

Результаты мета-анализа, сравнивающего переносимость лерканидипина и других дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов*

Макароунас-Киршманн К. и соавт.

Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers*

К. Makarounas-Kirchmann^{1,2}, S. Glover-Koudounas³, P. Ferrari⁴

¹KMC Health Care, Frankston, Victoria, Australia; ²Department of Epidemiology and Preventative Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ³Medical and Scientific Affairs, Australia and New Zealand, Solvay Pharmaceuticals Australia, Pymble, New South Wales, Australia; ⁴Department of Nephrology, Fremantle Hospital and School of Medicine & Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

Актуальность проблемы. Результаты клинических исследований позволяют предположить, что терапия дигидропиридиновым антагонистом кальция (дАК) лерканидипином может сопровождаться меньшей частотой развития периферических отеков, чем при применении дАК ранних генераций.

Цель. Провести мета-анализ результатов опубликованных рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) для определения относительного риска (ОР) развития побочных эффектов (ПЭ), специфичных для дАК, при использовании лерканидипина в сравнении дАК ранних генераций (первое поколение: амлодипин, фелодипин и нифедипин) и другими липофильными с дАК (второе поколение: лацидипин и манидипин)**.

Материал и методы. Систематический литературный поиск (включая все годы, вплоть до 11 августа 2008г) с использованием поисковых систем MEDLINE, EMBASE и Кокрановской Библиотеки проводили среди англоязычных публикаций, с целью выявления слепых или двойных слепых РКИ продолжительностью ≥ 4 нед., в которых сравнивалась переносимость лерканидипина и других дАК при лечении больных мягкой – артериальное давление (АД) – 140-159/90-99 мм рт.ст.) и умеренной – АД – 160-179/100-109 мм рт.ст.) артериальной гипертензией (АГ).

Результаты. 8 РКИ*** (6 с использованием дАК первого поколения и 4 – дАК второго поколения) отвечали критериям включения. Эффективность снижения АД при терапии лерканидипином достоверно не отличалась от таковой при применении других поколений дАК. По сравнению с дАК первого поколения, прием лерканидипина ассоциировался со снижением риска периферических отеков – 52/742 для лерканидипина vs 88/627 для препаратов первого поколения; (ОР=0,44 [95% ДИ 0,31-0,63]), но не риска развития гиперемии лица или головной боли. Частота возникновения периферических отеков, гиперемии лица и головной боли статистически не отличалась на фоне приема лерканидипина и препаратов второго поколения. Пациенты, включенные в мета-анализ реже прекращали участие в РКИ из-за развития периферических отеков (ОР=0,24 [95% ДИ 0,12-0,47]) либо любых других ПЭ (ОР=0,51 [95% ДИ 0,33-0,77]) при назначении лерканидипина, чем препаратов первого поколения. Это различие отсутствовало при сравнении лерканидипина и препаратов второго поколения.

Заключение. Лечение лерканидипином сопровождалось меньшим риском возникновения периферических отеков, а также меньшей вероятностью прекращения лечения из-за их развития, чем при лечении дАК первого, но не второго, поколения.

Ключевые слова: антагонисты кальция, дигидропиридины, лерканидипин, отеки, побочные эффекты, переносимость.

Background. Results from clinical studies suggest that the dihydropyridine calcium channel blocker (d-CCB) lercanidipine may be associated with a lower incidence of peripheral edema than are older d-CCBs.

Aim. To conduct a meta-analysis of published data from randomized controlled trials (RCTs) to assess the relative risk (RR) of d-CCB-specific adverse events (AE) with lercanidipine versus the older d-CCBs (first generation:

* Адаптированный перевод из журнала Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 8, pp. 1652-1663, 2009.

** Данная классификация основана на гидрофильных и липофильных свойствах препаратов. К первому поколению отнесены гидрофильные, ко второму - липофильные.

*** Два исследования содержали обе генерации дАК.

amlodipine, felodipine, and nifedipine), and versus the other lipophilic d-CCBs (second generation: lacidipine and manidipine).

Material and methods. A systematic literature search (all years, through August 11 2008) of MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library was conducted for English-language reports of single- or double-blind RCTs of ≥ 4 weeks' duration that compared the tolerability of lercanidipine with other d-CCBs in participants with mild (140-159/90-99 mm Hg) and moderate (160-179/100-109 mm Hg) hypertension.

Results. Eight RCTs (6 used first-generation drugs, and 4 used second-generation drugs) met the criteria for inclusion. Efficacy outcomes for lowering blood pressure did not differ statistically between lercanidipine and either generation of d-CCBs. Compared with the first generation, lercanidipine was associated with a reduced risk of peripheral edema (52/742 with lercanidipine vs. 88/627 with first generation; RR=0,44 [95% CI 0,31-0,63]), but not flushing or headache. The frequency of peripheral edema, flushing, and headache did not differ statistically between lercanidipine and the second generation drugs. Study participants were less likely to withdraw from the RCTs because of peripheral edema (RR=0,24 [95% CI 0,12-0,47]) or any AE (RR=0,51 [95% CI 0,33-0,77]) when treated with lercanidipine rather than a drug from the first generation, but not when treated with lercanidipine rather than second-generation drugs.

Conclusion. Lercanidipine was associated with a lower risk of peripheral edema and a lower risk of treatment withdrawal because of peripheral edema than were the first-generation, but not the second-generation, d-CCBs.

Key words: Calcium channel blockers, dihydropyridines, lercanidipine, edema, adverse events, tolerability.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК) используются для лечения мягкой и умеренной гипертензии (АГ) и хронической стабильной стенокардии [1,2]. Эти препараты снижают артериальное давление (АД) за счет селективной блокады обратного поступления кальция в сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК), что приводит к вазодилатации, и в сердечную мышцу (в значительно меньшей степени) [3]. Вазодилаторные эффекты ДАК могут сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов (ПЭ), таких как периферические отеки, головная боль и гиперемия лица [4,5]. Периферические отеки являются наиболее частым ПЭ, который встречается у 3-19% больных, принимающих ДАК в рандомизированных, контролируемых исследованиях (РКИ) [4,6,7]. Несмотря на то, что данные ПЭ не являются жизнеугрожающими, они плохо переносятся многими больными, и, особенно в случае периферических отеков, зачастую приводят к недостаточной приверженности пациентов терапии [4,8,9].

