

УДК:615.254.1:616.12-008.331.1-08

ДАнные АНАЛИЗА Амбулаторной Фармакотерапии Некоторыми Гипотензивными Средствами с Помощью Фармакоэпидемиологических и Фармакоэкономических Методов

В.П. Вдовиченко¹, Г.М. Бронская², Т.А. Коршак¹,
Д.С. Жуковский¹, Р.М. Салмин¹, В.В. Ващенко¹

¹ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² – УО «Гомельский государственный медицинский университет»

На первом этапе целью данной работы было получение некоторых фармакоэпидемиологических данных, относительно перечня и широты амбулаторного применения диуретиков и некоторых других (включая «традиционные») гипотензивных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). Для этого проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 664 больных (гг. Гродно, Кобрин, Щучин) и результатов опроса 118 врачей поликлиник (гг. Гродно, Гомель, Жлобин). Обнаружено, что из группы диуретиков использовались только четыре вещества: фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактон и индапамид. Выявлена тенденция увеличения количества больных, получающих диуретики при АГ. Сохраняются, однако, существенные недостатки фармакотерапии: 1) предпочтение частью врачами фуросемида (вероятно, из-за его дешевизны); 2) применение спиронолактона для монотерапии; 3) недостаточное назначение современных препаратов (индапамида); 4) назначение заниженных доз диуретиков. На достаточно высоком уровне сохраняется применение т. н. «традиционных» антигипертензивных средств. На втором этапе исследования проведена оценка полученного перечня препаратов с помощью стандартной фармакоэкономической методики «минимизации затрат» (cost-minimization analysis). Обнаружено, что наиболее обоснованным экономически из диуретиков является лечение АГ гидрохлортиазидом, а из «традиционных» антигипертензивных средств — адельфаном-эзидрек и (гипертонических кризов) — клофелином.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, артериальная гипертензия, диуретики, антигипертензивные средства, поликлиника.

Obtaining of some pharmacoepidemiological data, including the list and the rate of out-patient use of diuretics and some other (including «traditional») hypotensive drugs employed in treatment of arterial hypertension (AH) was the goal of the present work in the first stage. For this purpose the retrospective analysis of 664 out-patient case histories (Grodno, Kobrin, Shchuchin) and the results of the questioning of 118 doctors of polyclinics (Grodno, Gomel, Zhlobin) has been carried out. It has been revealed, that only four drugs from the group of diuretics were used: furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone and indapamide. The tendency of increase in quantity of the patients receiving diuretics in AH has been revealed. The essential drawbacks of pharmacotherapy however remain: 1) preference of furosemide by some doctors (probably because of its cheapness); 2) use of spironolactone for monotherapy; 3) insufficient use of modern drugs (indapamide); 4) administration of low doses of diuretics. The use of so-called «traditional» antihypertensive drugs remains rather high. In the second stage of the investigation the received list of preparations has been estimated by means of the standard pharmacoeconomic technique of «cost-minimization analysis». It has been revealed, that the most economically grounded treatment is treatment of AH with hydrochlorothiazide diuretics and with Adelphane — Esidrex as a «traditional» antihypertensive drug and treatment of hypertensive crises with clonidine.

Key words: pharmacoepidemiology, pharmacoeconomy, arterial hypertension, diuretics, antihypertensive drugs, polyclinic.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых важных заболеваний развитых стран мира с экономической точки зрения, поскольку она связана с высокими показателями инвалидизации и смертности. В связи с этим, в последние десятилетия среди врачей неуклонно возрастает понимание того факта, что профилактические мероприятия (немедикаментозное и медикаментозное лечение) должны стать повседневной практикой для больных с повышенным артериальным давлением. Несмотря на широкую известность принципов диагностики и лечения АГ, реальная клиническая практика лечения АГ в силу различных причин по-пре-

жнему далека от совершенства [2, 8]. В условиях жёсткой конкуренции на фармацевтическом рынке для оптимального выбора лекарств существует ряд объективных (стоимость лечения, доступность конкретного препарата для пациента и др.) и субъективных причин. Среди субъективных причин важнейшую роль играют предпочтения врачей, их склонность назначать или не назначать какие-либо препараты [8]. Предпочтения врачей формируются в ходе получения высшего медицинского образования, в ходе работы с пациентами. Они подвергаются изменениям под влиянием лекций авторитетных специалистов, прочитанной, и затем усвоенной новой информации. Таким образом, эти

