

Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка от имени исследователей*

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава. Москва, Россия

Open, multi-center randomized research and clinical program MINOTAUROS: intermediate data analysis

I.E. Chazova, V.B. Mychka, on behalf of the Working Group*

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние терапии Арифоном ретард на артериальное давление (АД), показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных мягкой артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 573 пациента с мягкой АГ и МС участвовали в исследовании МИНОТАВР (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом – эффекТивность и переносимость Арифона ретард В лечении аРтериальной гипертензии) и были рандомизированы на две группы: 459 принимали Арифон ретард и немедикаментозное лечение ожирения (I группа); 114 пациентов контрольной II группы использовали только немедикаментозные методы лечения без медикаментозной антигипертензивной терапии. Исходно и через 12 недель всем пациентам проводились измерения АД, массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), исследовались показатели углеводного, липидного, пуринового обменов, а также электролитов сыворотки крови.

Результаты. В обеих группах наблюдалось уменьшение МТ и ОТ. Терапия Арифоном ретард привела к достоверно более выраженному снижению АД, значительному улучшению углеводного и липидного обменов на фоне неизменных показателей мочевой кислоты и электролитного состава.

Заключение. Дополнительные позитивные метаболические эффекты Арифона ретард при лечении больных с МС и АГ наряду с его антигипертензивной эффективностью делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, индапамид ретард.

Aim. To assess indapamide (Arifon retard) effects on blood pressure (BP), carbohydrate, lipid, purine and electrolyte metabolism in patients with mild arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 573 patients with mild AH and MS participated in MINOTAUROS Study (Patients with Metabolic Syndrome - effectiveness And Tolerability of Arifon Retard in Arterial Hypertension Treatment). All participants were randomized into two groups: 459 were administered Arifon retard and non-pharmaceutical treatment (Group I); 114 patients received only non-pharmaceutical treatment, without pharmaceutical antihypertensive therapy (control Group II). At baseline and after 12 weeks of therapy, BP, body mass (BM), waist circumference (WC), parameters of carbohydrate, lipid, purine, and electrolyte metabolism were measured.

Results. BM and WC decreased in both groups. Arifon retard therapy resulted in greater BP decrease, substantial improvement in carbohydrate and lipid metabolism, with unchanged purine and electrolyte metabolism parameters.

Conclusion. Additional beneficial metabolic effects of Arifon retard, as well as its antihypertensive effectiveness, make it a diuretic of choice in treating MS and AH patients.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, indapamide retard.

Программа МИНОТАВР (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффекТивность и переносимость Арифона ретард В лечении артериальной гипертензии) продолжает серию крупных, отечественных, многоцентровых программ, проводимых отделом системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова и направленных на поиск и разработку эффективных, безопасных методов лечения больных с метаболическим синдромом (МС). Лечение артериальной гипертензии (АГ) у больных с МС имеет свои особенности. Трудно добиться желаемого успеха в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, применяя антигипертензивную терапию без сопутствующего лечения ожирения. Не случайно в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2003 по лечению АГ у пациентов с нарушением углеводного обмена немедикаментозные методы, предусматривающие лечение ожирения, стоят на первом месте.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать не только особенности патогенеза АГ у данной категории больных, но и влияние того или иного медикамента на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, нейтральные по отношению к обменным процессам. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на метаболизм.

В связи с участием в патогенезе АГ при МС задержки натрия и гиперволемии, данной категории больных показаны диуретики [1]. Однако, не все диуретики безопасны и эффективны у больных с метаболическими нарушениями. Применение тиазидовых, петлевых и калийсберегающих диуретиков вызывает диабетогенный эффект, повышение инсулинорезистентности (ИР) на 20% и неблагоприятно влияет на углеводный и липидный обмены [2].

В настоящее время широкое применение получили новые препараты, тиазидоподобные диуретики, существенно отличающиеся от тиазидных по своим свойствам. Так индапамид (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) дозе 15 мг действует как антигипертензивный препарат за счет сосудорасширяющего эффекта и оказывает умеренное диуретическое действие. Индапамид при длительной терапии не влияет на углеводный и липидный обмены, не ухудшает функцию почек и даже способен снижать микроальбуминурию. Пролонгиро-

ванная форма — индапамид-ретард, содержит 1,5 мг препарата. При ее применении эффективная концентрация индапамида сохраняется на протяжении 24 часов, обеспечивая стойкий антигипертензивный эффект в течение суток.

