

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: эффективность и безопасность применения индапамида пролонгированного действия (Арифон® ретард)

С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсисян, Т.Е.Морозова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Существует проблема медикаментозной коррекции артериальной гипертензии (АГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так как ряд препаратов, составляющих основу терапии АГ, ограничен к применению при бронхообструктивных заболеваниях.

Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард) в комплексной терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Продемонстрировано благоприятное влияние Арифона ретард на течение АГ: нормализация суточного профиля артериального давления (АД) и улучшение показателей суточного мониторирования АД. Одновременно было показано, что прием Арифона ретард не ухудшил вентиляционные показатели легких (по результатам спирографии) и не усиливал гиперинфляцию (по данным бодиплетизмографии), а также не сопровождался гипокалиемией. Результаты проведенного исследования позволяют использовать Арифон® ретард для безопасной коррекции АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, индапамид пролонгированного действия, Арифон® ретард, эффективность, безопасность.

Chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension: efficacy and safety of the sustained-release indapamide (Arifon® retard)

S.I.Ovcharenko, Z.N.Nersisyan, T.E.Morozova

Summary

There is a problem of medicament correction of arterial hypertension (AH) in patients with chronic obstructive lung disease (COLD), because number of drugs for the treatment of AH is limited in patients with bronchoobstructive diseases.

The study shows that prolonged-release indapamide complex therapy is efficiency and safety (Arifon® retard) in patients with COLD associated with AH. The results demonstrate Arifon retard have positive effect on the AH: normalization of daily blood pressure (BP) profile and improvement of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring levels. At the same time it is shown that administration of Arifon retard does not affect the pulmonary ventilation rates (the results of the spirometry) and does not increase the lung hyperinflation (according to the results of Body plethysmography), and is not associated with hypokalaemia. The results of the study demonstrate that Arifon® retard can be used for safe correction of BP in patients with COLD associated with AH.

Key words: chronic obstructive lung disease, arterial hypertension, antihypertensive therapy, prolonged-release indapamide, Arifon® retard, efficiency, safety.

Сведения об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Нерсисян Зара Никитична – ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В последние годы наблюдается рост числа больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Достаточно распространенным является сочетание артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), частота которых увеличивается с возрастом [1, 2]. АГ обнаруживается у больных ХОБЛ с разной частотой (от 6,8% до 76,3%), составляя в среднем 34,3% [3–6], что свидетельствует об актуальности данной коморбидности.

В современной концепции ХОБЛ, разработанной экспертами Всемирной организации здравоохранения, подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз ХОБЛ часто определяются внелегочными проявлениями заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистыми. Эта позиция нашла достойное отражение в новой программе по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, пересмотр 2011 г.) [7].

Высокая распространенность АГ у больных ХОБЛ в популяции представляет немалые сложности как для общепрактикующих врачей, так и для узких специалистов. Сочетание этих заболеваний требует более дифференцированного подхода к выбору антигипертензивной терапии. Ведение таких больных имеет свои особенности и долж-

но быть весьма тщательным в связи с тем, что ХОБЛ значительно увеличивает риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и вероятность смертельного исхода. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10% снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на 28%, других событий – на 20% [4].

Очевидно, что высокая распространенность сочетания ХОБЛ и АГ является не только результатом сочетания двух разных заболеваний, но и отражением существования взаимосвязей между этими заболеваниями с общими звеньями патогенеза, требующими детального изучения и неоднозначного подхода к терапии [8].

Отличительными особенностями течения АГ у пациентов с ХОБЛ являются:

- большая частота встречаемости поражения органов-мишеней;
- более значительное повышение диастолического артериального давления (ДАД);
- нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы;
- повышенная вариабельность АД;

- значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- нередко повышение АД при усилении бронхообструктивного синдрома.

Несмотря на современные достижения в лечении АГ, остаются малоосвещенными вопросы комплексного подхода к лечению этого заболевания в сочетании с базисной терапией ХОБЛ у пациентов с сочетанной патологией. Лечение пациентов с коморбидными состояниями представляет не только медицинскую, но и важную социальную, и в первую очередь экономическую, проблему. На лечение больных старше 65 лет с двумя или более одновременно существующими заболеваниями расходуется до 90% всех средств системы здравоохранения [9]. В настоящее время подбор терапии для пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ остается серьезной проблемой, так как комбинация этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них [10–12], а применяемые гипотензивные, бронхолитические и гормональные препараты в ряде случаев обладают побочными эффектами, утяжеляющими течение коморбидной патологии.