представления не являются и не должны быть чем-то неизбежным и застывшим во времени. Представляет несомненный интерес реальное применение тех или иных групп гипотензивных средств, представления врачей об этих группах и, естественно, обоснованность применения гипотензивных средств с точки зрения фармакоэкономики. Именно поэтому в данной работе проведено подобное изучение диуретиков и гипотензивных средств разных химических групп (ГСРХГ), т. е. не входящих ни в один из четырёх основных классов антигипертензивных средств. Диуретики издавна применялись при АГ как при монотерапии, так и в комбинации с иными гипотензивными средствами [5, 17]. Проведенные недавние контролируемые клинические испытания различных гипотензивных средств подтвердили и даже упрочили позиции диуретиков в лечении АГ. Так, тиазидный диуретик хлорталидон по эффективности в предупреждении смерти от ишемической болезни сердца и не закончившегося смертью инфаркта миокарда не уступал гипотензивным препаратам других фармакологических классов. При этом он даже превосходил амлодипин в предупреждении сердечной недостаточности, а лизиноприл — в предупреждении инсульта [4]. При этом тиазидные диуретики не являются дорогостоящими [11, 13, 20]. В связи с этим, считается, что доля больных с АГ, которым назначаются тиазидные диуретики, должна быть увеличена по крайней мере до 50 % [4]. ГСРХГ — разнородная группа гипотензивных средств, включающая в себя как «традиционные» (клонидин, адельфан, дибазол и др.), так и современные препараты (ирбесартан, доксазозин, моксонидин). Поэтому с целью повышения эффективности терапии АГ в РБ представлялось полезным оценить назначение диуретиков и ГСРХГ, используя фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические методики.

Материалы и методы

На первом этапе данного исследования ретроспективному анализу в 1998–2004 гг. подвергнуты амбулаторные карты 664 больных с АГ I — II степени, обратившихся в два лечебных учреждения г. Гродно (поликлиники № 1, № 2), территориальное медицинское объединение г. Кобрин и Щучинскую ЦРБ (группы I, II, III и IV, соответственно). Для обработки результатов отобраны только те пациенты, у которых диагноз АГ являлся основным. В г. Кобрине (Брестская область) и Щучинской ЦРБ просмотрены все амбулаторные карты пациентов с АГ, имеющиеся на момент исследования. В поликлиниках № 1 и № 2 производился случайный (рандомизированный) отбор заранее фиксированного числа (250 и 150, соответственно) амбулаторных карт. Изучались перечень и дозирование мочегонных средств (диуретиков), включая торговые названия, комбинированные препараты, включающие диуретик, применяемые для лечения АГ в амбулаторных условиях. Изучались также прочие («традиционные») гипотензивные веще-

ства, не входящие ни в один из четырёх основных классов антигипертензивных веществ. Данная работа ставила своей целью изучить перечень основных лекарств (включая торговые названия лекарств) и широту их применения в амбулаторных условиях. Поскольку лекарственное лечение и, как следствие, взгляды врачей на фармакотерапию претерпевают изменения, то полученные данные были дополнены анкетированием участковых врачей. Результаты анкетирования по поводу врачебных предпочтений в лечении АГ разделены на 2 группы (А и В). Анкетирование проведено в III квартале 2005 г. среди 64 участковых врачей 4-х поликлиник г. Гродно (группа А) и в III квартале 2006 г. среди 54 участковых врачей 3-х поликлиник г. Гомеля и Жлобина (группа В). На заключительном этапе анализа результатов предпринят анализ лечения АГ диуретиками и т. н. «традиционными» гипотензивными средствами с помощью стандартной фармакоэкономической методики «минимизации затрат» (cost-minimization analysis) [1].