Цели программы

Первичные:

- оценить эффективность терапии Арифоном ретард у больных с МС и мягкой АГ — систолическое АД (САД) >140 и <160 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) >90 и <100 мм рт.ст., через 12 и 48 недель лечения;
- изучить влияние терапии Арифоном ретард на показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных с МС и мягкой АГ.

Вторичные:

- определить приверженность больных АГ антигипертензивной терапии Арифоном ретард при интенсивном (ежемесячные визиты к врачу в течение 3 месяцев), врачебном контроле и последующем длительном самоконтроле (контрольный визит через 9 месяцев);
- изучить влияние немедикаментозных методов лечения ожирения на массу тела (МТ), показатели углеводного, липидного, пуринового метаболизма и течение АГ у больных с МС и мягкой АГ;
- оценить приверженность больных ожирением проведению немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение МТ: изменение пищевых привычек и формирование нового образа жизни, при интенсивном врачебном контроле — ежемесячные визиты к врачу в течение 3 месяцев, и последующем длительном самоконтроле — контрольный визит через 9 месяцев.

Материал и методы

Дизайн программы. Исследование представлено открытой, рандомизированной, многоцентровой программой с параллельными группами пациентов с МС и мягкой АГ. Она состояла из трех фаз: вводной фазы — скрининг пациентов не ранее 7 дней до рандомизационного визита; 12-недельной фазы активного лечения и наблюдения; 36-недельной фазы самоконтроля пациентов (рисунок 1).

В течение скрининговой фазы каждый врач-участник программы обследовал всех пациентов, последовательно пришедших к нему на прием, независимо от причины визита. Всем пациентам измеряли АД и проводили необходимое обследование с целью определения соответствия критериям включения/исключения. У пациентов с впервые выявленной АГ диагноз подтверждался двукратным измерением АД с интервалом в 1 неделю. На 2 визите у всех

пациентов осуществлялся забор крови для определения содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), калия (К) и натрия (Na) для оценки влияния лечебных мероприятий на метаболические параметры. В отдельных центрах дополнительно определяли уровень мочевой кислоты и α -ХС.

После завершения фазы скрининга, не позднее чем через 7 дней, отобранные для исследования пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на две группы. Пациентам I группы активного лечения был назначен Арифом ретард в сочетании с немедикаментозными мероприятиями, направленными на снижение МТ, а пациенты II группы контроля получали только немедикаментозное лечение. Через 4 недели (на визите 3) после начала наблюдения осуществлялся контроль для оценки клинического состояния пациента и возможной коррекции терапии в I группе при отсутствии реакции на проводимое лечение — снижение САД на ≥ 10 мм рт.ст. и/или ДАД на $\geq 5\%$ от исходных.

Общая продолжительность лечения каждого пациента на активном этапе исследования составила 12 недель. После завершения всеми пациентами 12-недельного этапа лечения был выполнен промежуточный анализ эффективности и переносимости терапии Арифомом ретард, эффективности немедикаментозных мероприятий и приверженности больных лечению.

После завершения 12-недельной фазы активного лечения и наблюдения всем пациентам I группы, достигшим целевого уровня АД, будет рекомендовано самостоятельно продолжить терапию Арифомом ретард; не достигшим целевого уровня АД, было рекомендовано присоединение к терапии периндоприла, доза которого определяется индивидуально для каждого пациента по усмотрению врача-исследователя. Пациентам II группы также при необходимости была назначена антигипертензивная терапия по усмотрению врача, за исключением Арифона ретард и периндоприла.

Через 12 месяцев после рандомизационного визита был осуществлен завершающий визит, после которого проведен анализ приверженности лечению, эффективности и переносимости антигипертензивной терапии и немедикаментозных мероприятий.

На протяжении всего исследования, включая фазу наблюдения, пациентам обеих групп были рекомендованы немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение МТ, включающие умеренно гипокалорийную диету и повышение физической активности. Гипокалорийная диета с дефицитом в 600 Ккал рассчитывалась индивидуально для каждого больного. Немедикаментозные методы лечения назначались с первого визита до окончания исследования на каждом визите всем пациентам.