Существует проблема медикаментозной терапии АГ у больных ХОБЛ, так как ряд препаратов, составляющих основу терапии АГ, ограничен к применению при бронхообструктивных заболеваниях. Активное лекарственное воздействие на одно заболевание во многих случаях связано с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанной патологии. Известно, что некоторые препараты, снижающие АД, могут вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ. Так, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы (β-АБ), применяемые по поводу АГ и/или ишемической болезни сердца, могут ухудшать течение ХОБЛ (риск развития кашля, одышки, появление и усиление бронхообструкции). Вместе с тем базисные препараты, назначаемые по поводу ХОБЛ (бронходилататоры, глюкокортикостероиды – ГКС), через стимуляцию адренорецепторов могут отрицательно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии (риск развития аритмии, повышение АД). Несмотря на это, в программе GOLD (пересмотр 2011 г.) указано, что «...лечение ХОБЛ у пациентов с АГ должно проводиться как обычно, поскольку нет прямых доказательств того, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии АГ» [7].

До настоящего времени не существует доказательной базы эффективности антигипертензивной терапии и влияния ее на конечные точки у больных с сочетанной патологией АГ и ХОБЛ. Современные международные многоцентровые исследования в основном ставят своей целью сравнение эффективности разных классов препаратов или их комбинаций. Возможности использования результатов данных исследований в реальной клинической практике зачастую ограничены, так как в список критериев исключения попадает большое число больных АГ с сочетанной патологией, в том числе и ХОБЛ. Так, в европейских рекомендациях по ведению АГ (ESC/ESH 2007 – Европейское общество кардиологов – European Society of Cardiology – ESC и Европейское общество по изучению гипертензии – The European Society of Hypertension – ESH) вообще не выделяется такого клинического варианта АГ, как сочетание с ХОБЛ [13]. В национальных клинических рекомендациях в разделе «АГ в сочетании с патологией легких» обсуждаются особенности ведения АГ у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, проблемы подбора антигипертензивных препаратов (АГП), предпочтительные терапевтические стратегии [14].

При лечении АГ у больных ХОБЛ оправдано назначение лекарственных препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и не ухудшающих течение ХОБЛ, а при возможности оказывающих положительное влияние на общие патогенетические механизмы формирования ХОБЛ и АГ. Терапия таких больных должна учитывать:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние

часы с учетом выявленных нарушений суточного ритма у данной категории больных;

- отсутствие эффектов, ухудшающих бронхиальную проходимость, бронхореактивность и усугубляющих гипоксемию;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие влияния на фармакодинамику гипотензивных препаратов в условиях гипоксии;
- отсутствие клинически значимого гипокалиемического эффекта и прокашлевого действия;
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- влияние на эндотелий.

Для длительной антигипертензивной терапии желательно использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. Для пациентов с низким или средним сердечно-сосудистым риском в начале лечения возможно назначение монотерапии с последующим увеличением при необходимости количества и/или доз лекарственного средства. Однако пациентам с высоким и очень высоким риском следует сразу назначать комбинацию двух АГП.

Согласно национальным рекомендациям в настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (АК), β -АБ, диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α -АБ, агонисты имидазolinoвых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

На выбор препарата оказывают влияние разные причины, – наиболее важные из них: наличие у больного факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, поражения почек, метаболического синдрома, сахарного диабета, предыдущих индивидуальных реакций больного на препараты разных классов; сопут-

ствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП разных классов, и вероятность взаимодействия с другими назначенными лекарствами [15]. Назначение любого АГП или комбинации препаратов должно основываться на доказанных эффективности и безопасности применения именно этих препаратов у пациентов в подобной клинической ситуации.

У больных с сопутствующей патологией рациональный выбор гипотензивной терапии особенно сложен. При сочетании у одного пациента АГ и ХОБЛ имеются свои ограничения и показания к назначению разных классов АГП.