Результаты и обсуждение

На первом этапе, как указывалось выше, задача данной работы состояла в получении перечня диуретиков и т. н. «традиционных» средств, реально используемых в амбулаторной практике и (или) считающихся врачами эффективными антигипертензивными лекарствами по результатам анкетирования. Согласно ретроспективному исследованию амбулаторных карт в группах I и II, диуретики заметно уступали в популярности всем основным, и даже «традиционным» антигипертензивным средствам. Однако в группе III мочегонные средства превосходили по популярности антагонисты кальция и традиционные средства, и вплотную приближались к показателям назначения бета-адреноблокаторов (см. таблицу 1). В группе IV мочегонные средства уступали по частоте назначения только ингибиторам АПФ. В этой же группе «традиционные» гипотензивные средства превосходили по частоте назначения бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Несмотря на относительно высокий уровень назначения диуретиков, в группе IV их удельный вес в структуре антигипертензивных назначений очень скромный (см. таблицу 2). В целом, в структуре внутри группы мочегонных средств устойчивое лидерство во всех группах, за исключением IV, имели два вещества — фуросемид и гидрохлортиазид (см. таблицу 2). Причём, если факт увеличения назначений гидрохлортиазида в группах I–III является позитивным, с точки зрения современных взглядов на применение тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии, то, одновременно, сохранение в них высокого удельного веса петлевого диуретика фуросемида является нерациональным, с точки зрения современной фармакотерапии [15, 20]. Что касается, т. н. «традиционных» гипотензивных средств, то их назначения оставались примерно на одинаковом и достаточно высоком уровне в группах I–III (см. таблицу 1). В группе IV адельфан и клонидин

Таблица 1 — Врачебные предпочтения основных фармакологических групп (в %) при лечении АГ

Классы веществ	Группы больных			
	I	II	III	IV
Диуретики	11	27.5	70.6	31
Бета-адреноблокаторы	70.3	81.9	72.7	21
Антагонисты кальция	14.8	40.1	39	26
Ингибиторы АПФ	41.3	75	89	37
Прочие (включая «традиционные» средства)*	48.1	30.6	44	27

Примечание: * гипотензивные средства разных химических групп (ГСРХГ).

назначались чаще, чем гипотиазид (гидрохлортиазид) — 15%, 12% и 11%, соответственно. В целом, заметно устойчивая приверженность к назначению «традиционных» гипотензивных средств врачами менее крупных городов (Кобрин, Щучина), по сравнению с более крупным (г. Гродно) — см. таблицу 1.

Обработка результатов показала, что диуретики принимали 29.6% пациентов из группы I, 61.3% — из группы II и 18.7% пациентов из группы III. Список диуретиков включал 4 вещества: 1) фуросемид, 2) гидрохлортиазид (гипотиазид), 3) спиронолактон (альдактон, верошпирон), 4) индапамид (индап), а также комбинированный препарат гидрохлортиазида с триамтереном (триампур композитум™). Полученные данные представлены в табл. 2 и 3.

Показатель частоты назначений диуретиков в группах I и III существенно (29.6 % и 18.7 %) не отличался от данных анкетирования российских врачей в ходе фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР (21.7 %) и только в группе II он был значительно выше (61.3 %). Согласно исследованию ПИФАГОР, среди мочегонных средств было два лидера — гипотиазид (гидрохлортиазида) и индапамид. Их предпочитало назначать, со-

Таблица 2 — Диуретики в лечении АГ

Препарат	Частота назначений (%) в группе диуретиков и (в скобках) среди всех антигипертензивных средств.			
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
1.Фуросемид	63.5(18.8)	46.7 (37.3)	51.4 (19.4)	3 (2.1)
2.Гипотиазид	20.3 (6)	41.0 (32.7)	48.6 (18.1)	11 (7.8)
Чередование веществ 1. и 2.	13.5 (4)	—	—	17 (12)
3.Альдактон	2.7 (0.8)	—	—	—
4.Верошпирон*	—	3.3 (2.7)	—	—
5.Спиронолактон*	—	3.3 (2.7)	—	—
6.Индапамид	—	1.6 (2)	—	—
7.Индап	—	3.3 (2.7)	—	—
8.Триампур композитум™	—	0.8 (0.7)	—	—

Примечание: * — обычно в комбинации с фуросемидом или гипотиазидом.

Таблица 3 — Структура врачебных предпочтений среди диуретиков в группах А и В*

Диуретики (в скобках указаны показатели группы В).	
Под международным названием	Конкретное торговое название
23.4% (26.2%)	76.6% (73.8%)
	Гипотиазид 60% (65.6%)
	Фуросемид 10% (11.5%)
	Индапамид (-11.4%)
	Индап 3.3% (3.3%)
	Арифон — (4.9%)
	Верошпирон 3.3% (-)