Критерии включения / исключения

- В программе участвовали пациенты, соответствующие рабочим критериям МС экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, АТР III). Согласно этим рекомендациям, достаточно выявить у пациента: абдоминальный тип ожирения по показателю окружность талии (ОТ) > 89 см для женщин и > 102 см для мужчин; повышенный уровень глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л; повышенную концентрацию ТГ $> 1,69$ ммоль/л; снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) $< 1,29$ ммоль/л для женщин и $< 1,04$ для мужчин; уровень АД $> 135/85$ мм рт.ст. Согласно рекомендациям АТР III о наличии у пациента МС можно судить при наличии 3 или более указанных выше признаков.
- Пациенты в возрасте 18–80 лет.
- Мягкая АГ — САД > 140 и < 160 мм рт.ст., ДАД > 90 и < 100 мм рт.ст.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись: непереносимость индапамида, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, вторичный характер АГ, а также значимые сопутствующие заболевания в состоянии декомпенсации.

Методы исследования. Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, были использованы местные лаборатории, которые должны применять стандартизованные нормативы лабораторных показателей и стандартные методы.

Показатели — ОХС, ТГ, глюкоза, К, Na, α -ХС (в отдельных центрах), мочевая кислота (в отдельных центрах), определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Все эти показатели определяли на визите 2, 4 и 5.

Пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) выполняли не позднее 10 часов утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак, пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 часа осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы.

Критерии эффективности. Критериями эффективности и переносимости терапии Арифомом ретард и немедикаментозных методов лечения ожирения являлись:

- Число (n) и % пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.).
- Снижение ДАД в положении сидя (в %).
- Снижение САД в положении сидя (в %).
- Изменение показателей липидного спектра.
- Динамика индекса МТ (ИМТ).
- Изменение степени выраженности абдоминального типа ожирения по показателям ОТ/ОБ и ОТ.

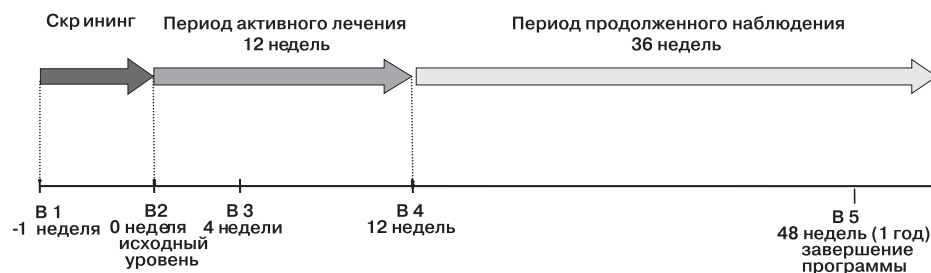


Рис. 1 Дизайн программы МИНОТАВР

- Динамика уровней глюкозы плазмы натощак и пост-прандиальной гликемии.
- Изменение содержания мочевой кислоты.
- Динамика концентрации К и Na.

Безопасность. Безопасность лечения оценивалась по регистрации нежелательных явлений, АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), результатов физикального обследования и лабораторных данных.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета компьютерных программ Statistika 6.0, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализов. В настоящей работе сравнивались группы пациентов (организованных по разным группировочным признакам) с применением непараметрических методов, не зависящих от характера распределения данных. При анализе исходных данных и оценке динамики различных показателей также использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В программе приняли участие 14 исследовательских центров из 12 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Вологды, Ростова-на-Дону, Казани, Иркутска, Тюмени, Томска, Новосибирска, Рязани, Самары, Челябинска.

Первую фазу программы (12 недель) завершили 573 пациента (I группа): 459 из них принимали Арифон ретард, и им проводилось немедикаментозное лечение ожирения, а 114 пациентов II группы использовали только немедикаментозные мероприятия без антигипертензивной терапии. По возрасту, полу, антропометрическим показателям обе группы сопоставимы. Достоверно группы раз-

личались по исходным уровням САД и ДАД, которые были выше у больных I группы (таблица 1).

