

Лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією і високим серцево-судинним ризиком в умовах поліклінічної практики

Результати II етапу українського популяційного дослідження

Протягом останніх десятиліть в Україні прогресивно зростає захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) [1]. Надзвичайно висока поширеність АГ серед дорослого населення (близько 40%) зумовлює високу частоту виникнення різних серцево-судинних ускладнень (ССУ), у тому числі фатальних [1, 2].

Основна мета лікування пацієнтів із АГ полягає в максимальному зниженні ризику розвитку ССУ і смерті від них. З цього приводу на велику увагу заслуговує застосування нейрогуморальних блокувальних засобів (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокувальних рецепторів ангіотензину II – БРА), які розглядаються не лише як високоефективні антигіпертензивні засоби, а і як засоби ефективної органопroteкції [1, 3].

Окремою проблемою антигіпертензивної терапії слід вважати досить низьке призначення в Україні БРА або сартанів. Натомість у світовій практиці БРА за обсягами продажу і частотою призначення посідають одне з провідних місць серед усіх антигіпертензивних засобів [4]. Крім того, на сьогодні накопичена велика доказова база, яка переконує, що БРА за антигіпертензивним ефектом, позитивним впливом на органи-мішені та можливістю попередження різних ССУ не поступаються, а в деяких випадках навіть перевершують інші класи антигіпертензивних препаратів [5, 6]. Останнє забезпечує перспективу для більш широкого використання цих препаратів у сучасній кардіологічній практиці, в тому числі й в Україні.

У статті представлені результати II етапу популяційного дослідження антигіпертензивної ефективності валсартану (Вазар, Actavis) у клінічній амбулаторній практиці України. (Результати I етапу дослідження наведені в «Медичній газеті «Здоров'я України», № 13-14/2011 [7].)

Метою дослідження була оцінка антигіпертензивної ефективності й фармакологічної безпеки БРА валсартану (Вазар, Actavis) та фіксованих комбінацій валсартану з діуретиком гідрохлортиазидом (Вазар Н, Actavis) у хворих з АГ упродовж 12 тиж лікування.

Матеріали і методи

У дослідження включили 4971 амбулаторного пацієнта з гіпертонічною хворобою (ГХ) II і III стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1]. Серед учасників чоловіки становили 38,6% (n=1918), жінки – 61,4% (n=3053), співвідношення чоловіків до жінок – 1:1,5. Вік обстежених хворих коливався від 32 до 89 років, у середньому – 60,8±0,2 року (медіана віку – 60, міжквартильний розмах – 53 і 69). Дослідження проводили з січня по липень 2011 року у 18 обласних центрах України (м. Львові, Рівному, Ужгороді, Житомирі, Вінниці, Києві, Черкасах, Чернігові, Сумах, Полтаві, Харкові, Дніпропетровську, Запоріжжі, Донецьку, Луганську, Херсоні, Миколаєві, Одесі) та АР Крим. Термін спостереження за хворими становив 12 тиж із моменту включення їх у дослідження.

Основними критеріями включення хворих у дослідження (як і на I етапі дослідження) слугували: ГХ II та III стадії; відсутність попередньої ефективної антигіпертензивної терапії і протипоказань до застосування БРА. Як критерії виключення розглядали: ГХ I стадії та симптоматичні АГ; термін <6 міс після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ІМ) і мозкового інсульту; наявність хронічної серцевої недостатності (ХСН) IIб-III стадії за класифікацією Стражеска-Василенка та IV ФК за NYHA і рекомендаціями Робочої групи Української асоціації кардіологів (2006); порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора (часта екстрасистолія; пароксизмальні тахікардії/тахіаритмії з частими рецидивами, синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади II-III ступеня); тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту; захворювання щитоподібної залози та злоякісні новоутворення; зловживання алкоголем і тяжкі нейропсихічні розлади; наявність абсолютних протипоказань до застосування БРА; наявність попередньої ефективної антигіпертензивної терапії. Клінічна характеристика включених у дослідження пацієнтів наведена в таблиці 1.