ответственно, 51.9 % и 43.9 % врачей. Третье место (4.2%) занимали комбинированные препараты, в состав которых входят диуретики [3]. По данным фармакоэпидемиологического мониторинга, в Волгоградской области частота применения диуретических препаратов при лечении АГ составляет 20.4%. Из них 52.2% приходится на Арифон (Servier); 30.4% — на гипотиазид (Chinoin); 13.0% — на индапамид (Nemofarm) и 4.3% — на фуросемид (Polpharm) [7]. То есть, лидеры назначений среди диуретиков были те же. Однако гидрохлортиазид (гипотиазид) уступал по популярности (30.4 %) препаратам индапамида (65.2%). Фуросемид назначался редко (4.3%). Сходный с III группой белорусских пациентов показатель назначения диуретиков (15%) отмечен в более раннем российском исследовании [2]. Диуретические препараты в этом исследовании распределились так: гипотиазид (32%), фуросемид (30%), индапамид (23%), триампур композитум™ (10%), верошпирон (5%). Таким образом, общее для всех вышеупомянутых российских исследований — предпочтение препаратов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, т. е. гидрохлортиазида (гипотиазида) и индапамида. Согласно этим же данным, частота назначений фуросемида, по крайней мере, вдвое уступала тиазидным диуретикам. Такая тенденция у нас прослеживается только в группе IV (см. таблицу 2). Объяснить её можно постепенным распространением более прогрессивных схем лечения АГ. Подобные тенденции характерны и для современной лечебной практики стран Запада [9, 15, 17]. В то же время, полученные данные обработки амбулаторных карт групп I–III (см. таблицу 1) по структуре назначений диуретиков отличаются от российских данных. Бесспорным лидером среди диуретиков был фуросемид (он, в среднем, назначался в 53.9 % случаев), затем — гидрохлортиазид (39.5 %). Все остальные диуретики не имели сколько-нибудь заметного распространения для лечения

Таблица 4 — Прочие лекарственные средства, упоминаемые в анкетах

Вещество	Фармакологическая группа	% респондентов (А/В)
Клофелин (клонидин)	Центральные α-адреномиметики	56.2/35.8
Допегит (метилдофа)	Центральные α-адреномиметики	1.6/1.1
Адельфан	Симпатолитик+ диуретик + миотропный вазодилататор	23.4/20.0
Трирезид К	Симпатолитик+ диуретик + миотропный вазодилататор + КСI	1.6/-
Норматенс	Симпатолитик + диуретик + α-адреноблокатор	1.6/-
Резерпин	Симпатолитик	1.6/4.2
Корвалол, валокордин	Седативные средства	18.7/5.3
Дибазол	Миотропный вазодилататор	10.9/16.8
Папазол	Комбинированный миотропный вазодилататор	10.9/11.6
Доксазозин	α-адреноблокатор	1.6/3.1
Ирбесартан	Антагонист рецепторов ангиотензина II	-/1.1
Моксонидин	Агонист имидазолиновых рецепторов	-/1.1

больных с АГ: спиронолактон (2.7 %), индапамид (2.5 %) и комбинированный диуретический препарат (0.8%). Кроме того, у 13.5 % пациентов из группы I производилось чередование гидрохлортиазида с фуросемидом. Следует отметить, что фуросемид и другие короткодействующие петлевые диуретики считаются худшим вариантом, чем тиазидные и тиазидоподобные в большинстве случаев АГ [9, 14, 15, 17, 20]. Отмечено, что кратковременность действия любых гипотензивных препаратов, кроме всего прочего, имеет своим последствием недостаточную комплаентность больных, что, в свою очередь, приводит к недостаточной эффективности лечения [18, 19]. Калийсберегающие диуретики, как известно, тоже не являются средством выбора для лечения АГ из-за слабого эффекта. Их назначают всего лишь в качестве дополнения к другим, более сильным диуретикам, для предотвращения потери организмом калия [14, 15, 17]. При анализе результатов анкетирования отмечено, что предпочтение в отношении диуретиков в обеих группах (свыше 60% респондентов) отдано гидрохлортиазиду (гипотиазиду). Гипотиазид одновременно вошёл в первую десятку лучших гипотензивных средств. Затем в группе А по частоте упоминаний следовал фуросемид, а в группе В — ин-

дапамид и его препараты (индап, арифон). Только в группе А присутствовал спиронолактон (верошпирон), однако его отметило незначительное количество респондентов (см. таблицу 3).