В результате активного немедикаментозного лечения, включающего в себя умеренно гипокалорийную диету, изменение пищевых привычек и поведения, повышения ФА, МТ снизилась достоверно у пациентов обеих групп в среднем на 3 кг (рисунок 2). Также достоверно уменьшились ИМТ (рисунок 3) и показатель абдоминального типа ожирения — ОТ в среднем на 3 см (рисунок 4). Достоверное различие между динамикой этих показателей в обеих группах отсутствовало.

САД через 12 недель лечения Арифоном ретард снизилось существенно (рисунок 5), в среднем по I группе на $20,9 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и, что достоверно больше, чем во II группе, где САД достоверно снизилось на $12,3 \pm 0,8$ мм рт.ст.; показатель достоверности в снижении САД между группами $p < 0,0001$ (рисунок 6).

ДАД также существенно больше ($p < 0,0001$) снизился у больных I группы, принимавших Арифон ретард — на $12,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) по сравнению со II группой — на $7,2 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. был достигнут у 64% пациентов, принимавших Арифон ретард и у 41% пациентов II группы.

Снижение МТ и уменьшение степени абдоминального ожирения привело к значитель-

Таблица 1

Характеристика пациентов			
Признак	Группа контроля	Группа Арифона ретард	p
Количество (человек)	114	459	
Возраст (лет)	50,2	51,4	0,3
Пол (м/ж)	28/86	128/331	0,6
Вес (кг)	89,6	92	0,1
Рост (см)	165,8	166,0	0,8
ИМТ	32,6	33,4	0,09
ОТ (см)	101,6	103,1	0,2
ОБ (см)	111,9	114,1	0,1
ОТ/ОБ	0,9	0,9	0,9
Длительность АГ (лет)	7,3	8,4	0,1
Длительность ожирения (лет)	11,9	12,1	0,8
НТГ	1,6	1,6	0,9
Длительность НТГ (лет)	2,8	2,6	0,8
САД (мм рт.ст.)	150,3	153,2	0,0006
ДАД (мм рт.ст.)	93,1	95,3	0,0004
ЧСС (уд./мин.)	76,2	76,6	0,6

Примечание: p — показатель достоверности; ОБ — окружность бедер

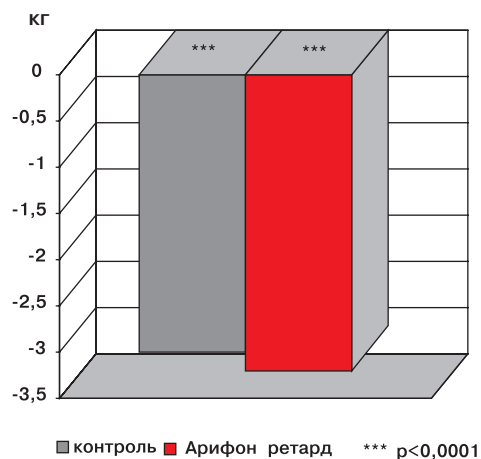


Рис.2 Динамика МТ через 12 недель лечения Арифоном ретард.

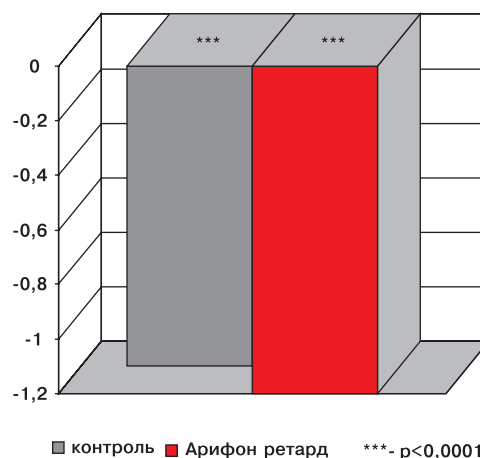


Рис.3 Динамика ИМТ на фоне 12-недельного лечения Арифоном ретард.

ному улучшению показателей углеводного и липидного обменов через 12 недель. Во II группе целевых показателей глюкозы натощак $<6,0$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки глюкозой $<7,8$ ммоль/л достигли 49%, тогда как в I группе, целевых показателей глюкозы достигли 58% пациентов.