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=4971)
ГХ II стадії	4105 (82,6%)
ГХ III стадії	866 (17,4%)
Перенесений ІМ	734 (14,8%)
Перенесений інсульт	157 (3,2%)
Тривалість ГХ (років)	11,3±0,11
Тривалість ГХ <5 років	725 (14,6%)
Тривалість ГХ 5-10 років	2141 (43,1%)
Тривалість ГХ >10 років	2105 (42,3%)
АГ I ступеня	582 (11,7%)
АГ II ступеня	3606 (72,5%)
АГ III ступеня	783 (15,8%)
ХСН 0	982 (19,8%)
ХСН I стадії	2987 (60,1%)
ХСН IIa стадії	1002 (20,1%)
Основні чинники ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	1252 (25,2%)
Пульсовий АТ >60 мм рт. ст.	2410 (48,5%)
Тютюнопаління	1348 (27,1%)
Дисліпідемія (ЗХС >5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л, або ТГ >1,7 ммоль/л)	2857 (57,4%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	437 (8,8%)
Цукровий діабет	1064 (21,4%)
Окружність талії в чоловіків >94 см і в жінок >80 см	2209 (44,4%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	3005 (60,4%)
Сумарний ризик ССУ (ESC, 2007)	
Середній	876 (17,6%)
Високий	2019 (40,6%)
Дуже високий	2076 (41,8%)

Примітки: ЗХС – загальний холестерин; ХЛ ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – тригліцериди.

Наведені в таблиці 1 дані свідчать, що обстежені на II етапі хворі за клінічними характеристиками повністю відповідали пацієнтам, які брали участь у I етапі дослідження [7]. Так, переважно більшість (82,6%) обстежених становили пацієнти з неускладненою ГХ. 14,8% хворих у минулому перенесли ІМ і 3,2% – інсульт; серед них 25 (0,6%) пацієнтів перенесли як інсульт, так і ІМ.

Тривалість гіпертензивного анамнезу обстежених хворих коливалась від 3 до 39 років, у середньому – 11,3±0,1 року. Серед залучених до дослідження пацієнтів домінували хворі (72,5%) з помірною АГ (АГ II ст.), рівень систолічного/діастолічного тиску (САТ/ДАТ) у яких не перевищував 180/110 мм рт. ст. У більшості хворих (60,1%) визначались клінічні ознаки ХСН I стадії за класифікацією Стражеска-Василенка, клінічні ознаки ХСН IIa стадії спостерігали лише у 20,1% випадків.

Із основних чинників ризику (ESC, 2007) практично в половині обстежених хворих визначали пульсовий АТ >60 мм рт. ст., дисліпідемію, абдомінальне ожиріння та обтяжену серцево-судинну спадковість. Крім того, у переважній більшості учасників (82,4%) спостерігали високий і дуже високий сумарний серцево-судинний ризик. Натомість слід зауважити, що особливості клінічних характеристик включених у дослідження хворих пов'язана насамперед із характером дизайну, відповідно до якого проводився набір лише пацієнтів поліклінічної ланки.

Результати аналізу антигіпертензивної терапії, яку отримували хворі до включення їх у дослідження, наведені в таблиці 2. Привертав увагу той факт, що 1230 (24,7%) хворих взагалі не отримували будь-якої антигіпертензивної терапії, причому більшість із них (n=721, 14,5%) жодного разу не зверталася за медичною допомогою внаслідок відсутності симптомів підвищення АТ і, відповідно, не мала інформації про необхідність постійного антигіпертензивного лікування; 232 (4,7%) хворих мали певні суб'єктивні симптоми і планували

Антигіпертензивна терапія	Кількість хворих, n (%)
Не отримували антигіпертензивного лікування	1230 (24,7%)
Антигіпертензивні препарати отримували епізодично – лише в разі симптомного підвищення АТ	2541 (51,1%)
Приймали постійну антигіпертензивну терапію:	1200 (24,2%)
ІАПФ	247 (5,0%)
β-адреноблокатори	78 (1,6%)
діуретики	57 (1,1%)
антагоністи кальцію	69 (1,4%)
ІАПФ + діуретики	487 (9,8%)
ІАПФ + антагоністи кальцію	184 (3,7%)
ІАПФ + антагоністи кальцію + діуретики	78 (1,6%)

візит до лікаря в найближчий час, 277 (5,5%) пацієнтів ігнорували рекомендації лікарів із різних міркувань і причин.