Новые липофильные, длительно действующие ДАК (например, лерканидипин и лацидипин) обладают лучшей переносимостью, по сравнению со ДАК ранних генераций, такими как короткодействующие препараты, требующие неоднократного приема в течение сут. (например, нифедипин и фелодипин), препаратами с замедленным или модифицированным высвобождением (например, нифедипин) либо препаратами с пролонгированным плазменным временем полужизни (например, амлодипин) [4,10-13]. По сравнению с лацидипином, амлодипином, фелодипином и нитрендипином, лерканидипин обладает более выраженной сосудистой селективностью, рассчитываемой как отношение половинных максимальных подавляющих концентраций для сердца и сосудов [11]. Сосудистая

селективность лерканидипина означает, что его терапевтически оптимальная вазодилаторная активность минимально связана, либо вообще не связана, со снижением сократимости миокарда.

Результаты клинических исследований позволяют предположить, что эффективность лерканидипина сравнима с таковой для других ДАК [14,15]. В то же время, на фоне приема лерканидипина частота ПЭ, возникающих преимущественно в первые 4 нед. лечения, ниже частоты развития ПЭ при лечении другими ДАК [14,15]. Масштабное 12-недельное РКИ (n=828) с целью оценки различий в переносимости препаратов, показало, что лерканидипин достоверно реже вызывал периферические отеки – 9,3% vs 19% (p<0,001) и ассоциировался с большей частотой продолжения назначенной терапии – 97,9% vs 91,5% (p<0,001), чем амлодипин [4]. Полученные данные о переносимости препаратов согласовывались с результатами целого ряда РКИ с меньшим объемом выборки, в которых лерканидипин сравнивали с другими ДАК. Следует отметить, что большинство этих исследований было направлено, в первую очередь, на оценку эффективности препаратов и не обладало объемом выборки, достаточным для выявления статистически значимых различий в переносимости лекарственных средств [6,16,17].

Преимуществами мета-анализа, объединяющего данные о переносимости препаратов в отдельных РКИ, являются увеличение размера выборки и, следовательно, возможность более точной оценки различий в переносимости – в особенности, для относительно редких нежелательных ПЭ [18].

Цель настоящего исследования – проведение мета-анализа опубликованных результатов РКИ для сравнительной оценки относительного риска (ОР) возникновения специфических для ДАК ПЭ при использовании нового ДАК лерканидипина, ДАК

ранних генераций (первое поколение: амлодипин, фелодипин, нифедипин), а также других липофильных ДАК (второе поколение: лацидипин, манидипин).

Материал и методы

Отбор исследований. РКИ, сравнивающие эффективность и переносимость лерканидипина с эффективностью и переносимостью амлодипина, фелодипина, лацидипина, манидипина и нифедипина, выявляли с помощью электронного литературного поиска, используя базу данных MEDLINE (все годы, вплоть до 11.08.2008), EMBASE (все годы, вплоть до 11.08.2008), базу данных Кокрановских систематических обзоров, Центрального регистра контролируемых исследований, а также рефератов обзоров эффективности препаратов (все годы, вплоть до 11.08.2008). Дополнительный поиск источников в базе данных MEDLINE вплоть до июля 2009г не обнаружил новых опубликованных исследований, отвечающих критериям включения в данный мета-анализ.

Поиск проводился с использованием следующих терминов: лерканидипин, амлодипин, фелодипин, нифедипин, исрадипин, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, лацидипин, нилвадипин, манидипин, барнидипин, клинидипин, бенидипин, гипертензия, рандомизированные контролируемые исследования, случайное распределение, случайная выборка, контролируемое клиническое исследование, клиническое исследование II фазы, слепой или двойной слепой метод, мета-анализ и систематический обзор.

Поиск был ограничен англоязычными публикациями результатов клинических исследований. Вначале проводился скрининг названия и резюме потенциальных исследований; в случае недостаточной информативности изучался полный текст статьи. Литературный поиск и отбор данных осуществлялся 3 независимыми экспертами, которые были знакомы с Кокрановскими принципами анализа литературы. Критериями включения исследований в данный мета-анализ были следующие факторы:

- исследование было рандомизированным и контролируемым;
- дизайн исследования был слепым либо двойным слепым;
- дизайн исследования предусматривал сравнение ДАК с лерканидипином;
- у участников исследования регистрировалась мягкая (140-159/90-99 мм рт.ст.) либо умеренная (160-179/100-109 мм рт.ст.) АГ;
- продолжительность РКИ составляла ≥ 4 нед.;
- содержались данные о переносимости препаратов.

Оценка результатов. Переносимость препаратов в этом мета-анализе оценивалась по частоте возникновения ПЭ, возможно или вероятно связанных с вазодилатацией (периферические отеки, гиперемия лица, головная боль), а также по частоте случаев прекращения лечения вследствие появления периферических отеков, иных нежелательных ПЭ либо любых других причин.

Отбор и обработка информации. Информация независимо отбиралась 3 независимыми экспертами с использованием электронных таблиц сбора данных. Собираемые данные для каждого исследования включали описательную информацию, основные результаты, оценку качества и дополнительные комментарии. Эксперты пытались

получить недостающую информацию, связываясь с участниками оригинальных исследований с помощью электронной почты. Методологический уровень каждого исследования оценивали по следующим критериям:

- слепой дизайн: было ли распределение по группам (гр) лечения неизвестно участникам, исследователям либо специалистам, оценивавшим полученные результаты;
- адекватность сокрытия рандомизации больных в гр лечения;
- доля участников, не выполнивших полностью протокол исследования (потерянных для дальнейшего наблюдения либо прервавших лечение) [19].

