

УДК:616.12-008.331.1-08:616.225.2

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИКИ «МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ» ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ

В.П. Вдовиченко¹, Т.А. Коршак¹, Г.М. Бронская²,
В.В. Сидорук¹, М.М. Чирко¹

¹ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² – УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Фармакотерапия является одним из наиболее быстрорастущих областей общественного здравоохранения, требующим всё больше и больше материальных ресурсов. В связи с этим является актуальным внедрение фармакоэкономических критериев в повседневную клиническую практику для оптимизации лекарственного лечения. Естественно, что экономический эффект от подобных мероприятий наиболее ощутим при лечении наиболее часто встречающихся болезней, например, артериальной гипертензии (АГ). АГ является наиболее распространённой в мире сердечно-сосудистой патологией, лечение которой необходимо проводить длительное время, а в ряде случаев и пожизненно. По этой причине интерес к фармакоэкономически обоснованному лечению АГ всегда был большим. В данной работе предпринят анализ лечения АГ с точки зрения методики «минимизации затрат» (*cost-minimization analysis*). С этой целью проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт 532 больных, получавших амбулаторное антигипертензивное лечение в 4-х лечебных учреждениях г. Гродно и г. Кобрин, а также анализа 64 анкет врачей 4-х поликлиник г. Гродно и 54 участковых врачей 3-х поликлиник гг. Гомеля и Жлобина. Обнаружено, что наиболее известными и популярными антагонистами кальция являлись препараты амлодипина и нифедипина. Минимальную стоимость лечения (2.5 US\$ в месяц) и, одновременно, хорошую комплаэнтность (1 таблетка в день) предоставляет применение амлодипина производства РБ (Минскинтеркапс РУП/Верофарм). Лишь длительнодействующие препараты нифедипина обеспечивают хорошую комплаэнтность при лечении АГ. Из них оптимальным (наименее затратным, согласно методике «минимизации затрат»), является назначение препарата кордафлекс – ретард.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, поликлиника, фармакоэкономика, методика «минимизации затрат».

Pharmacotherapy is one of the most fast-growing areas of public health services demanding more and more material resources. In this connection, the introduction of pharmacoeconomic criteria in daily clinical practice for optimization of medicinal treatment is necessary. It is natural that economic benefit of similar actions is the most notable in treatment of the most common illnesses, for example, arterial hypertension (AH). AH is the most widespread cardiovascular pathology in the world and its treatment takes much time, and in some cases it is long-life. For this reason the interest to pharmacoeconomically proved treatment of AH has always been high. In the present work the analysis of AH treatment from the point of view of "cost-minimization analysis" technique is undertaken. For this purpose the retrospective reviews of out-patient cards of 532 patients having received out-patient antihypertensive treatment in 4 medical institutions in Grodno and Kobrin, and also the analysis of 64 questionnaires of doctors of 4 polyclinics in Grodno and 54 doctors of 3 polyclinics in Gomel and Zhlobin were carried out. It has been revealed that the most known and popular antagonists of calcium were preparations of amlodipine and nifedipine. The minimum cost of treatment (2.5 US \$ in a month) and, simultaneously a good compliance (1 tablet daily) allow to administer amlodipine manufactured in Belarus (Minskinterkaps RUP/Verofarm). Only long-acting preparations of nifedipine provide a good compliance with treatment of AH. Of these (the least costly according to the method of "cost-minimisation analysis") the optimal preparation is cordaflex-retard.

Key words: arterial hypertension, calcium channel antagonists, polyclinic, pharmacoeconomy, method of "cost-minimization analysis".

Введение

Определение экономической эффективности гипотензивной терапии является одной из важнейших задач современной кардиологии. Это обусловлено высокой частотой осложнений АГ, лечение которых требует значительных материальных затрат. Имеются данные, что исходно более высокий уровень диастолического АД, пожилой и старческий возраст, адекватная приверженность пациентов к гипотензивной терапии, а также использование суточного мониторирования АД для диагностики АГ и контроля проводимого лечения повышает рентабельность лечения [3]. Показатели экономической оценки эффективности различных гипотензивных медикаментов являются не только критериями более рационального использования тех, далеко не беспредельных ресурсов, выделяе-

мых на здравоохранение, но и в каждой конкретной клинической ситуации помогают выбрать тот препарат, который обеспечит больному наиболее приемлемое качество жизни с учетом реальных финансовых возможностей данного пациента [3]. Экономическая рентабельность антигипертензивного лечения зависит от цены конкретных препаратов, их влияния на сопутствующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и частоты побочных эффектов [1, 3]. Одним из основных факторов, обуславливающих рентабельность применения конкретного гипотензивного препарата, является его цена [6, 7, 11]. Хотя определение стоимости гипотензивных медикаментов является достаточно простой задачей, она осложняется тем, что в каждой группе препаратов имеется значительный диапазон цен. Показатели эконо-