Більш ніж половина хворих (n=2541, 51,1%) застосовували антигіпертензивні засоби лише за необхідності – в разі виникнення симптомів підвищення АТ. У переважній більшості учасників симптомами підвищення АТ були головний біль, запаморочення, шум у голові й вухах, біль і дискомфорт у ділянці серця, нудота, задишка. У свою чергу 1200 (24,2%) пацієнтів до включення їх у дослідження отримували постійну антигіпертензивну терапію, яка виявилася малоєфективною в зниженні та контролі АТ протягом доби. До того ж як постійну антигіпертензивну терапію в більшості випадків хворі застосовували різні ІАПФ, їх фіксовані комбінації з гідрохлортиазидом та індапамідом, а також комбінації ІАПФ з антагоністами кальцію.

З метою контролю рівня АТ (як і на I етапі дослідження) усім пацієнтам на початку дослідження та протягом усього періоду спостереження вимірювали офісний АТ і проводили амбулаторне моніторування АТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH) [8]. Показники домашнього моніторування АТ були представлені як медіани, розраховані з 4 вимірювань (о 8, 12, 18 і 22 годині) протягом 2 днів до запланованого візиту (під час вихідного дослідження визначення АТ здійснювали на безмедикаментозному фоні). Вимірювання АТ проводили за рекомендаціями [9].

Дизайн дослідження

Усім хворим на початку дослідження було відмінено попередню антигіпертензивну терапію і призначено валсартан (Вазар, Actavis) у дозах 80-160 мг/добу. Початкову дозу препарату підбирали індивідуально з урахуванням передусім вихідного рівня АТ. Оцінку ефективності стартової дози препарату проводили не раніше ніж через 6 днів лікування. У разі неконтрольованого перебігу АГ на момент вибору антигіпертензивного лікування хворим пропонували прийом антигіпертензивних засобів за необхідності (у разі підвищення рівня АТ), які, як правило, застосовуються для екстреного зниження АТ (каптоприл, ніфедипін тощо). У хворих, які перенесли ІМ, стартове призначення валсартану здійснювали на тлі призначення β-адреноблокаторів. У пацієнтів із ХСН призначення β-адреноблокаторів проводили після досягнення цільової дози валсартану (160 мг/добу).

У разі недостатньої антигіпертензивної ефективності валсартану в дозі 160 мг/добу хворих переводили на комбінацію валсартану з гідрохлортиазидом 160/12,5 та 160/25 мг/добу (Вазар Н, Actavis) або збільшували дозу сартану до 320 мг/добу. За неефективності переходили до фіксованих комбінацій 320/12,5 або 320/25 мг/добу. Антигіпертензивну терапію вважали ефективною в разі досягнення цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) протягом доби, відсутності побічних ефектів препаратів і погіршення суб'єктивного статусу пацієнтів [9].

У випадку відсутності достатньої антигіпертензивної ефективності валсартану (у хворих із перенесеним ІМ і ХСН її оцінювали для комбінації валсартан + β-адреноблокатори) до лікування додавали S(-)-амлодипін

(Азомекс, Actavis) у дозі 2,5-5 мг/добу. У разі недостатньої антигіпертензивної ефективності цієї комбінації АГ розглядали як резистентну і хворого виключали з дослідження.

Крім антигіпертензивних засобів, усім пацієнтам призначали симвастатин або аторвастатин. Ефективну дозу препаратів підбирали за рівнем ХС ЛПНЩ (цільовий рівень <2,5 ммоль/л) і тригліцеридів (<1,7 ммоль/л).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica 6.0 згідно з рекомендаціями [10]. Показники, що відображали частоту ознаки у виборці, були представлені у відсотках, кількісні показники – як середнє значення \pm математична похибка середнього і медіана (міжквартильний розмах). Порівняння величин показників до та після лікування проводили за непараметричним критерієм Вілкоксона.

Результати та обговорення

Результати дослідження свідчили, що призначена (відповідно до запланованого дизайну) антигіпертензивна терапія протягом 12 тиж спостереження виявилася ефективною у 4644 (93,4%) випадках. У всіх цих пацієнтів були досягнуті цільовий рівень АТ (<140/90 мм рт. ст. протягом доби) та поліпшення суб'єктивного статусу. З аналізу виключили 327 (6,6%) хворих: 198 (4,0%) пацієнтів – у зв'язку з неефективністю призначеної терапії та 129 (2,6%) осіб – з приводу розвитку різних побічних реакцій на застосування антигіпертензивних препаратів, що зумовлювало необхідність призначення інших антигіпертензивних засобів, не передбачених дизайном дослідження.