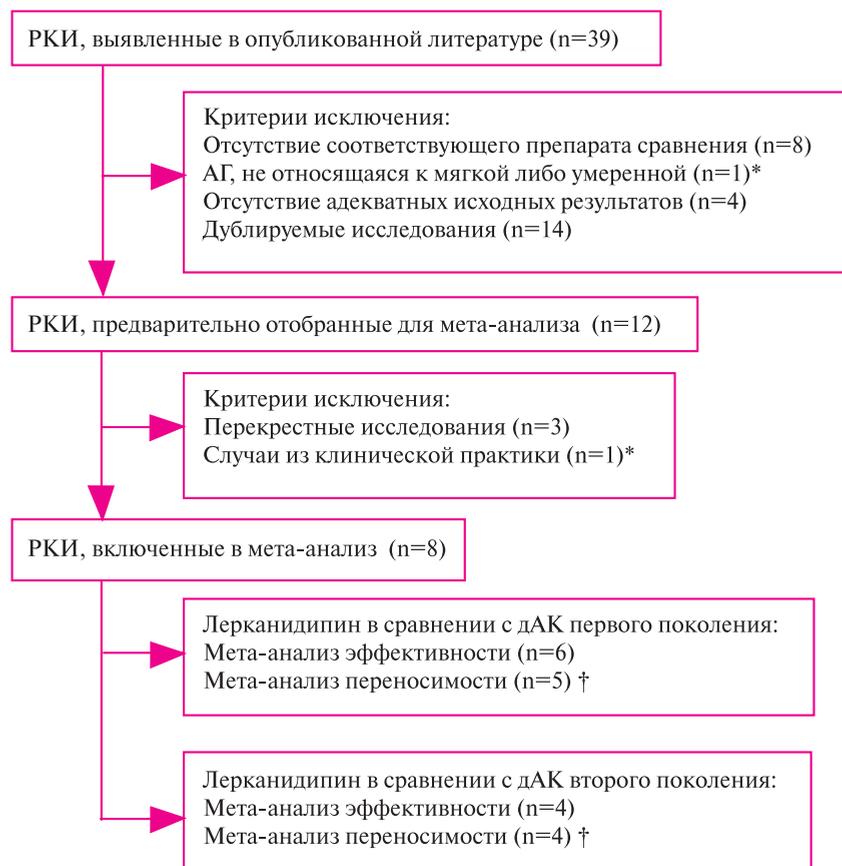
Статистические методы. Полученные данные о результатах исследований обрабатывались с помощью статистического программного обеспечения Review Manager (RevMan) 4.2.9 и RevMan Analyses 1.0.5 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания), с целью последующего мета-анализа. Данные для сравнения ДАК были скомбинированы и объединены в 2 гр.: ДАК первого поколения (амлодипин, нифедипин и фелодипин) и более новые, липофильные ДАК второго поколения (лацидипин и манидипин). Обратный дисперсионный анализ использовали для определения обобщенных средних различий эффективности (непрерывные данные) между 2 поколениями ДАК. Показатели переносимости, оцениваемые по частоте возникновения связанных с вазодилатацией ПЭ (дихотомические данные), оценивали, используя модель случайных эффектов [20] и определением ОР и 95% ДИ. Учитывая отсутствие универсальной оценки периферических отеков и надежных методов измерения данного параметра, периферические отеки рассматривались в виде одной дихотомической переменной, с целью уменьшения неоднородности результатов исследований. Гетерогенность между включенными в мета-анализ исследованиями оценивалась с помощью критериев χ^2 and I^2 . В качестве статистически достоверного критерия при проверке гипотезы (двусторонние z-тесты) всего мета-анализа было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

В целом, было найдено 39 РКИ, 8 из которых отвечали критериям включения (рисунок 1, таблица 1). 6 РКИ были включены в мета-анализ, сравнивающий лерканидипин с ДАК первого поколения [4,6,16,17,21,22], и 4 вошли в мета-анализ, сравнивавший лерканидипин с ДАК второго поколения [4,6,7,23]. Дизайн 7 из 8 исследований был двойным слепым с использованием параллельных групп [4,6,7,16,17,21,22]; 1 исследование было простым слепым с использованием параллельных групп [23]. Причины исключения остальных исследований ($n=31$) представлены на рисунке 1.

В 8 включенных в мета-анализ РКИ вошли 2034 больных мягкой и умеренной АГ, большинство из которых были белой расы и на момент набора в исследование лечились в стационаре. В РКИ, выполненное [22], вошли женщины в постменопаузе. В остальных РКИ отмечалось преобладание



Примечание: *Показанием для данного исследования являлась хроническая нефропатия после пересадки почки. †Количество исследований в каждом анализе варьировало в зависимости от различий результатов переносимости, полученных в каждом отдельном исследовании.

Рис. 1 Отбор РКИ для мета-анализа с целью определения ОР возникновения ПЭ, характерных для дАК, при назначении лерканидипина в сравнении с обобщенными данными РКИ старых дАК (первое поколение: амлодипин, фелодипин и нифедипин) и новых, липофильных дАК (второе поколение: лацидипин, манидипин).

женщин (>55%) – 2 исследования – [6,7], преобладание мужчин (>55%) – 2 исследования – [21,23], либо приблизительно равное число женщин и мужчин – 3 исследования – [4,16,17] (таблица 1). В РКИ [23] соотношение мужчин и женщин в 2 гр. лечения достоверно различалось ($p < 0,05$). Все РКИ были проведены в европейских странах и продолжались от 8 нед. до 2 лет (таблица 1). Во всех РКИ критерием исключения была выраженная сердечно-сосудистая патология. Из большинства РКИ исключались пациенты с клинически значимыми нарушениями функции почек и печени.