У всех больных отмечено значительное улучшение показателей липидного обмена — ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС ЛВП и ТГ (рисунок 7). Достоверной разницы между группами в динамике параметров липидного обмена не получено. Однако у больных, принимавших Арифон ретард, более существенно снизился индекс атерогенности (ИА) по сравнению с пациентами II группы (рисунок 8).

На фоне терапии Арифоном ретард наблюдалось небольшое снижение содержания мочевой кислоты, однако достоверность отсутствовала. Динамики показателей электролитного состава крови, Na и K, не наблюдалось у больных, лечившихся Арифоном ретард, также как и у пациентов контрольной группы.

Переносимость лечения Арифоном ретард была хорошей; ни у кого из пациентов не наблюдалось негативных побочных эффектов.

Обсуждение

Результаты Российской многоцентровой программы МИНОТАВР, посвященной изучению влияния тиазидоподобного диуретика Арифона ретард и немедикаментозного лечения ожирения у больных с МС и АГ, продемонс-

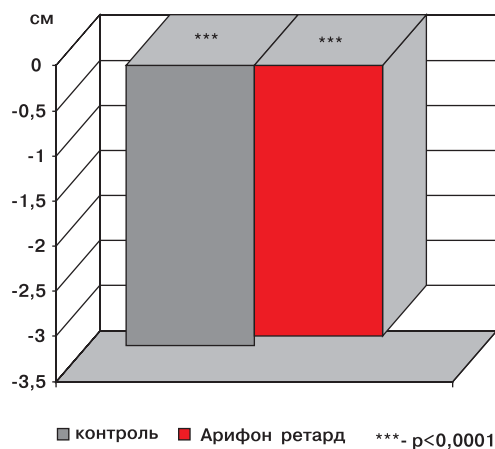


Рис.4 Динамика ОТ в основной и контрольной группах.

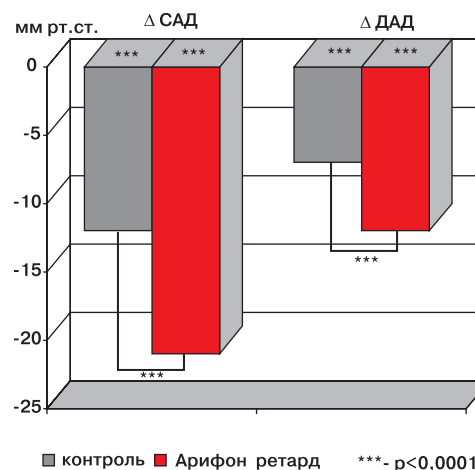


Рис.5 Динамика АД через 12 недель лечения Арифоном ретард.

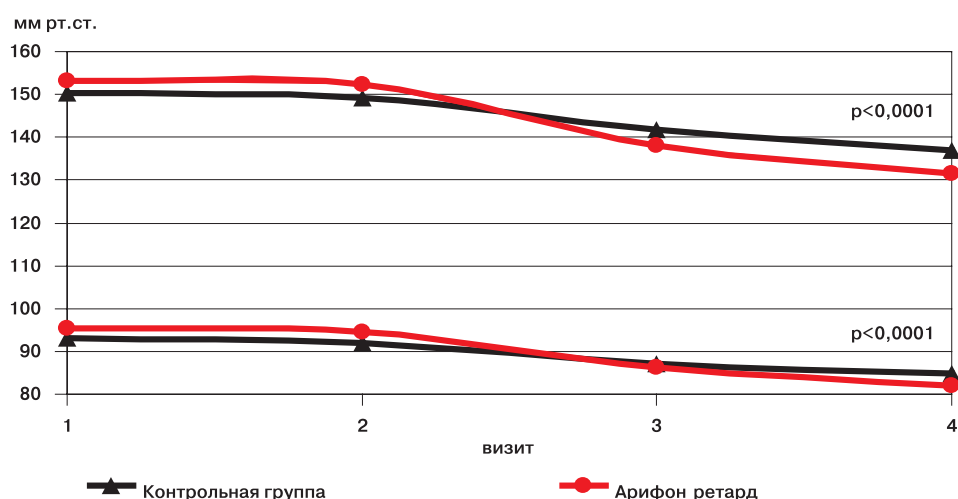


Рис. 6 Динамика АД на фоне лечения Арифоном ретард (n=600)