Аналіз характеру антигіпертензивної терапії (рис. 1) демонстрував, що у 2346 (47,2%) хворих позитивний антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі монотерапії валсартаном (Вазар, Actavis) у дозі 80-320 мг/добу: зокрема, в дозі 80 мг/добу – у 217 (4,4%) учасників, 160 мг/добу – у 1721 (34,6%) і 320 мг/добу – у 408 (8,2%) пацієнтів.

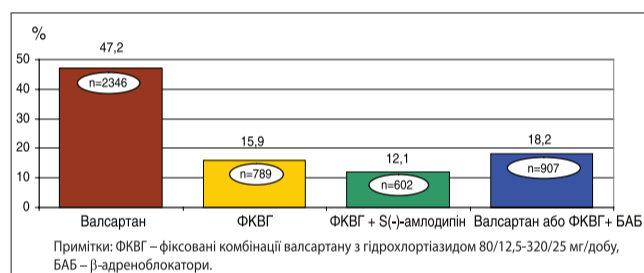


Рис. 1. Характер антигіпертензивної терапії

У 789 (15,9%) пацієнтів для досягнення цільового рівня АТ виникла необхідність у застосуванні фіксованих комбінацій валсартану з гідрохлортіазидом у дозах 80/12,5-320/25 мг/добу, у 602 (12,1%) – комбінації валсартан + гідрохлортіазид + S(-)-амлодипін і в 907 (18,2%) – комбінації валсартан + β -адреноблокатор або валсартан + гідрохлортіазид + β -адреноблокатор. Привертає до себе увагу те, що останні комбінації використовували хворі, яким, за сучасними рекомендаціями, як базових препаратів необхідно було призначення β -адреноблокаторів (хворі з перенесеним ІМ і ХСН Іа стадії). Період досягнення цільового рівня АТ коливався від 1 до 4 тиж і в середньому становив $3,1 \pm 0,05$ тиж.

Певний практичний інтерес викликав характер змін рівня офісного й амбулаторного АТ на тлі проведеного лікування. Динаміка цих показників наведена на рисунках 2-3. Слід зауважити, що для більш інформативної оцінки впливу валсартану на рівень АТ нами проаналізовані лише випадки з ефективним застосуванням монотерапії валсартаном та його фіксованих комбінацій з гідрохлортіазидом (n=3135).

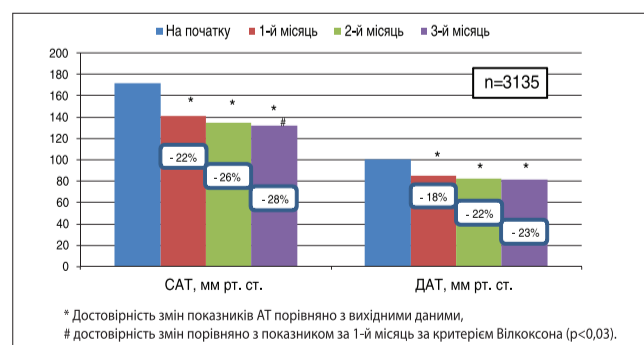


Рис. 2. Динаміка рівнів офісного САТ і ДАТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованими комбінаціями з гідрохлортіазидом

Наведені на рисунку 2 дані свідчать, що рівень САТ знизився на 4-му тижні на 22%, на 8-му – на 26% і на 12-му – на 28% порівняно з вихідним ($p < 0,03$); рівень ДАТ знизився на 18, 22 і 23% відповідно ($p < 0,03$).

З одного боку, привертає увагу більш переконливий вплив валсартану та його фіксованих комбінацій саме на рівень САТ, з другого – більш суттєве ($p < 0,03$) зниження САТ на 12-му тижні порівняно з 4-м тижнем лікування. Останнє підтверджувало думку про можливість потенціювання антигіпертензивної дії препарату в разі тривалого застосування саме щодо САТ [7].

Підтвердили цю думку результати аналізу динаміки рівня амбулаторного АТ (рис. 3), які демонстрували ще переконливіший вплив валсартану та його фіксованих комбінацій на рівень САТ – зниження на 25% на 4-му, на 28% на 8-му і на 32% на 12-му тижні спостереження і суттєве зниження АТ на 12-му тижні порівняно з 4-м тижнем лікування ($p < 0,02$). Слід відзначити, що саме рівень амбулаторного АТ (вимірювання АТ у звичайних для хворого умовах) є найінформативнішим критерієм ефективності призначеної антигіпертензивної терапії.