Во всех РКИ анализ безопасности и переносимости выполняли для всех включенных в исследование больных. Анализ эффективности проводился среди полностью выполнивших протокол пациентов в 3 РКИ [4,6,7] и среди всех включенных больных в остальных 5 РКИ. Ни для одного из РКИ не указывалось, каким образом осуществлялась процедура слепого лечения и наблюдения. Процедура рандомизации была адекватно скрыта в 1 РКИ [16], однако в остальных исследованиях методика рандомизации не была описана. Потеря пациентов для последую-

щего наблюдения была минимальной (0-5%) во всех РКИ.

Эффективность

На основании анализа обобщенных результатов использования препаратов, не было выявлено статистически значимых различий в эффективности снижения АД при применении лерканидипина и дАК первого либо второго поколения. При сравнении эффективности лерканидипина с обобщенными данными по эффективности дАК первого поколения, среднее взвешенное различие для уровней систолического и диастолического АД (САД и ДАД) составляло 0,77 мм рт.ст. – 95% ДИ от -0,78 до 2,31 и 0,42 мм рт.ст. – 95% ДИ от -0,45 до 1,28, соответственно. При сравнении лерканидипина с дАК второго поколения, среднее взвешенное различие для уровней САД и ДАД составляло -0,61 мм рт.ст. (95% ДИ от -2,46 до 1,25) и -0,66 мм рт.ст. (95% ДИ от -1,77 до 0,45), соответственно.

Переносимость

Различия между переносимостью лерканидипина и обобщенными данными переносимости дАК

Таблица 1

Характеристика 8 РКИ, которые вошли в мета-анализ переносимости лерканидипина и других дАК, назначаемых для лечения АГ

Вмешательство	Артериальное давление, мм рт. ст.						Критерии включения	Среднее исходное САД (SD)	Среднее исходное ДАД (SD)
	Общая суточная доза, мг	Продолжительность лечения	Количество больных (n)	Женщины, %	Средний возраст (SD), лет	Среднее исходное ДАД (SD)			
Policicchio D, et al. [16]									
Лерканидипин	10-20	16 нед.	64	53	57 (9)	ДАД: 95-115	163 (13)	101 (5)	
Нифедипин SR	40-80*	16 нед.	66	51	58 (7)	ДАД: 95-115	164 (13)	101 (5)	
Fogariet R, et al. [21]									
Лерканидипин	10-20	12 нед.	30	40	54 (10)	ДАД: 90-109	163 (5)	98 (4)	
Нифедипин ГИТС†	30-60	12 нед.	30	47	54 (9)	ДАД: 90-109	162 (6)	98 (4)	
Leonetti G, et al. [4]									
Лерканидипин	10-20	24-104 нед.	420	51	70 (6)	САД: 161-210; ДАД: 96-115	170 (10)	97 (6)	
Амлодипин	5-10	24-104 нед.	200	58	70 (6)	САД: 161-210; ДАД: 96-115	171 (11)	97 (7)	
Лацидипин	2-4	24-104 нед.	208	46	69 (6)	САД: 161-210; ДАД: 96-115	170 (10)	97 (6)	
Cherubini A, et al [6]									
Лерканидипин	5-10	24 нед.	108	64	74 (8)	САД: 140-180; ДАД: 90-109	167 (11)	98 (5)	
Лацидипин	2-4	24 нед.	107	63	74 (7)	САД: 140-180; ДАД: 90-109	168 (12)	98 (4)	
Нифедипин ГИТС	30-60	24 нед.	109	75	72 (6)	САД: 140-180; ДАД: 90-109	167 (11)	97 (4)	
Lund-Johansen P, et al. [22]									
Лерканидипин	10-20	8 нед.	48	100	59 (7)	САД: 150-179; ДАД: 95-109	166 (11)	95 (7)	
Амлодипин	5-10	8 нед.	44	100	61 (7)	САД: 150-179; ДАД: 95-109	163 (13)	96 (7)	
Milar-Craig M, et al. [7]									
Лерканидипин	10 или 20	16 нед.	111	58	71	САД: ≥160; ДАД: < 95	171,8 (9)	86,4 (6)	
Лацидипин	2 или 4	16 нед.	111	63	71	САД: ≥160; ДАД: < 95	170,8 (9)	88,2 (7)	
Romito R, et al. [17]									
Лерканидипин	10-20	8 нед.	109	54	58 (9)	ДАД: 95-109	155 (11)	99 (3)	
Нифедипин ГИТС†	30-60	8 нед.	106	53	58 (9)	ДАД: 95-109	155 (12)	99 (3)	
Фелодипин‡	10-20	8 нед.	110	52	56 (8)	ДАД: 95-109	155 (12)	99 (3)	
Casiglia E, et al. [23]									
Лерканидипин	10-20	3 мес.	27	52§	68 (7)	САД: <180; ДАД: 90-109	159 (11)	96 (5)	
Манидипин	10-20	3 мес.	26	35§	66 (10)	САД: <180; ДАД: 90-109	156 (14)	94 (3)	

Примечание: SR – slowrelease, замедленное высвобождение; ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система.

* Нифедипин SR 20 или 40 мг назначался 2 раза в сут., в общей суточной дозе 40 или 80 мг.

† Форма контролируемого высвобождения.

‡ Форма фелодипина не описана.

§ Соотношение количества мужчин и женщин в группах, получавших лечение лерканидипином и манидипином, достоверно различалось ($p < 0,05$).

первого поколения были очевидными (Таблицы 2 и 3). Вместе с тем, различия между переносимостью лерканидипина и обобщенными данными переносимости дАК второго поколения не достигали статистической значимости. Исследование [4] имело большой удельный вес в мета-анализе, однако исключение данного РКИ из анализа не изменило чувствительности полученных результатов (данные не представлены).