трировали высокую эффективность лечения. Пациенты достаточно хорошо реагировали на немедикаментозные мероприятия, что отразилось в уменьшении МТ и степени абдоминального типа ожирения. Это, в свою очередь привело к значимому снижению АД и улучшению показателей углеводного и липидного обменов. Уменьшение веса, в среднем на 3 кг за 12 недель; способствовало снижению САД на 12 мм рт.ст. и ДАД на 7 мм рт.ст. Полученные данные согласуются с результатами других Российских многоцентровых исследований, в которых изучались приверженность больных с МС к FU немедикаментозному лечению ожирения и его эффективность [3,4].

Назначение в качестве антигипертензивного средства Арифона ретард для лечения боль-

ных с МС и АГ в программе МИНОТАВР обусловлено тем, что одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволеия, развивающаяся вследствие повышенной реабсорбции Na и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные служат одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

Однако, согласно результатам клинических наблюдений, все тиазидные диуретики в той или иной мере ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах, или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД [5]. Диабетогенное действие тиазидных диуретиков выражается в повышении кон-

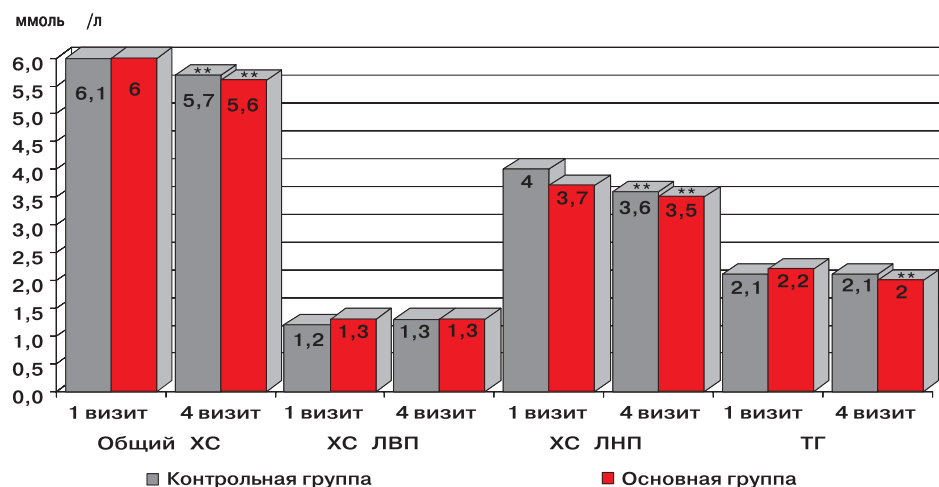


Рис. 7 Динамика липидного профиля в основной и контрольной группах.

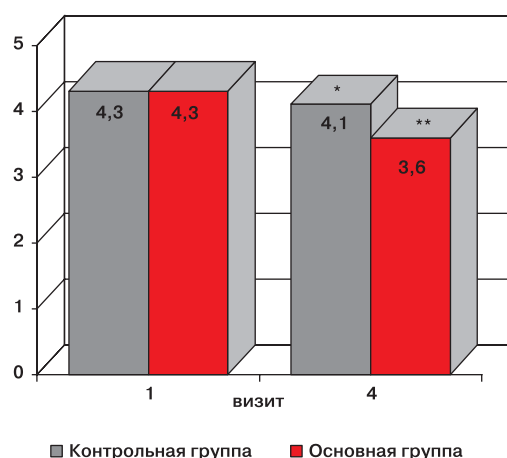


Рис.8 Динамика ИА в основной и контрольной группах. ИА = (ОХС-ХС ЛВП)/ХС ЛВП; нормальное значение < 4

центрации глюкозы крови, взятой натощак, гликированного гемоглобина, нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), появлении клинических симптомов СД и даже некетонемической гиперосмолярной комы. Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения тиазидных диуретиков. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их назначения и возраст больных. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. У лиц молодого возраста НТГ диагностируют в среднем после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных > 65 лет — в течение первых 1-2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД — через 2-6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, могут оказывать и негативное действие на метаболизм липидов в виде повышения содержания в крови ОХС и ТГ [6,7]. Результаты ряда клинических исследований показали, что тиазидные диуретики и тиазидоподобный хлорталидон вызывают повышение содержания ОХС на 5-20%, ТГ на 15-30% [8,9]. Петлевые диуретики (фуросе-