мической оценки эффективности различных гипотензивных медикаментов являются не только критериями более рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, но и в каждой конкретной клинической ситуации помогают выбрать тот препарат, который обеспечит больному наиболее приемлемое КЖ с учетом реальных финансовых возможностей [1]. В связи с тем, что участковый врач в силу специфики своей работы лишён возможности проводить углублённый фармакоэкономический анализ антигипертензивного лечения, представляется полезным провести анализ лечения АГ с точки зрения методики «минимизации затрат» (*cost-minimization analysis*). Для данного фармакоэкономического исследования выбрана группа антагонистов кальция, разнообразные препараты которой являются одним из стандартов антигипертензивного лечения [4, 5].

Материалы и методы

На первом этапе ретроспективному анализу подвергнуты амбулаторные карты 532 больных, получавших амбулаторное антигипертензивное лечение в лечебных учреждениях г. Гродно – поликлиники №1 (250 больных); № 2 (150 больных) и № 4 (50 больных), ТМО г. Кобрин Брестской обл. (82 больных). Для удобства обсуждения результатов данные, полученные из материалов амбулаторных карт, разбиты на примерно пятилетние периоды наблюдений. Они образуют четыре группы: 1-я и 2-я – по результатам, полученным в ТМО г. Кобрин; 3-я и 4-я – по результатам, полученным в поликлиниках г. Гродно. Все результаты обработки амбулаторных карт из г. Кобрин были разбиты на две группы: I группа – данные, полученные до конца 1998 г. и II – данные, полученные с начала 1999 г. до середины 2003 г. Третью группу составили результаты лечения 250 больных с АГ I – III степени, обратившиеся в поликлинику №1 1-го ТМО до первого квартала 2003 г. Четвёртую группу – результаты лечения 200 больных с АГ II – III степени, обратившиеся в поликлинику № 2 ТМО №2 и № 4 ТМО №1 до середины 2004 г. Для обработки результатов отобраны только те амбулаторные карты, где диагноз АГ является основным. Исследование ставило целью изучить перечень основных лекарств (включая торговые названия лекарств) и широту их применения в амбулаторных условиях. 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 гг. Гомеля и Жлобина (группа В). На втором этапе предпринят анализ лечения АГ антагонистами кальция с точки зрения методики «минимизации затрат» (*cost-minimization analysis*).

Результаты и обсуждение

На первом этапе, как указывалось выше, задача данной работы состояла в получении перечня антагонистов кальция, реально используемых в амбулаторной практике и (или) считающихся врачами эффективными антигипертензивными лекарствами по результатам анкетирования. Согласно ретроспективному исследованию амбулаторных карт, антагонисты кальция уступают в популярности таким антигипертензивным средствам, как ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы (см.

таблицу 1). В целом, блокаторы кальциевых каналов имели относительно низкий уровень в назначениях врачей. Так, в группах I-IV они занимали, соответственно, четвёртое (предпоследнее), третье, четвёртое (предпоследнее) и пятое (последнее) места. Лидером врачебных предпочтений из антагонистов кальция был и остаётся нифедипин, причём его достаточно высокая популярность прослеживается во всех четырёх группах (см. таблицу 2). В группе IV отмечено даже относительное увеличение назначений этого вещества по сравнению с группами I-III. На стабильном, однако невысоком уровне в группах II-IV сохраняется интерес врачей к прописыванию больным обоим недегидропиридиновым антагонистам кальция (верапамил и дилтиазем). Лишь в самое последнее время (группа IV) из новых дегидропиридиновых производных антагонистов кальция стал назначаться представитель третьего поколения дегидропиридинов – амлодипин.

Анализ результатов анкетирования показывает некоторые наметившиеся в последние годы тенденции к изменению описанной выше ситуации с назначением антагонистов кальция. Так, при оценке результатов анкетирования врачей обеих групп в отношении антагонистов кальция обращает на себя внимание наличие достаточно обширного перечня препаратов амлодипина. Среди них есть как более дорогостоящие (норваск), так и более доступные среднестатистическому пациенту по цене препараты (калчек, амлодин, нормодипин). Осознание преимуществ в лечении АГ длительнодействующих препаратов дегидропиридинов и, соответственно, их широкая известность среди участковых врачей, является практически важным для перехода к общепризнанным в мире стандартам лечения АГ.

