; р < 0,05}{r = 0,854; р < 0,05}$$ | $$\frac{r = 0,948; р < 0,05}{r = 0,929; р < 0,05}$$ |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД}$ через 6 месяцев | $$\frac{r = 0,976; р < 0,05}{r = 0,955; р < 0,05}$$ | $$\frac{r = 0,992; р < 0,05}{r = 0,983; р < 0,05}$$ |
| ***Контрольная группа (n = 52)*** |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД}$ через 1 месяц | $$\frac{r = 0,876; р < 0,05}{r = 0,882; р < 0,05}$$ | $$\frac{r = 0,937; р < 0,05}{r = 0,951; р < 0,05}$$ |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД}$ через 6 месяцев | $$\frac{r = 0,995; р < 0,05}{r = 0,992; р < 0,05}$$ | $$\frac{r = 0,969; р < 0,05}{r = 0,975; р < 0,05}$$ |

Полученные результаты согласуются с представлениями о тиазидоподобном диуретике индапамиде как о периферическом вазодилататоре [14] благодаря его способности к уменьшению трансмембранного транспорта кальция, стимуляции синтеза эндогенных сосудорасширяющих веществ – простагландина Е2 и простациклина, подавления экспрессии ряда изоформ фибронектина со снижением активности фиброза [15], поддержания постоянства магниевого состава тканей [16]. Второй компонент изучаемой фиксированной комбинации и-АПФ периндоприл способен потенцировать вышеуказанные свойства индапамида. Как показали рандомизированные контролируемые (клинические) исследования фармакодинамики и-АПФ [17], а также данные метаанализов [18, 19], данная группа препаратов обладает способностью уменьшать СРПВ при длительном применении [5] благодаря подавлению гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, увеличению секреции брадикинина. Воздействие последнего на брадикининовые рецепторы сосудистого эндотелия способствует высвобождению эндотелийзависимого релаксирующего фактора – окиси азота и вазодилатирующих простагландинов (простагландина Е2, простациклина). Это в конечном итоге снижает сосудистый тонус артериол и соответственно постнагрузку, а также оказывает сосудорасширяющее действие на венозные сосуды, в связи с чем уменьшается возврат крови к сердцу, давление наполнения в желудочках, их объем, то есть снижается и преднагрузка на миокард. Снижение периндоприлом содержания альдостерона в крови усиливает натрийурез и приводит к задержке ионов калия. В свою очередь индапамид дополнительно уменьшает объем внутрисосудистой жидкости, что еще больше снижает преднагрузку на миокард [2].

Результаты исследования подтверждают позитивные структурно-функциональные изменения сердца, обусловленные уменьшением пред- и постнагрузки на миокард под влиянием дженерической и оригинальной фиксированных комбинаций тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом (*табл. 6*). Так, у пациентов основной и контрольной групп отмечалось достоверное (*р* < 0,05) снижение КСО ЛЖ на 10,6 и 11,7% соответственно; КДО ЛЖ – на 7,5 и 8,0% соответственно; ФВ ЛЖ – на 2,9 и 4,7% соответственно; ИММ ЛЖ – на 11,5 и 12,3% соответственно. При этом изменения показателей Эхо-КГ под влиянием обоих препаратов оказались сопоставимыми.

*Таблица 6*

Динамика показателей Эхо-КГ (М ± SD)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа (*n* = 53)** | **Контрольная группа (*n* = 52)** | ***Р* между 1 и 2** |
| **1** | **2** | **3** |
| ***Исходно*** |
| КСО ЛЖ, мл | 76,6 ± 1,7 | 79,8 ± 1,5 | $$p>0,05$$ |
| КДО ЛЖ, мл | 159,1 ± 2,8 | 163,5 ± 2,4 | $$p>0,05$$ |
| ФВ ЛЖ, % | 51,8 ± 0,8 | 50,7 ± 0,6 | $$p>0,05$$ |
| ИММ ЛЖ, г/м2 | 122,6 ± 1,7 | 125,3 ± 1,4 | $$p>0,05$$ |
| ***Через 6 месяцев*** |
| КСО ЛЖ, мл | 68,5 ± 1,3\* | 70,5 ± 1,2\* | $$p>0,05$$ |
| КДО ЛЖ, мл | 147,2 ± 2,0\* | 150,4 ± 1,7\* | $$p>0,05$$ |
| ФВ ЛЖ, % | 53,3 ± 0,7\* | 53,1 ± 0,6\* | $$p>0,05$$ |
| ИММ ЛЖ, г/м2 | 108,5 ± 1,3\* | 109,9 ± 1,2\* | $$p>0,05$$ |

*Примечание*: КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, **\*** – *р* < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Проведенный корреляционный анализ по наличию связи между снижением уровня АД через 6 месяцев наблюдения и восстановлением ремоделированного плохо сокращающегося миокарда под действием назначенных ЛС определил наличие сильной прямой связи (*табл. 7*), то есть снижение АД приводило к увеличению контрактильной способности ЛЖ и обратному развитию его гипертрофии.