мид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызвать НТГ, глюкозурию и развитие некетонемической комы. В некоторых работах имеются указания на повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛВП [10], в других исследованиях не были обнаружены достоверные изменения липидного профиля на фоне приема петлевых диуретиков [6]. Тиазидоподобный диуретик хлорталидон, как было показано в ряде исследований, может вызывать НТГ и развитие некетонемической гиперосмолярной комы у больных СД и без него [11].

В программе МИНОТАВР лечение Арифон ретард на фоне немедикаментозных мероприятий у больных с МС и АГ привело не только к более существенному снижению уровня АД, но и к более значительной позитивной динамике показателей углеводного и липидного обменов по сравнению с применением только немедикаментозного лечения ожирения. Достоверно большее число пациентов, принимавших Арифон ретард, достигли целевых уровней глюкозы в крови, кроме этого, у них более значимо снизился ИА.

Из литературных источников известно, что Арифон ретард представляет собой метаболически нейтральный препарат. Отсутствие влияния препарата на углеводный, липидный и пуриновый обмены было доказано на основании результатов мета-анализа трех рандомизированных, двойных слепых исследований, в которых он использовался [12]. В общей сложности в анализе участвовали 1195 пациентов, из которых 505 имели гипертрофию миокарда левого желудочка. Было установлено, что после 2-3-месячного применения Арифона ретард достоверных изменений в содержании липидов и глюкозы в крови отмечено не было. Метаболическая нейтральность этого лекарственного средства сохранялась после 9 и 12 месяцев лечения. Уровень мочевой кислоты незначительно повышался после начала терапии, но в дальнейшем возвращался к исходному.

В программе МИНОТАВР у больных с МС и АГ Арифон ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя, как препарат способный не только эффективно снижать повышенное АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов. Целевых уровней глюкозы натощак и постпрандиально достигли 58% больных, принимавших Арифон ретард.

Выявленные в ходе программы МИНО-ТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты Арифона ретард при лечении больных с МС и АГ наряду с его антигипертензивной эффективностью и известными из лите-

ратурных источников выраженными кардио- и нефропротективным свойствами делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов.

Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва «Медиа Медика» 2004; 168 с.
2. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. Am J Cardiol 1983; 51: 632-8.
3. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом). Артер гипертенз 2003; 9(6): 196-9.
4. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты Российской программы по изучению эффективности применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией (АПРЕЛЬ). Cons Med 2004; 2: 13-8.
5. Houston MC. The Effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. Am Heart J 1988; 115(3): 640-56.
6. Ames RP, Hill PH. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(Suppl.2): S206-16.
7. Bauer JH, Brooks CS, Weidmann I, et al. Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 35-43.
8. Gluck Z, Weidmann P, Mordasini R. Increased serum low-density lipoprotein cholesterol in men, treated short-term with the diuretic chlorthalidone. Metabolism 1980; 29: 240-5.
9. Johnson BF. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(Suppl.2): S213-21.
10. Grimm RH, Grandits GA, Culter JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of Mild hypertension Study. Arch Intern Med 1997; 157: 638-48.
11. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. JAMA 1985; 253: 22-32.
12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety 2001; 24: 1155-65.

* Список соавторов: Банщиков Г.Т. (Вологда), Бойцов С.А. (Москва), Галявич А.С. (Казань), Кастанян А.А. (Ростов-на-Дону), Кралева Е.Б. (Томск), Кузьмин В.П. (Москва), Мамырбаева К.М. (Москва), Меньшикова Л.В. (Иркутск), Ортенберг Э.А. (Тюмень), Остроумова О.Д. (Москва), Ратова Л.Г. (Москва), Рухлякина Л.А. (Новосибирск), Симаненков В.И. (Санкт-Петербург), Ускова А.Н. (Самара), Фурсов А.Н. (Москва), Шапошник И.И. (Челябинск), Якушин С.С. (Рязань).

Поступила 30/01-2006