Побочные эффекты, вероятно связанные с вазодилатацией

Общая частота связанных с вазодилатацией ПЭ, по объединенным данным для дАК первого и второго поколения, но не лерканидипина, составляла 10,9% (118/1080) для периферических отеков, 2,6% (19/734) для гиперемии лица и 4,6% (43/933) для головной боли. Прием лерканидипина сопровождался достоверным снижением ОР возникновения периферических отеков – на 56% по сравнению

с обобщенными данными для дАК первого поколения – лерканидипин (52/742), по сравнению с препаратами первого поколения (88/627): ОР=0,44 [95% ДИ 0,31-0,62] ($p < 0,001$). При этом не было получено достоверных различий в ОР возникновения гиперемии лица – лерканидипин (16/640), по сравнению с препаратами первого поколения (11/419): ОР=1,01 [95% ДИ 0,45-2,28] ($p = \text{нд}$), а также головной боли – лерканидипин (28/701), по сравнению с дАК первого поколения (31/591): ОР=0,91 [95% ДИ 0,25-3,30] ($p = \text{нд}$) (Таблица 2А). Для лерканидипина, по сравнению с обобщенными данными использования дАК второго поколения, не было обнаружено достоверных различий в ОР возникновения таких ПЭ, как периферические отеки – лерканидипин (57/666), по сравнению с дАК второго поколения (30/453): ОР=1,17 [95% ДИ 0,62-2,19] ($p = \text{нд}$), гиперемия лица – лерканидипин (12/528), по сравнению с дАК второго поколения

Частота возникновения ПЭ (модель случайных эффектов) в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК первого поколения: амлодипин, фелодипин и нифедипин.

Исследование	Лерканидипин, n/N	дАК первого поколения, n/N	ОР (фиксированный) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Периферические отеки					
Cherubini A, et al. [6]	3/108	11/109		11,79	0,28 (0,08-0,96)
Leonetti G, et al. [4]	39/420	38/200		48,80	0,49 (0,32-0,74)
Lund-Johansen P, et al. [22]	4/41	12/36		15,98	0,29 (0,10-0,83)
Policicchio D, et al. [16]	0/64	5/66		2,53	0,09 (0,01-0,66)
Romito R, et al. [17]	6/109	22/216		20,89	0,54 (0,23-1,29)
Объединенные данные (95% ДИ)	742	627		100,00	0,44 (0,31-0,62)
Общее количество осложнений: 52 (лерканидипин), 88 (дАК первого поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=2,76$, $df=4$, $P=0,60$; $I^2=0\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=5,00$, $p<0,001$					
Гиперемия лица					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	3/109		8,00	0,14 (0,01-2,76)
Leonetti G, et al. [4]	12/420	5/200		60,10	1,14 (0,41-3,20)
Lund-Johansen P, et al. [22]	4/48	2/44		24,97	1,83 (0,35-9,52)
Policicchio D, et al. [16]	0/64	1/66		6,87	0,34 (0,01-8,28)
Объединенные данные (95% CI)	640	419		100,00	1,01 (0,45-2,28)
Общее количество осложнений: 16 (лерканидипин), 11 (дАК первого поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=2,74$, $df=3$, $P=0,43$; $I^2=0\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,03$, $p=0,97$					
Головная боль					
Cherubini A, et al. [6]	3/108	0/109		8,91	7,06 (0,37-135,15)
Leonetti G, et al. [4]	20/420	5/200		40,55	1,90 (0,73-5,00)
Policicchio D, et al. [16]	0/64	4/66		9,18	0,11 (0,01-2,09)
Romito R, et al. [17]	5/109	22/216		41,35	0,45 (0,18-1,16)
Объединенные данные (95% ДИ)	701	591		100,00	0,91 (0,25-3,30)
Общее количество осложнений: 28 (лерканидипин), 31 (дАК первого поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=8,20$, $df=3$, $p=0,04$; $I^2=63,4\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,14$, $p=0,89$					

Примечание: Поскольку данные для гр. фелодипина и нифедипина в исследовании [17] были объединены, данные для гр. лерканидипина были включены в анализ лишь однократно.

(8/315): ОР=0,85 [95% ДИ 0,34-2,16] ($p=nd$) и головная боль – лерканидипин (26/555), по сравнению с дАК второго поколения (12/342): ОР=1,31 [95% ДИ 0,67-2,56] ($p=nd$) (таблица 2Б).

В 7 из 8 РКИ, включенных в мета-анализ, приведена частота возникновения периферических отеков, что позволило рассчитать ОР развития этого ПЭ (таблицы 2А и 2Б) [4,6,7,16,17,22,23]. В частности, в 3 РКИ [4,22,23] периферические отеки оценивали количественно либо объективно с помощью четырехуровневой шкалы. В остальных РКИ приводилась частота возникновения периферических отеков, однако не сообщалось о способах их определения [6,7,16,17]. Хотя в РКИ [21] периферические отеки определялись количественно, данное исследование не было включено в мета-анализ вследствие отсутствия данных о частоте развития отеков.

В 6 из 8 РКИ, включенных в мета-анализ, сообщалась частота возникновения гиперемии лица и головной боли (таблицы 2А и 2Б), что позволило рассчитать ОР возникновения данных осложнений [4,6,16,17,22,23]; в то же время, отсутствовали сведения о методах определения этих ПЭ. При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК первого поколения, была выявлена статистически значимая гетерогенность РКИ в отношении частоты развития головной боли ($\chi^2=8,20$; $p=0,04$; $I^2=63,4\%$).

Поскольку данные для гр. фелодипина и нифедипина в исследовании [17] были объединены, данные для гр. лерканидипина были включены в анализ лишь однократно.

Прекращение лечения

В 6 из 8 РКИ указывалась общая частота прекращения лечения вследствие ПЭ либо по другим при-

Таблица 2Б

Частота возникновения нежелательных ПЭ (модель случайных эффектов) в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК второго поколения: лацидипин и манидипин.