Таблица 1 – Предпочтения основных фармакологических групп (в %) при лечении АГ

Классы веществ	Группы больных			
	I	II	III	IV
Диуретики	11	27.5	29.6	70.6
Бета-адреноблокаторы	70.3	81.9	36.8	72.7
Антагонисты кальция	14.8	40.1	28.6	39
Ингибиторы АПФ	41.3	75	60.4	89
Прочие («традиционные» средства)*	48.1	30.6	3.6	44

Примечание: * традиционные средства – клонидин, адельфан, трирезид К, папазол, дибазол.

Таблица 2 – Структура назначений (в %) внутри основных классов антигипертензивных веществ

Вещества	Группы больных			
	I	II	III	IV
ДИУРЕТИКИ				
Фуросемид	7.4	19.4	21.4	33.2
Гидрохлортиазид	3.6	18.1	7.5	25.4
Индапамид	-	-	0.7	0.9
Спиронолактон	-	-	-	11.1
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ				
Пропранолол	51.8	48.6	6.8	13
Атенолол	18.5	33.3	29.6	43
Метопролол	-	-	0.5	16.7
АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ*				
Нифедипин	14.8	28.9	19.8	36.2
Амлодипин	-	-	-	0.9
Верапамил	-	8.3	4.0	11.3
Дилтиазем	-	2.7	4.8	9.5
ИНГИБИТОРЫ АПФ				
Каптоприл	7.4	7.7	9.3	34.4
Эналаприл	33.9	67.3	51.1	55.6

Примечание: * данные по структуре антагонистов кальция группы IV даны по материалам, полученным в поликлинике № 2.

Препаратами-лидерами являются пролонгированные формы нифедипина – кордафлекс-ретард (обе группы), коринфар-ретард (группа В) и препараты амлодипина (группа В), причём, в группе В доминируют пролонгированные препараты дигидропиридинов (см. таблицу 4). Этот позитивный факт указывает на тенденцию постепенного вытеснения из схем лечения артериальной гипертензии короткодействующих препаратов нифедипина. Тем не менее, присутствие короткодействующих препаратов нифедипина остаётся значительным в обеих группах анкетированных (см. таблицы 3 и 4). Примечательно, что, если в группе А анкетизируемые респонденты всегда указывали конкретное торговое название нифедипина, то в группе В 8.9% врачей не детализировали свой ответ (см. таблицу 3).

На втором этапе мы провели анализ «минимизации затрат», включив в исследование весь перечень блокаторов кальциевых каналов, полученный в ходе первого этапа исследования. Результаты приведены в табл. 5.

Как следует из таблицы 5, все блокаторы кальциевых каналов возможно условно подразделить по стоимости на три группы: низшая ценовая категория, стоимость лечения которыми в месяц составляет менее 5 US\$ (НЦК); средняя ценовая категория – 5-10 US\$ (СЦК); высшая ценовая категория – более 10 US\$ (ВЦК). В НЦК вошли дилтиазем, все препараты нифедипина (кордафен, кордафлекс-ретард, кордипин-ретард, коринфар, коринфар-ретард, нифедипин, фенигидин), большая часть препаратов амлодипина (амлодипин, амлодин, калчек, стамло) и верапамил-Мик (65%). К СЦК относятся изоптин, два препарата амлодипина (кардилопин, нормодипин) и финоптин (20%). К ВЦК (15%) относится по одному представителю дилтиазема, амлодипина и верапамила (алтиазем РР, норваск и верапамил, соответственно). Это позволяет подбирать блокаторы кальциевых каналов, исходя из финансовых возможностей пациента. Методика «минимизации затрат» позволяет обнаруживать препараты, которые при небольшой стоимости одной упаковки (и ценовой привлекательности, связанной с этим), обладают высокой ценой курсового лечения. Так, верапамил (Белмедпрепараты) при цене упаковки 1.8 US\$ имел девятикратную большую стоимость (16.4 US\$) при назначении его в средней терапевтической дозе в течение месяца. Тем не менее, за исключением вышеуказанного вещества, ценовыми преимуществами среди каждого вида антагонистов кальция обладали препараты, произведенные в РБ. Так, из препаратов амлодипина наиболее предпочтительным по

Таблица 3 – Структура врачебных предпочтений среди бета-блокаторов, диуретиков и антагонистов кальция в группах А и В*