*Таблица 7*

Взаимосвязь снижения среднесуточного САД/ДАД со структурно-функциональными изменениями сердца на фоне лечения (М ± SD)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **ФВ ЛЖ** | **ИММ ЛЖ** |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД}$ в основной группе (n = 53) | $$\frac{r = 0,925; р < 0,05}{r = 0,934; р < 0,05}$$ | $$\frac{r = 0,942; р < 0,05}{r = 0,933; р < 0,05}$$ |
| Среднесуточное $\frac{САД}{ДАД}$ в контрольной группе (n = 52) | $$\frac{r = 0,955; р < 0,05}{r = 0,942; р < 0,05}$$ | $$\frac{r = 0,963; р < 0,05}{r = 0,954; р < 0,05}$$ |

Развитие антигипертензивного эффекта у пациентов основной и контрольной групп, как видно из *рис. 6*, не сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение всего периода наблюдения, по данным бифункционального мониторирования ЭКГ и АД, что весьма характерно для индапамида и периндоприла [2]. Кроме того, у пациентов обеих групп не было зафиксировано патологического количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, повышения числа пауз между сердечными сокращениями и удлинения имеющихся пауз, сложных нарушений синоатриальной, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, увеличения интервала QТ, диагностически значимой динамики сегмента SТ. Также не было зарегистрировано отрицательной ЭКГ-картины в ходе регулярной регистрации стандартной ЭКГ.

*Рисунок 6*. Динамика среднесуточной ЧСС, по данным бифункционального мониторирования ЭКГ и АД, М ± SD.

На фоне лечения у пациентов основной и контрольной групп не было отмечено экстренных и неотложных состояний, обусловленных АГ. За период наблюдения у больных обеих групп не было диагностировано случаев ортостатической гипотензии.

Выявленные в ходе исследования у дженерической фиксированной комбинации тиазидоподобного диуретика индапамида с и-АПФ периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) сравнимые с оригинальным ЛС антигипертензивное действие, способность к снижению ригидности артериальной стенки и ремоделирования миокарда, повышению сократительной функции ЛЖ без негативного влияния на электрические процессы сердца позволяют рассматривать данный препарат в качестве терапевтического метода воздействия, направленного на уменьшение поражений органов, опосредованных гипертензией, снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза для пациентов старших возрастных групп. Это заметно расширяет возможности практикующих специалистов к выбору оптимальной антигипертензивной терапии. Полученные результаты соотносятся с рекомендациями экспертов ЕОК, ЕОАГ, РМОАГ в отношении вышеуказанной комбинации действующих веществ как терапии первой линии у большинства пациентов с АГ [5, 13].

Снижение задержки жидкости в организме и улучшение анатомо-физиологического состояния сердечно-сосудистой системы в целом под влиянием изучаемых препаратов привели к достоверному (*р* < 0,05) уменьшению ФК ХСН в основной группе на 20,7%, в контрольной – на 18,5% (*рис. 7*). В то же время по степени снижения данного показателя исследуемые когорты больных оказались сопоставимыми через полгода наблюдения.

*Рисунок 7*. Динамика ФК ХСН, определенного по шкале ШОКС, М ± SD. *Примечание*: \* – *р* < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Изучаемые фиксированные комбинации индапамида с периндоприлом не вызывали патологических изменений в общеклинических анализах крови и мочи, а также продемонстрировали метаболическую нейтральность в отношении ключевых биохимических показателей крови.

В течение 6 месяцев исследования препараты сравнения не провоцировали развитие побочных эффектов, требовавших их отмены.

Выявленные в ходе работы у дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) значительный антигипертензивный эффект, органопротективное действие в отношении миокарда и сосудов, способность к коррекции ХСН, благоприятный профиль переносимости и безопасности, аналогичные оригинальному препарату, следует связать с высоким качеством производства дженерика в соответствии со стандартом GMP (Good Manufacturing Practice) [20].