Так, при приеме ИАПФ часто развивается сухой кашель, что, по мнению большинства исследователей, происходит из-за накопления в эпителии бронхов брадикинина [10, 11, 16–19]. Помимо этого, накопление бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р) может привести к развитию бронхоспазма [20]. Сухой кашель возникает приблизительно у 10% больных, в тяжелых случаях способен существенно затруднить дыхание и ухудшить качество жизни больного ХОБЛ, а в ряде случаев может ошибочно расцениваться как обострение легочного заболевания. Кашель при назначении ИАПФ может приводить к необоснованному усилению бронхолитической терапии и снижению приверженности пациентов лечению.

АК занимают важное место в лечении АГ у больных ХОБЛ. Вместе с тем необходимо помнить о нередком побочном эффекте АК – появлении отеков на нижних конечностях, что при наличии у больного хронического легочного сердца может ошибочно трактоваться как декомпенсация сердечной деятельности. Большие дозы этих препаратов могут повышать вентиляционно-перфузионные соотношения вследствие подавления компенсаторной вазоконстрикции, тем самым усиливая гипоксию.

β -АБ являются препаратами выбора у больных АГ в сочетании со стенокардией, однако при наличии ХОБЛ выбор этого класса препаратов представляет серьезную проблему. Они до последнего времени являлись единственным классом АГП, применение которых было про-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД при включении в терапию индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард)

Показатели СМАД	Исходно	Через 3 мес	p
Среднее САД, ночь, мм рт. ст.	130,4±10,5	127,4±9,7	0,32
Среднее ДАД, ночь, мм рт. ст.	92,3±7,4	71,4±5,8	<0,05
Суточный индекс САД, %	6,7±7	11,3±3,5	<0,05
Суточный индекс ДАД, %	6,2±5,5	10,7±5,3	<0,05
Индекс времени САД, ночь, %	56,4±29,4	30,4±21,5	<0,05
Индекс времени ДАД, ночь, %	47,2±23,5	31,6±21,7	<0,05
Вариабельность САД, ночь, мм рт. ст.	15,9±3,7	10,5±2,5	<0,05
Вариабельность ДАД, ночь, мм рт. ст.	12,4±2,5	11,3±4,5	0,056

Таблица 2. Динамика параметров ФВД и данных БПГ при включении в терапию индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард)

Параметры легочной функции	Исходно	Через 3 мес	p
ОФВ ₁ , л	1,2±0,07	1,18±0,08	0,92
ОФВ ₁ , %	53,4±4,5	51,9±2,7	0,73
FVC, л	2,31±0,09	2,26±0,08	0,79
FVC, %	69,7±3,5	66,4±3,1	0,56
TLC, %	107,4±5,6	114,2±6,3	0,26
RV, %	153,7±11	151,5±8,4	0,67
RV/TLC	0,65±0,05	0,61±0,53	0,73
FRC, %	150,5±12,6	143,5±19,9	0,35

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка, если не указано другое. FVC – жизненная емкость легких, TLC – общая емкость легких, RV – остаточный объем легких, FRC – функциональная остаточная емкость легких.

тивопоказано больным ХОБЛ. Однако с появлением кардиоселективных β -АБ эти ограничения снизились [7].

Диуретики. Широкое распространение с целью лечения АГ в клинической практике имеют диуретики. Согласно современным клиническим рекомендациям они входят в число пяти основных классов для лечения АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Однако при назначении тиазидных и/или петлевых диуретиков больным АГ, сочетающейся с ХОБЛ, существенно возрастает риск возникновения нежелательных явлений в виде гипокалиемии, который увеличивается при одновременном применении β_2 -агонистов, ингаляционных и особенно системных ГКС [21]. Следует помнить, что у больных ХОБЛ даже небольшая потеря калия негативно влияет на работу дыхательной мускулатуры и может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности, что ведет к развитию метаболического алкалоза, угнетению дыхательного центра и существенно усугубляет гипоксию. Неблагоприятное влияние тиазидных диуретиков на электролитный, липидный, углеводный и пуриновый обмен является наиболее частой причиной развития осложнений, в том числе и жизнеугрожающих [22, 23].