β-адреноблокаторы		Диуретики		Антагонисты кальция	
Под международным названием	Конкретное торговое название	Под международным названием	Конкретное торговое название	Под международным названием	Конкретное торговое название
12.5% (55.4%)	87.5% (44.6%)	23.4% (26.2%)	76.6% (73.8%)	10% (38.5%)	90% (61.5%)
	Атенолол 33.3% (17.6%)		Гипотиазид 60% (65.6%)		Амлодипин 61% (14.2%)
	Метопролол 25% (32.4%)		Фуросемид 10% (11.5%)		Кордафлекс-ретард 12.9% (11.8%)
	Небилет 15.3% (12.2%)		Индапамид (-11.4%)		Коринфар-ретард – (11.8%)
	Эгилек 12.8% (17.6%)		Индап 3.3% (3.3%)		Калчек 9.7% (1.8%)
	Сердол 10.2% (13.5)		Арифон - (4.9%)		Фенигидин 3.2% (1.8%)
	Бисопролол - (4.1%)		Верошпирон 3.3% (-)		Коринфар 3.2% (-)
	Локрен 1.7% (-)				Нифедипин – (8.9%)
	Конкор 1.7% (-)				Кордафен – (2.9%)
	Пропранолол - (2.7%)				Кордипин – (0.6%)
	Анаприлин - (1.3%)				Норваск 4.2% (8.8%)
	Карведилол - (1.3%)				Нормодипин, амлодин, кардилопин, стамло – (по 1.2% каждый)
					Верапамил – (8.8%)
					Верапамил Мик – (5.3%)
					Изоптин, финоптин – (по 0.6% каждый)
					Дилтиазем – (6.5%)
					Алтиазем РР- (11.2%)

Примечание: * в скобках указаны показатели группы В.

Таблица 4 – Предпочтения врачей среди препаратов дигидропиридина (ДГП)*

Препарат	% врачей групп А и (в скобках) В, предпочитающих данный препарат при лечении АГ
Препараты нифедипина (ДГП I поколения)	
1. Кордафлекс-ретард	33.9 (37.1)
2. Коринфар – ретард	11.7 (37.1)
3. Нифедипин	4.5 (27.8)
4. Фенигидин	2.7 (5.5)
5. Фенамон	2.7 (-)
6. Кордафен	1.7 (9.3)
Препараты амлодипина (ДГП III поколения)	
1. Амлодипин	- (44.4)
2. Калчек	19.2 (5.5)
3. Норваск	8.3 (27.8)
4. Нормодипин	1.7 (3.7)
5. Амлодин	4.5 (3.7)
6. Кардилопин	- (3.7)
7. Стамло	- (3.7)

Примечание: * 9.1% анкетизируемых врачей группы А не высказала предпочтения какому-либо препарату дигидропиридинов. В группе В 35.2% респондентов не назначали препараты нифедипина, а 18.5% респондентов не назначали препараты амлодипина.

цене являлся амлодипин производства РБ (Минскинтеркапс РУП/Верофарм), фенигидин (Белмедпрепараты), дилтиазем (Фармлэнд ООО) и верапамил Мик (Минскинтеркапс РУП). Следует принять во внимание, однако, что низкая стоимость препарата не всегда сопровождается хорошей комплаентностью пациентов. Приверженность к предписанному доктором лечению (комплаентность) при лечении АГ повышает максимальная простота дозирования (т. е. приём одной таблетки один раз в день). Это является одним из основных факторов, влияющих на экономическую эффективность гипотензивной терапии [8]. В ряде исследований показано, что низкая комплаентность приводит к

Таблица 5 – Анализ «минимизации затрат» для оптимизации амбулаторного лечения артериальной гипертензии антагонистами кальция

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)
1. Алтиазем РР	180	1	7.2	20	0.4	10.7
2. Амлодин	5	1	3.1	28	0.1	3.3
3. Амлодипин	5	1	2.5	30	0.08	2.5
4. Верапамил	80	3	1.8	10	0.2	16.4
5. Верапамил-Мик	40	6	1.1	50	0.02	3.8
6. Дилтиазем	60	3	1.3	30	0.04	4.0
7. Изоптин	40	6	5.0	100	0.05	9.1
8. Калчек	5	1	3.7	30	0.12	3.7
9. Кардилопин	5	1	7.7	30	0.3	7.7
10. Кордафен	10	6	1.0	50	0.02	3.6
11. Кордафлекс-ретард	20	2	2.5	60	0.04	2.5
12. Кордипин-ретард	20	2	1.9	30	0.06	3.7
13. Коринфар	10	6	2.2	100	0.02	3.9
14. Коринфар-ретард	20	2	1.9	30	0.06	3.6
15. Нифедипин	10	6	0.7	50	0.01	2.4
16. Норваск	5	1	14.5	30	0.5	14.5
17. Нормодипин	5	1	9.3	30	0.3	9.3
18. Стамло	5	1	2.7	20	0.13	4.0
19. Фенигидин	10	6	0.3	50	0.01	1.2
20. Финоптин	80	3	2.5	30	0.08	7.5

Примечания: * СТД (средняя терапевтическая доза), согласно международным стандартам лечения АГ [5, 10, 13, 16]; ** 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.