Как следует из таблицы 5, большинство респондентов обеих групп применяли клофелин, что в некоторых случаях вполне оправдано, в частности, при оказании срочной помощи при гипертонических кризах [15, 17]. Однако метилдофа (допегит), которая, согласно мировой практике, является, кроме всего прочего, препаратом выбора при артериальной гипертензии у беременных женщин, упоминалась в анкетах редко [15, 17]. В то же время, традиционно применяемые в странах бывшего СССР препараты, содержащие симпатолитики, используют 1/4 врачей-респондентов группы А и чуть меньше — группы В. Слабые миотропные вазодилататоры (дибазол, папаверин и комбинированный препарат папазол) не применяются за рубежом, т. к. их эффективность не подтверждена в контролируемых исследованиях. Тем не менее, их применяют около 20% врачей группы А и почти 30% врачей группы В, что можно объяснить их широкой известностью ещё со времён СССР [5]. Альфа-адреноблокаторы не пользуются в настоящее время популярностью в мире, равно как и у вра-

Таблица 5 – Некоторые фармакологические данные по лечению диуретиками

Препарат*	Содержание вещества (мг) в одной таблетке	Число таблеток содержащее СТД*	Цена упаковки (US\$)**	Число таблеток в упаковке	Цена одной таблетки (US\$)**	Стоимость курса лечения на месяц (30 дней)
Диуретики						
Арифон	2.5	1	7.6	30	0.2	7.6
Верошпирон	50	1	3.7	30	0.12	3.7
Гипотиазид	25	1	1.5	20	0.1	2.3
Индап	2.5	1	2.1	30	0.1	2.1
Индапамид	2.5	1	2.3	30	0.1	2.3
Индапен	2.5	1	1.6	20	0.1	2.5
Индапрес (Polfa Grodzisk)	2.5	1	1.8	30	0.1	1.8
Фуросемид (Белмедпрепараты)	40	6	0.3	50	0.006	1.1
Фуросемид (Борисовский ЗМП РУП)	40	6	0.3	50	0.0056	1.0
Фуросемид (Боршаговский ХФЗ)	40	6	0.4	50	0.008	1.4
Гидрохлортиазид (Боршаговский ХФЗ)	25	1	0.2	20	0.01	0.3
Гидрохлортиазид (Борисовский ХФЗ)	25	1	0.2	20	0.01	0.3
Гипотензивные средства разных химических групп						
Клофелин (клонидин)	0.15	4	0.2	50	0.003	0.4
Допегит ** (метилдофа)	250	4	5.6	50	0.1	13.4
Адельфан (адельфан-эзидрек)	— ***	1.5	4.5	250	0.02	0.8
Трирезид К	— ***	1.5	3.1	40	0.08	3.5
Норматенс	— ***	1.5	1.3	20	0.07	3.0
Резерпин (раунатин)	2	3	0.08	10	0.008	0.7
Дибазол (бендазол)	4	17	0.03	10	0.003	1.4
Папазол	—***	3	0.05	6	0.008	0.7
Доксазозин (кардура)	4	2	21.5	30	0.7	21.5
Ирбесартан (апровель)	150	1	19.3	14	1.4	41.3
Моксонидин (физиотенс)	0.2	1.5	4.9	14	0.3	13.5

Примечания: * СТД (средняя терапевтическая доза), согласно международным стандартам лечения АГ [15, 20] или [5] (для некоторых «традиционных» ССРХГ); ** в прайс-листе на территории РБ в настоящее время отсутствует. Расчёты сделаны согласно прайс-листам, предлагающим продажу допегита на территории РФ; *** комбинированный препарат.

** указана средняя отпускная цена упаковки [Тематический выпуск для фармацевтов, провизоров и руководителей медицинских учреждений №251]; расчёт сделан согласно курсу Национального банка РБ (1 US\$ = 2150 BY руб.) на 19.10.2007 г.

чей–респондентов [8, 9, 14, 15, 17]. Широкое назначение при артериальной гипертензии седативных средств не является разумной клинической практикой, т. к. они не входят в настоящее время в общепризнанные схемы лечения артериальной гипертензии [14,15,17]. Поэтому их использование, вместо действительно эффективных средств, лишает больного надлежащего антигипертензивного лечения, тем самым способствуя прогрессированию артериальной гипертензии.

На втором этапе мы провели анализ «минимизации затрат» (cost–minimization analysis), включив в исследование весь перечень диуретиков и прочих гипотензивных средств, полученный в ходе первого этапа исследования. Фармакоэкономические показатели гипотензивных средств интенсивно изучаются за рубежом и в РФ [6, 10, 12]. Особое внимание при этом в силу низкой токсичности и высокой эффективности, в т. ч. у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, занимают диуретики [11, 13, 16]. Результаты приведены в таблице 5. Как следует из результатов таблицы 5, все исследуемые вещества, за исключением препаратов ирбесартана, доксазозина, метилдофы и моксонидина, относятся к недорогим средствам. Стоимость лечения ими не превышает 3.7 \$ в месяц. Для диуретиков (исключая сравнительно дорогостоящий арифон) этот показатель достигает рекордного минимума при лечении гидрохлортиазидом (производства Борисовского или Борщаговского ХФЗ). Из комбинированных гипотензивных средств наиболее предпочтителен фармакоэкономически адельфан–эзидрекс. Из «традиционных» гипотензивных средств папазол и раунатин имели одинаковую стоимость терапии ими, а дибазол был относительно дорог (см. таблицу 5).