Отримані на II етапі дослідження результати впливу валсартану та його фіксованих комбінацій на рівень офісного й амбулаторного АТ порівняли з відповідними даними, отриманими на I етапі [7]. Безумовно, незначна різниця даних за умови однакового дизайну дослідження може пояснюватися суттєвою різницею в кількості хворих (1190 пацієнтів на I етапі та 4971 – на II).

У попередньому дослідженні ми продемонстрували, що у 20,4% хворих, які отримували високі дози (320 мг/добу) валсартану як у монотерапії, так і в поєднанні фіксованих комбінацій, протягом 8-11 тиж виникала необхідність у їх зменшенні (до 160 мг/добу) у зв'язку з розвитком стійкої артеріальної гіпотензії та погіршенням суб'єктивного статусу. Останній ефект розцінювався нами як феномен потенціювання антигіпертензивної дії валсартану в разі тривалого застосування, що можна пояснити особливістю фармакологічної дії препарату. Натомість саме цими ефектами і пояснюється класовоспецифічна особливість сартанів – відсутність феномену «відходження від клінічного ефекту», що принципово відрізняє їх від інших класів антигіпертензивних засобів [11, 12].

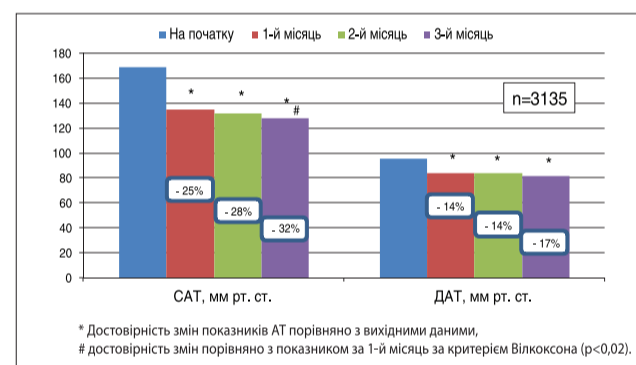


Рис. 3. Динаміка рівнів амбулаторного САТ і ДАТ на фоні лікування валсартаном і його фіксованими комбінаціями з гідрохлортіазидом

Результати II етапу дослідження підтвердили цю тезу. Так, у ході спостереження протягом 6-11 тиж (у середньому $8,5 \pm 0,8$ тиж) феномен потенціювання антигіпертензивного ефекту був зареєстрований у 22,3% пацієнтів, які отримували високі дози (320 мг/добу) валсартану як у монотерапії, так і в фіксованих комбінаціях. У 66,2% цих випадків доза 320 мг/добу була замінена на 160 мг/добу, у 33,8% випадків, крім того, був відмінений гідрохлортіазид (хворі були переведені з фіксованої комбінації на монотерапію валсартаном). Слід зазначити, що аналогічний ефект був зареєстрований у 8,5% пацієнтів, які отримували валсартан у дозі 160 мг/добу. Привертає увагу, що в цих хворих ефект потенціювання визначався в більш пізній термін і спостерігався протягом 9-12-го тижня лікування (в середньому на $10,7 \pm 1,3$ тиж). Усі ці пацієнти були переведені на дозу 80 мг/добу; крім того, фіксовану комбінацію валсартану з гідрохлортіазидом замінили на монотерапію валсартаном. Не виключено, що частка цих хворих буде зростати у разі тривалішого терміну спостереження.

Принциповим питанням, яке неможливо обійти увагою під час вивчення клінічної ефективності препаратів, є профіль їх безпеки, що визначає не лише ефективність призначеної терапії, а й прихильність пацієнтів до антигіпертензивного лікування. Результати проведеного дослідження свідчили про достатньо високий профіль фармакологічної безпеки валсартану. Слід сказати, що ми не розглядали артеріальну гіпотензію як побічний ефект валсартану, оскільки остання, як наголошувалося вище, спостерігалася лише під час тривалого застосування препарату в переважній більшості випадків у великих дозах і була розцінена нами як результат потенціювання його антигіпертензивної дії. У зв'язку з цим таких пацієнтів не включали до статистичного аналізу побічних ефектів валсартану.