Исследование	Лерканидипин, n/N	Другие дАК второго поколения, n/N	ОР (фиксированный) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Периферические отеки					
Casiglia E, et al. [23]	4/27	4/27		17,50	1,00 (0,28-3,59)
Cherubini A, et al. [6]	3/108	7/107		16,61	0,42 (0,11-1,60)
Leonetti G, et al. [4]	39/420	9/208		35,21	2,15 (1,06-4,35)
Millar-Craig M, et al. [7]	11/111	10/111		30,67	1,10 (0,49-2,48)
Объединенные данные (95% ДИ)	666	453		100,00	1,17 (0,62-2,19)
Общее количество осложнений: 57 (лерканидипин), 30 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=5,01$, $df=3$, $p=0,17$; $I^2=40,1\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,49$, $p=0,63$					
Гиперемия лица					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	2/107		9,43	0,20 (0,01-4,08)
Leonetti G, et al. [4]	12/420	6/208		90,57	0,99 (0,38-2,60)
Объединенные данные (95% ДИ)	528	315		100,00	0,85 (0,34-2,16)
Общее количество осложнений: 12 (лерканидипин), 8 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=1,00$, $df=1$, $p=0,32$; $I^2=0,4\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,34$, $p=0,73$					
Головная боль					
Casiglia E, et al. [23]	3/27	2/27		15,49	1,50 (0,27-8,28)
Cherubini A, et al. [6]	3/108	2/107		14,43	1,49 (0,25-8,72)
Leonetti G, et al. [4]	20/420	8/208		70,08	1,24 (0,55-2,76)
Объединенные данные (95% ДИ)	555	342		100,00	1,31 (0,67-2,56)
Общее количество осложнений: 26 (лерканидипин), 12 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=0,06$, $df=2$, $p=0,97$; $I^2=0\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,79$, $p=0,43$					

чинам (таблица 3). Доля участников, прекративших лечение, составляла от 0% до 15% в 4 РКИ [6,16,22,23], от 16% до 26% в 1 РКИ [4] и не сообщалась в 1 РКИ [17]. В остальных РКИ доля участников, прекративших лечение вследствие ПЭ на фоне приема лерканидипина, составляла от 0% до 15%, в то время как доля участников, прекративших лечение при терапии препаратами, сравниваемыми с лерканидипином, составляла от 16% до 26% [7,22]. При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК первого поколения, не было обнаружено достоверных различий в вероятности отмены препаратов вследствие любых причин, включая отсутствие эффекта от проводимого лечения – ОР=0,72 [95% ДИ 0,47-1,10] (p=нд). Вместе с тем, прием лерканидипина сопровождался достоверным снижением вероятности выхода из проводимого РКИ в связи с появ-

лением любых ПЭ – ОР=0,51 [95% ДИ 0,33-0,77] (p=0,001) либо развитием периферических отеков – ОР=0,24 [95% ДИ 0,12-0,47] (p<0,001) (таблица 3А). При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК второго поколения, не было выявлено существенных различий в вероятности отмены препаратов из-за любых причин – ОР=0,70 [95% ДИ 0,24-2,07] (p=нд), вследствие развития любых ПЭ – ОР=0,77 [95% ДИ 0,28-2,15] (p=нд) либо в связи с возникновением периферических отеков – ОР=2,23 [95% ДИ 0,49-10,22] (p=нд) (таблица 3Б).

В 5 из 8 РКИ, включенных в мета-анализ, указывалась частота прекращения лечения по любым причинам [6,7,16,17,23], в 4 РКИ приводилась частота прекращения лечения вследствие развития периферических отеков [4,6,17,22], и в 7 сообщалась частота прекращения лечения в связи

Количество больных (модель случайных эффектов), прекративших лечение по различным причинам, в т.ч. вследствие развития нежелательных ПЭ в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК первого поколения: амлодипин, фелодипин и нифедипин.

Исследование	Лерканидипин, n/N	дАК первого поколения, n/N	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Общее количество случаев прекращения лечения					
Cherubini A, et al. [6]	12/108	12/109		31,86	1,01 (0,47-2,15)
Policicchio D, et al. [16]	8/64	13/66		27,60	0,63 (0,28-1,43)
Romito R, et al. [17]	10/109	33/216		40,54	0,60 (0,31-1,17)
Объединенные данные (95% ДИ)	281	391		100,00	0,72 (0,47-1,10)
Общее количество осложнений: 30 (лерканидипин), 58 (дАК первого поколения) Гетерогенность: $\chi^2=1,15$, $df=2$, $p=0,567$; $I^2=0\%$ Показатель для эффекта в целом: $z=1,52$, $p=0,13$					
Прекращение лечения из-за ПЭ					
Cherubini A, et al. [6]	2/108	8/109		6,97	0,25 (0,05-1,16)
Leonetti G, et al. [4]	46/420	32/200		56,55	0,68 (0,45-1,04)
Lund-Johansen P, et al. [22]	4/48	7/44		11,65	0,52 (0,16-1,67)
Policicchio D, et al. [16]	2/64	9/66		7,27	0,23 (0,05-1,02)
Romito R, et al. [17]	5/109	29/216		17,56	0,34 (0,14-0,86)
Объединенные данные (95% ДИ)	749	635		100,00	0,51 (0,33-0,77)
Общее количество осложнений: 59 (лерканидипин), 85 (дАК первого поколения) Гетерогенность: $\chi^2=4,56$, $df=4$, $p=0,34$; $I^2=12,3\%$ Показатель для эффекта в целом $z=3,23$, $p=0,001$					
Прекращение лечения из-за периферических отеков					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	2/109		5,30	0,25 (0,11-0,56)
Leonetti G, et al. [4]	9/420	17/200		77,59	0,20 (0,01-4,16)
Lund-Johansen P, et al. [22]	0/48	3/44		5,62	0,13 (0,01-2,47)
Romito R, et al. [17]	1/109	9/216		11,49	0,22 (0,03-1,72)
Объединенные данные (95% ДИ)	685	569		100,00	0,24 (0,12-0,47)
Общее количество осложнений: 10 (лерканидипин), 31 (дАК первого поколения) Гетерогенность: $\chi^2=0,206$, $df=3$, $p=0,98$; $I^2=0\%$ Показатель для эффекта в целом: $z=4,06$, $p<0,001$					