Тиазидные диуретики относятся к наиболее старым АГП. Новая эра тиазидоподобных диуретиков связана с появлением индапамида (1974 г.). В 1997 г. была создана новая ретардная лекарственная форма препарата, содержащая пониженную дозу индапамида, – Арифон® ретард 1,5 мг (Лаборатории Сервье). Арифон® ретард 1,5 мг является представителем нового поколения тиазидных диуретиков с модифицированным высвобождением лекарственного вещества, имеющим клинические преимущества, доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности у разных категорий пациентов с АГ, включая пожилых и больных с поражением органов-мишеней. К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о его эффективности и положительном влиянии на прогноз.

В многочисленных клинических рандомизированных исследованиях [24, 25] показаны органопротективные свойства индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард), такие как благоприятное действие на морфофункциональное состояние миокарда (уменьшение гипертрофии левого желудочка, улучшение сократительной способности миокарда, благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка), нефропротективное действие (снижение уровня микроальбуминурии, нормализация внутриклубочковой гемодинамики) [25]. В крупном многоцентровом исследовании HYVET [26] на фоне терапии Арифоном ретард у пациентов старше 80 лет было показано снижение общей смертности на 21%, сердечно-сосудистой смертности – на 23%, смертности от инсульта – на 39% и снижение риска развития инсульта – на 30%.

Практический интерес представляют не только эффективность, но и метаболические эффекты Арифона ретард при его длительном приеме. В разных клинических исследованиях было доказано, что Арифон® ретард не вызывает значимых изменений липидного, углеводного, пуринового и электролитного обмена [27–29].

Индапамид пролонгированного действия (Арифон® ретард) помимо доказанного гипотензивного обладает рядом плейотропных эффектов, таких как прямое вазодилатирующее действие благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышение синтеза простаглицина в сосудистой стенке и простаглицина E_2 в почках, подавление синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора за счет увеличения синтеза эндотелиального простаглицина. Кроме того, индапамид обладает антиоксидантными свойствами, повышая биодоступность оксида азота, уменьшая его разрушение, тем самым улучшая структурное и функциональное состояние эндотелия [30–32].

Наибольший практический интерес представляет оценка эффективности и в первую очередь безопасности применения индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, который все чаще является неотъемлемым компонентом комбинированной антигипертензивной терапии. Все сказанное диктует необходимость более детального изучения особенностей течения АГ у больных ХОБЛ, оценки безопасности применения Арифона ретард у данной категории пациентов, учитывая высокий удельный вес этих больных и трудности подбора фармакотерапии.

С учетом изложенных ранее положений проводится исследование, целью которого является оценка эффективности и безопасности применения индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард) в комплексной терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 33 пациента с ХОБЛ в сочетании с АГ (27 мужчин и 6 женщин, средний возраст $60,8 \pm 10,5$ года, индекс курящего человека – $42,3 \pm 11,5$ пачко-лет, $ОФВ_1$ – $58,4 \pm 11,5\%$). Диагноз был подтвержден клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. Длительность ХОБЛ от момента постановки диагноза – $10,5 \pm 3,5$ года, длительность АГ – $14,3 \pm 7,4$ года. Все больные находились под амбулаторным наблюдением. В связи с недостаточной эффективностью проводимой гипотензивной терапии всем пациентам добавлялся индапамид пролонгированного действия (Арифон® ретард) внутрь 1,5 мг 1 раз в сутки. Срок наблюдения – 3 мес. Больные находились под динамическим наблюдением. Исходно и через 3 мес проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) прибором Meditech ABPM 04, изучались спирографические показатели, данные бодиплетизмографии (БПГ) и уровень калия в сыворотке крови, а также оценивалась динамика респираторных жалоб (выраженность кашля, мокроты, одышки) по результатам самонаблюдения и шкалы одышки Medical Research Council.