**Выводы**

В проведенном исследовании доказано наличие терапевтической эквивалентности у дженерической фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Периндоприл плюс, «Северная звезда», Россия) по отношению к оригинальной фиксированной комбинации индапамида с периндоприлом (Нолипрел А / Нолипрел А форте / Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция), назначаемых гериатрическим пациентам с ГБ и ХСН. Это позволяет рекомендовать данный дженерик в терапии лиц старших возрастных групп при вышеуказанной патологии для увеличения доступности качественной медицинской помощи.

**Список литературы**

1. Federal Law 61-FZ, dated 12 Apr. 2010, "On the circulation of drugs". Available on: http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_99350/. [Russian: Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_99350/]
2. Clinical Pharmacology / Edited by V.G. Kukes, D.A. Sychev. Textbook. 6th edition, revised and supplemented. – M.: GЕOTAR-Media, 2018; 1024 р. [Russian: Клиническая фармакология / Под редакцией В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. Учебник. 6-е издание, исправленное и дополненное. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2018; 1024 с]. ISBN 978-5-9704-4523-5
3. United Nations. Agеing. Available on: https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/ageing/index.html
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Available on: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
5. [Williams B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Williams%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30165516)., [Mancia G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mancia%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30165516)., [Spiering W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spiering%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30165516)., [Agabiti Rosei E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Agabiti%20Rosei%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30165516)., [Azizi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Azizi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30165516)., [Burnier M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Burnier%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30165516). et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339..
6. Doshchitsin V.L. Guide to рractical еlectrocardiography. – M.: MEDpress-Inform, 2015; 416 р. [Russian: Дощицин В.Л. Руководство по практической электрокардиографии. – М.: МЕДпресс-Информ, 2015; 416 с]. ISBN 978-5-00030-238-5.
7. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014; 2 (106): 6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014; 2 (106): 6–71]. [DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71).
8. Parati G., Stergiou G., O’Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. [Journal of Hypertension](https://www.researchgate.net/journal/0263-6352_Journal_of_Hypertension). 2014; 32 (7): 1359–1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.
9. [Lang R.M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lang%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25559473)., [Badano L.P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Badano%20LP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25559473)., [Mor-Avi V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mor-Avi%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25559473)., [Afilalo J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Afilalo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25559473)., [Armstrong A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Armstrong%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25559473)., [Ernande L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ernande%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25559473). et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. [Galderisi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Galderisi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29045589)., [Cosyns B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cosyns%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29045589)., [Edvardsen T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Edvardsen%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29045589)., [Cardim N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cardim%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29045589)., [Delgado V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delgado%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29045589)., [Di Salvo G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Di%20Salvo%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29045589). et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2017; 18 (12): 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018; 58 (S6): 3–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 3–164]. DOI: 10.18087/cardio. 2475.
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №380, dated 25 Dec. 1997, "On the state and measures to improve laboratory support for the diagnosis and treatment of patients in healthcare facilities of the Russian Federation". Available on: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=430676#022793999513808116. [Russian: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 1997 г. № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». Доступно на: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=430676#022793999513808116]
13. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
14. Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18. [Russian: Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертонии: возможности антагонистов кальция и диуретиков. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–18]. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417.
15. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2005; 19 (6): 637–645. DOI: 10.1111/j.1472- 8206.2005.00377.x.
16. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. American Journal of Medicine. 1988; 84 (1B): 10–14. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90806-6.
17. Laurent S., Boutouyrie P. Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. Hypertension.2014; (4): 709–716. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03282](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03282).
18. Ong K.T., Delerme S., Pannier B., Safar M.E., Benetos A., Laurent S., Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. Journal of Hypertension*.* 2011; 29 (6): 1034–1042. DOI: [10.1097/HJH.0b013e328346a583](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328346a583).
19. Shahin Y., Khan J.A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis.2012; 221: 18–33. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005).
20. License No. 00003-LS, dated 23 Apr. 2019, for the production of medicines in accordance with the "Rules for the Organization of Production and Quality Control of Medicines (GMP)", approved by order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, dated 14 June 2013 No. 916. Available on: https://ns03.ru/o-kompanii/litsenzii.php. [Russian: Лицензия № 00003-ЛС от 23.04.2019 на производство лекарственных средств в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), утверждена приказом Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916. Доступно на: https://ns03.ru/o-kompanii/litsenzii.php]