с ПЭ [4,6,7,16,17,22,23]. Данные этих РКИ были использованы для расчета соответствующих ОР (таблицы 3А и 3Б). При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК второго поколения была выявлена статистически достоверная гетерогенность РКИ, оценивавших частоту прекращения терапии вследствие ПЭ ($\chi^2=6,04$; $p=0,05$; $I^2=66,9$).

Обсуждение

Результаты настоящего мета-анализа РКИ указывают на различия в переносимости дАК, используемых

для лечения АГ. В целом, при сравнении обобщенных данных для дАК первого поколения и лерканидипина, не было выявлено различий в степени снижения АД. Вместе с тем, прием лерканидипина сопровождался снижением ОР (0,44) возникновения периферических отеков, а также снижением ОР (0,24) прекращения лечения вследствие развития периферических отеков. При сравнении обобщенных данных для дАК второго поколения и лерканидипина не было обнаружено различий в степени снижения АД, частоте возникновения периферических отеков и частоте прекращения лечения вследствие появления периферических отеков.

Таблица 3В

Количество больных (модель случайных эффектов), прекративших лечение по различным причинам, в т.ч. вследствие нежелательных ПЭ, в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК второго поколения: лацидипин и манидипин

Исследование	Лерканидипин, n/N	Другие дАК второго поколения n/N	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Общее количество случаев прекращения лечения					
Casiglia E, et al. [23]	0/27	1/27		9,86	0,33 (0,01-7,84)
Cherubini A, et al. [6]	12/108	8/107		43,98	1,49 (0,63-3,49)
Millar-Craig M, et al. [7]	8/111	20/111		46,16	0,40 (0,18-0,87)
Объединенные данные (95% ДИ)	246	245		100,00	0,70 (0,24-2,07)
Общее количество осложнений: 20 (лерканидипин), 29 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=5,20$, $df=2$, $p=0,07$; $I^2=61,5\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,65$, $p=0,52$					
Прекращение лечения из-за ПЭ					
Casiglia E, et al. [23]	0/27	0/27			Анализ не проводился
Cherubini A, et al. [6]	2/108	2/107		18,20	0,99 (0,14-6,91)
Leonetti G, et al. [4]	46/420	17/208		46,18	1,34 (0,79-2,28)
Millar-Craig M, et al. [7]	5/111	15/111		35,62	0,33 (0,13-0,89)
Объединенные данные (95% CI)	666	453		100,00	0,77 (0,28-2,15)
Общее количество осложнений: 53 (лерканидипин), 34 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=6,04$, $df=2$, $p=0,05$; $I^2=66,9\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,49$, $P=0,62$					
Прекращение лечения из-за периферических отеков					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	0/107		5,30	Анализ не проводился
Leonetti G, et al. [4]	9/420	2/208		77,59	2,23 (0,49-10,22)
Объединенные данные (95% ДИ)	528	315		100,00	2,23 (0,49-10,22)
Общее количество осложнений: 9 (лерканидипин), 2 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: не применимо					
Показатель для эффекта в целом: $z=1,03$, $p=0,30$					

0.01 0.10 1 10 100
Преимущество лерканидипина Преимущество дАК второго поколения

Несмотря на существующий широкий выбор различных антигипертензивных препаратов, недостаточный контроль АД отмечается у 50-60% больных, получающих лечение по поводу АГ [24,25]. Одной из причин широкой распространенности недостаточного контроля АД является несоблюдение режима лечения [9,26,27], преимущественно вследствие недостаточной эффективности препаратов либо плохой их переносимости и развития ПЭ [28,29]. Таким образом, дигидропиридиновые дАК с улучшенным профилем переносимости могут повысить приверженность антигипертензивной терапии (АГТ) [30].

Периферические отеки являются одним из наиболее частых осложнений лечения дАК, и их возникновение может послужить причиной прекращения терапии. В крупном РКИ с участием 828 лиц с мягкой и умеренной АГ [4], периферические отеки наблюдались у 19% больных и явились причиной прекращения лечения у 8,5% (17/200) больных, получавших амлодипин, и лишь у 3,8% (9/240) пациентов, принимавших лерканидипин. Результаты мета-анализа указывают на то, что у больных, принимавших лерканидипин, периферические отеки развивались реже, чем у пациентов, принимавших дАК ранних генераций (такие

как амлодипин, фелодипин или нифедипин), и, следовательно, вероятность хорошей долгосрочной приверженности терапии была выше при приеме лерканидипина. При проспективной оценке приверженности АГТ в условиях клинической практики частота соблюдения режима лечения была существенно выше при назначении лерканидипина, чем при назначении других дАК (59,3% vs 46,6% ($p < 0,05$) [31]. Сходная частота развития периферических отеков при применении лерканидипина и дАК второго поколения (лацидипин и манидипин) является предсказуемой, поскольку лацидипин и манидипин обладают фармакологическими свойствами, схожими со свойствами лерканидипина, например, длительным рецепторным временем полужизни [11]. Эти данные имеют важное клиническое значение, т.к. у больных, соблюдающих режим лечения и контролирующих уровень АД, значительно снижается риск сердечно-сосудистых осложнений, почечной недостаточности и инсульта [25,32].