Побічні ефекти препарату були зареєстровані у 2,9% пацієнтів (у 146 із 4971). Зафіксована на II етапі дослідження частота побічних ефектів була дещо нижчою, однак суттєво не відрізнялась від зареєстрованої раніше (2,9 проти 4,1%; $p = 0,11$) [7]. Характер побічних ефектів також суттєво не відрізнявся від такого на I етапі дослідження.

Зменшення дози валсартану вдвічі сприяло усуненню побічних реакцій у 23,3% (34 із 146) випадків (у всіх цих хворих застосовували валсартан у дозі 320 мг/добу).

Таким чином, результати проведеного нами дослідження свідчать, що частота побічних ефектів валсартану суттєво не перевищувала таку під час застосування плацебо. Цей факт підтверджують дані більшості проспективних досліджень, які демонструють достатньо високий профіль фармакологічної безпеки сартанів [3-5, 11]. Останнє принципово відрізняє ці препарати від інших класів антигіпертензивних засобів. Водночас привертає до себе увагу те, що розвиток різних побічних ефектів валсартану (особливо диспепсичних розладів) є дозозалежним і спостерігається насамперед під час застосування високих доз препарату.

Підсумовуючи вищевикладене, зазначимо, що результати клінічного застосування валсартану (Вазар, Actavis) і його фіксованих комбінацій з гідрохлортіазидом (Вазар Н, Actavis) в амбулаторній практиці України продемонстрували достатньо високу антигіпертензивну ефективність і сприятливий профіль фармакологічної безпеки. Саме це, на наш погляд, і має сприяти формуванню високої прихильності пацієнтів до лікування. З приводу цього хотілося б звернути увагу лікарів на необхідність перегляду концептуальної думки про БРА як про препарати альтернативного ряду для лікування пацієнтів із АГ і високим серцево-судинним ризиком.

Висновки

- У хворих на ГХ і високим серцево-судинним ризиком застосування БРА валсартану (Вазар, Actavis) та його фіксованих комбінацій із гідрохлортіазидом (Вазар Н, Actavis) сприяло досягненню цільового рівня АТ починаючи з 1-го тижня лікування (63,1% пацієнтів – на 3-му тижні) з подальшим збільшенням кількості пацієнтів із цільовим рівнем АТ до 93,4% наприкінці дослідження.
- Застосування валсартану та його фіксованих комбінацій упродовж 12 тиж забезпечувало виражений вплив на рівень САТ як під час офісного, так і в разі амбулаторного вимірювання (на 28 і 32% відповідно).
- У 22,3% хворих у середньому на 8-му тижні лікування реєструвався феномен потенціювання антигіпертензивного ефекту валсартану, який характеризувався розвитком артеріальної гіпотензії і спостерігався переважно в разі використання високих (320 мг/добу) доз препарату.
- Побічні ефекти валсартану реєструвалися лише в 2,9% хворих. Розвиток диспепсичних розладів у більшості випадків був дозозалежним і зворотним у разі зменшення дози препарату.

Література

- Настанова з артеріальної гіпертензії / за ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сиренка. – К.: МОРИОН, 2010. – 492 с.
- Чазова І.Е., Ратова Л.Г. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии // Сердце. – 2008. – № 7 (3). – С. 136-138.
- Березин А.Е. Кардиопротекторная эффективность как компонент хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 314. – С. 33-39.
- Адонина Е.В., Верткин А.Л., Галкин И.В., Звягинцева Е.И., Стахнев Е.Ю. Место блокаторов рецепторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1 (9). – С. 53-63.
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Место антагонистов рецепторов к ангиотензину II в современных рекомендациях // Сердце. – 2008. – № 7 (5). – С. 270-274.
- Савустьяненко А.В. «Железные мускулы и стальные нервы» валсартана: влияние на заболеваемость и смертность у больных с неконтролируемой гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 6 (8). – С. 43-47.
- Иванов В.П. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в условиях поликлинической практики Украины // Здоров'я України. – 2011. – № 13-14. – С. 23-25.
- Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1505-1526.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // European Heart Journ. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Примененные пакеты прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers on the risk of myocardial infarction stroke and death: a meta-analysis // J Hypertens. – 2008. – № 26. – P. 1282-1289.
- Kunz R., Friedrich C., Wolbers M. et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease // Ann Int Med. – 2008. – № 148. P. 30-48.