Выводы

1. Диуретики и прочие (включая «традиционные») гипотензивные средства уступают по популярности бета–адреноблокаторам и ингибиторам АПФ, но сопоставимы с антагонистами кальция.
2. Предпочтение значительной частью врачей фуросемида перед тиазидными диуретиками является недостатком фармакотерапии АГ.
3. Наиболее обоснованной, с точки зрения методики «минимизации затрат», является назначение гидрохлортиазида. Одновременно, это самый дешёвый тиазидный диуретик для лечения АГ.
4. Из «традиционных» гипотензивных средств экономически обоснована терапия АГ адельфаном–эзидрекс и (кризов) клофелином.
5. Препараты апровель (ирбесартан), кардура (доксазозин) и физиотенс (моксонидин) наименее привлекательны с точки зрения фармакоэкономической методики минимизации затрат.

Литература

1. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М. В. Авксентьева [и др.]; — Москва: Ньюдиамед, — 2000. — 80 с.
2. Захаревич, О. А. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств / О. А. Захаревич, М. В. Леонова // Качественная клиническая практика. — 2001. — № 1. — С. 61–64.
3. Леонова, М. В. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии (ПИФАГОР) / М. В. Леонова, Д. Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. — 2002. — №3. — С. 1–9.
4. Мареев, В. Ю. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLHAT / В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков // Сердце. — 2003. — № 1 (7). — С. 44–50.
5. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей: в 2 т./ М. Д. Машковский. — 10–е изд. — М.: Медицина, 1987. — Т. 1 — 624 С.
6. Остроумова, О. Д. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии / О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 6. — С. 1–21.
7. Петров, В.И. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области / В. И. Петров [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 1 (11). — С. 62–65.
8. Шварц, Ю. Г. Амбулаторное лечение артериальной гипертензии. Мнения врачей, назначения и реальное потребление антигипертензивных препаратов / Ю. Г. Шварц, Е. А. Наумова // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 4. — С. 19–21.
9. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. Laurence Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. — 11th Ed. — N. Y.: McGraw–Hill, 2006. — 2021 P.
10. Bulpitt, C. J. Cost–effectiveness of the treatment of hypertension / C.J. Bulpitt, A.E. Fletcher // Clin. Exp. Hypertens. — 1993. —Vol. 15, № 6. — P. 1131–46.
11. Long–term cost–effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension / J.T. Edelson [et al] // JAMA. — 1990, № 19. — P. 407–13.
12. Elliott, W. J. Cost–effectiveness of arterial hypertension / W. J. Elliott // Postgrad. Med. — 1996, № 99. — P. 241–52.
13. Cost–effectiveness of speciality care for patients with advanced heart failure / G. C. Fonarow [et al] // J. Heart Failure. — 1996, Vol. 3, № 1 (Abstr.). — P. 149.
14. Gerd, Herold. Medycyna wewnetrzna. Herold Gerd [et al] — 4th Ed. —Warszawa: Wydawnictwo lekarskie PZWL, 2007. — 1169 S.
15. Green, G.B. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics / G.B.Green [et al] — 31st Ed. — N.Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — 766 P.
16. Hilleman, D. E. Cost–minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild–to–moderate essential diastolic hypertension / D. E. Hilleman [et al] // Clin. Ther. — 1994, Vol. 16, № 1. — P. 88–102.
17. Moser, M. Clinical Management of Hypertension / M. Moser. — 2nd ed. — N. Y.: PCI, 1997. —192 P.
18. Nelson, E. C. Identification of the noncompliant hypertensive patient / E. C. Nelson [et al.] // Prev. Med. — 1980. — P. 504–17.
19. Skaer, T.L Effect of pharmaceutical formulation for anti–hypertensive therapy on health service utilization/ T. L. Scaer [et al.] // Clin. Ther. — 1993, Vol. 15. — P. 715–25.
20. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda: TP, 2006. — P. 86.

Поступила 24.01.08