Из 7 РКИ, включенных в мета-анализ переносимости препаратов, в 4 не сообщалось об использовании стандартных методов оценки выраженности периферических отеков [6,7,16,17], в 2 РКИ использовались различные количественные методы определения выраженности отеков [22,23], и в 1 РКИ применялась четырехуровневая шкала оценки [4]. Поскольку различные способы оценки выраженности периферических отеков могли привести к статистической неоднородности анализируемых данных, оценивалась лишь общая частота развития периферических отеков. В РКИ [21] периферические отеки оценивались количественным методом, однако не сообщалась частота их развития, и поэтому данное исследование не вошло в мета-анализ переносимости препаратов. В то же время, результаты этого исследования указывают на то, что по сравнению с нифедипином ГИТС, прием лерканидипина сопровождался статистически достоверным снижением объема лодыжки и стопы и давления в подкожной клетчатке претибальной области [21]. В целом, эти данные согласуются с результатами настоящего мета-анализа, демонстрирующего снижение риска развития периферических отеков при лечении лерканидипином, по сравнению с использованием дАК ранних генераций.

Выполнение любого мета-анализа сопровождается рядом ограничений, о которых необходимо упомянуть. Ограничение литературного поиска только РКИ, опубликованными на ан-

глийском языке, могло привести к систематической ошибке в оценке результатов. В то же время, ранее было продемонстрировано, что языковые ограничения при проведении систематических обзоров не приводят к систематической ошибке в оценке лекарственной эффективности [33]. Включение в анализ только РКИ уменьшило возможное негативное влияние неадекватной рандомизации больных в гр. лечения. Хотя общее количество больных во всех включенных в мета-анализ РКИ было относительно небольшим, частота ПЭ (в частности, периферических отеков) в сравниваемых группах была достаточной для адекватного сравнения переносимости препаратов. В настоящем мета-анализе меньшее число пациентов прекращало лечение вследствие развития периферических отеков либо других ПЭ при лечении лерканидипином, чем при терапии дАК первого поколения. При этом различия в общей частоте прекращения лечения не достигали статистической достоверности. Данные результаты сложно интерпретировать, поскольку 2 из 5 РКИ были исключены из анализа причин прекращения лечения, вследствие различий в способах указания данных причин [4,22]. Это привело к ограничению объема анализируемых данных. Кроме того, относительно большой удельный вес исследования [4] мог исказить результаты мета-анализа. Однако анализ чувствительности показал, что включение этого исследования не влияло на результаты объединенных данных для дАК первого и второго поколения. Определенная статистическая разнородность анализируемых исследований могла повлиять на полученные результаты. Вместе с тем, анализируемые исследования были достаточно однородными в отношении частоты возникновения периферических отеков, как основного изучаемого параметра.

Заключение

В данном мета-анализе 8 РКИ прием лерканидипина сопровождался более низким риском развития периферических отеков и меньшей вероятностью прекращения лечения вследствие появления периферических отеков, по сравнению с дАК первого поколения (амлодипин, фелодипин и нифедипин), но не липофильными дАК второго поколения (лацидипин и манидипин). Эти данные могут иметь значение для улучшения приверженности терапии АК в условиях клинической практики, при длительном лечении АГ.

Литература

1. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents [published correction appears in N Engl J Med. 1994;330:1689]. N Engl J Med 1993; 328: 914-21.
2. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: An update. Am J Med 2004; 116: 35-43.
3. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Engl J Med 1982; 307: 1618-27.
4. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al, for the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002; 15: 932-40.
5. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. Am J Cardiol 2000; 86: 1182-7.
6. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: The ELderly and LERcanidipine (ELLE) study. Arch Gerontol Geriatr 2003; 37: 203-12.
7. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17: 799-806.
8. Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical Symptoms Distress Index: A sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. Arch Intern Med 1999; 159: 693-700.
9. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006. Med J 2008; 188: 224-7.
10. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E, for the Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: The lercanidipine challenge trial. Blood Press Suppl 2003; 1: 14-21.
11. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm Pharmacol 1999; 51: 709-14.
12. Epstein M. Lercanidipine: A novel dihydropyridine calcium-channel blocker. Heart Dis 2001; 3: 398-407.
13. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. Blood Press Suppl 1998; 2: 10-7.
14. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2005; 1: 173-82.
15. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. Ann Pharmacother 2007; 41: 465-73.
16. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: A comparative study with slow-release nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl): S31-5.
17. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003; 5: 249-53.
18. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. BMJ 1994; 309: 597-9.
19. Higgins JP, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: Wiley; 2008.
20. Der Simonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. Contemp Clin Trials 2007; 8: 105-14.
21. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: A double-blind, randomized, parallel-group study. Curr Ther Res Clin Exp 2000; 61: 850-62.
22. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J Hypertens 2003; 21: 1003-10.
23. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al. Therapeutic profile of manidipine and lercanidipine in hypertensive patients. Adv Ther 2004; 21: 357-69.
24. Briganti EM, Shaw JE, Chadban SJ, et al, for the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Untreated hypertension among Australian adults: The 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Med J Aust 2003; 179: 135-9.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
26. Jones JK, Gorkin L, Lian JF, et al. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: A study of a United Kingdom population. BMJ 1995; 311: 293-5.
27. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. J Hypertens 2005; 23: 2101-7.
28. Aranda P, Tamargo J, Aranda FJ, et al. Use and adverse reactions of antihypertensive drugs in Spain. Part I of the RAAE Study. Blood Press Suppl 1997; 1: 11-6.
29. D sing R, Weisser B, Mengden T, Vetter H. Changes in antihypertensive therapy—the role of adverse effects and compliance. Blood Press 1998; 7: 313-5.
30. Pruijm MT, Maillard MP, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: Focus on lercanidipine. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 1159-66.
31. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 999-1005.
32. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: Overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. Am Heart J 1999; 138: 211-9.
33. Moher D, Pham B, Lawson ML, Klassen TP. The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. Health Technol Assess 2003; 7: 1-90.

Поступила 07/07-2010