Результаты исследования

У пациентов с ХОБЛ существенные изменения в течении АГ относились преимущественно к ночному периоду: нарушению суточного ритма АД с недостаточным его снижением и повышением АД в ночные часы по типу «нон-диппер» и «найт-пикер», повышение уровня ДАД и индекса времени подъема АД в ночное время суток. У всех пациентов выявлено повышение вариабельности АД в ночное время суток [33]. При включении в терапию Арифона ретард отмечены нормализация суточного профиля АД у 67% больных, снижение уровня среднего ДАД ночью (с $92,3 \pm 7,4$ до $71,4 \pm 3,8$ мм рт. ст.), снижение среднего индекса нагрузки давлением ночью (по систолическому АД – САД – с $56,4 \pm 29,4$ до $30,4 \pm 21,5\%$, по ДАД – с $47,2 \pm 23,5$ до $31,6 \pm 21,7\%$), снижение вариабельности САД ночью (с $15,9 \pm 3,7$ до $10,5 \pm 2,5$ мм рт. ст.), для всех $p < 0,05$ (табл. 1). На фоне лечения Арифоном ретард не отмечалось ухудшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и данных БПГ (табл. 2). Уровень калия в сыворотке крови через 3 мес терапии достоверно не различался с исходными значениями.

Заключение

У пациентов с ХОБЛ существенные изменения в течении АГ относились к ночному периоду: нарушался суточный ритм АД с недостаточным его снижением («нон-диппер») и повышением АД в ночной период («найт-пикер»), повышалось ДАД и отмечался высокий индекс подъема АД ночью. У всех пациентов выявлена высокая вариабельность АД ночью.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что применение пролонгированной формы индапамида (Арифона ретард) в комплексной терапии больных

ХОБЛ в сочетании с АГ приводит к достоверному улучшению течения АГ, нормализуя суточный профиль АД и улучшая параметры СМАД в ночной период. Одновременно прием Арифона ретард не ухудшает вентиляционные показатели легких (по данным ФВД) и не усиливает гиперинфляцию (по данным БПГ), а также не сопровождается гипокалиемией.

Литература

1. Stylen R, Smits JF, Daemen MJ. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1423–8.
2. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. *Circulation* 2001; 104: 263–8.
3. Задионченко В.С. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М.: Анахарсис, 2005.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
5. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли «пульмогенная гипертензия»? *Кардиология*. 2002; 6: 51–3.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–16.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. Перевод под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
8. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 2 (22): 20–5.
9. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2269–76.
10. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–12.
11. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099–107.
12. Mammino DM, Thörn D, Svensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 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; 25: 1105–87.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. 2010.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
16. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99: 36–9.
17. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.
18. Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE. Cough and ACE inhibitors. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1698–700.
19. Simonsson BG, Skoogh BE, Bergh NP et al. In vivo and in vitro effect of bradykinin on bronchial motor tone in normal subjects and patients with airways obstruction. *Respiration* 1973; 30: 378–88.
20. Cascieri MA, Bull HG, Mumford RA et al. Carboxyl-terminal tripeptidyl hydrolysis of substance P by purified rabbit lung angiotensin-converting enzyme and the potentiation of substance P activity in vivo by captopril and MK 422. *Mol Pharmacol* 1984; 25: 287–93.
21. Chung F. Asthma. *Eur Respir Mon* 2003; 8: 295.
22. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028–34.
23. Psaty B, Smith N, Siscovick D et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–45.
24. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
25. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
26. Beckett N on behalf of HYVET Co-ordinating center, committees and investigators. Progress report of the hypertension in very elderly trial (HYVET). *J Hypertens* 2007; 25 (Suppl. 2): S233.
27. Ambrosioni E, Safar M, Degaut J-P et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *European Study Group. J Hypertens* 1998; 16: 1677–84.
28. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
29. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000; 59 (Suppl. 2): 27–38.
30. Juaquerto DC, Schini VB, Vanboute PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122 (2): 1204–9.
31. Necrutenco L, Agafonov A, Lykova D. Effect of Indapamide on intima-media thickness and arterial dilatation in elderly hypertensives. 12th European Meeting on Hypertension. Prague 2002.
32. Schini VB, Dewey J, Vanboute PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent relaxation in isolated canine femoral arteries. *Am J Card* 1990; 65 (17): 6H–10H.
33. Нерсисян З.Н., Овчаренко С.И., Морозова Т.Е. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 22–25 октября 2013 г. Сборн. трудов конгресса под ред. акад. А.Г.Чучалина. Казань, 2013; 284: 234.

— * —