увеличению частоты госпитализаций, их длительности, и, следовательно, увеличению расходов [12, 14]. Так, от 16 до 50% больных с вновь установленным диагнозом АГ в течение года прекращают прием гипотензивных препаратов, а среди тех, кто продолжает терапию, значительная часть нередко пропускает прием очередной дозы медикамента [9, 15]. С этой точки зрения из белорусских препаратов только амлодипин соответствует этому стандарту (т. е. 1 таблетка 1 раз в день). Остальные препараты не соответствуют этому критерию, поскольку они представлены в виде лекарственных форм с низким содержанием действующего вещества (сравните дневные дозы: 3 таблетки дилтиазема против одной алтиазема РР, 6 таблеток верапамил-Мик против трёх финоптина, 6 таблеток нифедипина против одной кордафлекс-ретард). Среди ретардных (т. е. длительного действия) форм нифедипина нет ни одного ретардного препарата. Это также препятствует хорошей комплаентности при лечении отечественными препаратами нифедипина. Согласно данным таблицы 5, недигидропиридиновые антагонисты кальция проигрывают препаратам амлодипина и нифедипина или по цене, или (и) по критерию комплаентности. Очевидно также, что клиническая эффективность различных представителей блокаторов кальциевых каналов из одной ценовой категории может отличаться в худшую или лучшую сторону в силу особенностей производства данной лекарственной формы. Поэтому при решении вопроса закупок лекарств для стационаров и необходимости выбора между препаратами, близким по критерию «минимизации затрат», представляется необходимым провести также и другие фармакоэкономические исследования, например, относительно несложное фармакоэкономическое исследование «затраты/эффективность» [2].

Выводы

1. При амбулаторном лечении АГ методика «минимизации затрат» (*cost-minimization*

analysis) позволяет реально индивидуализировать амбулаторную терапию блокаторами кальциевых каналов с точки зрения фармакоэкономики, т. е. назначить препарат, соответствующий финансовым возможностям каждого конкретного пациента.

2. Минимальная стоимость лечения (2.5 US\$ в месяц) и, одновременно, хорошую комплаентность (1 таблетка в день) предоставляет применение амлодипина производства РБ (Минскинтеркапс РУП/Верофарм).

3. Лишь длительнодействующие препараты нифедипина обеспечивают хорошую комплаентность при лечении АГ. Из них оптимальным (наименее затратным, согласно методике «минимизации затрат») является назначение препарата кордафлекс – ретард.

Литература

1. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М. В. Авксентьева [и др.]; - Москва: Ньюдиамед, - 2000. - 80 с.
2. Некоторые фармакоэкономические показатели берлиприла при лечении артериальной гипертензии / В. П. Вдовиченко [и др.] // Медицинская панорама. - 2004. - № 4. - С. 51-53.
3. Остроумова, О. Д. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии / О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 6. - С. 1-21.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension / J.T. Edelson [et al] // JAMA. - 1990, № 19. - P. 407-13.
8. Elliott, W. J. Cost-effectiveness of arterial hypertension / W. J. Elliott // Postgrad. Med. - 1996, № 99. - P. 241-52.
9. 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.
10. Green, G.B. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics / G.B.Green [et al] - 31st Ed. - N.Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. - 766 P.
11. 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.
12. Meredith, P.A. Therapeutic implication of drug «holidays» / P. A. Meredith // Eur. Heart J. - 1996, Vol. 17 (Suppl. A) - P. 21-4.
13. Moser, M. Clinical Management of Hypertension / M. Moser. - 2nd ed. - N. Y.: PCI, 1997. - 192 P.
14. Nelson, E. C. Identification of the noncompliant hypertensive patient / E. C. Nelson [et al.] // Prev. Med. - 1980. - P. 504-17.
15. Skaer, T.L. Effect of pharmaceutical formulation for antihypertensive therapy on health service utilization / T. L. Scaer [et al.] // Clin. Ther. - 1993, Vol. 15. - P. 715-25.
16. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda: TP, 2006. - P. 86.

Поступила 26.11.07