

САФАРИ – РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко^{1*}, В.В. Якусевич², А.Д. Деев¹, А.А. Серажим¹
от имени рабочей группы по исследованию САФАРИ

Рабочая группа: Т.В. Бобкова², Л.П. Волконская², В.П. Воронина¹, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹,
Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹, А.А. Серажим¹, С.Н. Толпыгина¹, Е.В. Шилова¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

²Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии,
150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Секция рациональной фармакотерапии в кардиологии ВНОК

САФАРИ – рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной терапии артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена. Основные результаты

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко^{1*}, В.В. Якусевич², А.Д. Деев¹, А.А. Серажим¹ от имени рабочей группы по исследованию САФАРИ

Рабочая группа: Т.В. Бобкова², Л.П. Волконская², В.П. Воронина¹, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹, Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹,
А.А. Серажим¹, С.Н. Толпыгина¹, Е.В. Шилова¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

²Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Секция рациональной фармакотерапии в кардиологии ВНОК

Цель. Оценить возможность комплексного медикаментозного воздействия одновременно на 2 фактора риска – артериальную гипертензию (АГ) и гиперхолестеринемию (ГХ) – у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы. В исследование включен 101 пациент с АГ 1-й и 2-й степени и ГХ с высоким риском развития ССО (риск по шкале SCORE>5). Больных рандомизировали в 2 группы: группа А (активное лечение) и группа К (контроль). Больным группы А проводили лекарственную терапию, одновременно направленную на контроль АГ и ГХ. Антигипертензивную терапию начинали с нифедипина пролонгированного действия (Нифекард ХЛ, ЛЕК) 30 мг/сут, при недостаточном эффекте последовательно добавляли диуретик гидрохлортиазид 12,5 мг/сут и бета-адреноблокатор бисопролол 5 мг/сут. Для коррекции ГХ назначали аторвастатин (Тулип, ЛЕК) 20 мг/сут с возможным увеличением дозы до 40 мг/сут через 6 нед терапии. Пациенты группы К получали рекомендации по лечению. Ведение данной группы пациентов и назначение им терапии проводилось врачом поликлиники. Общая продолжительность исследования – 12 недель.

Результаты. В группе А во все периоды исследования систолическое и диастолическое АД было достоверно ниже, чем в группе К. В конце исследования целевое АД было достигнуто у 88,4% больных группы А и только у 48,9% больных группы К. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) также во все периоды исследования был достоверно ниже в группе А, чем в группе К. Целевой уровень ХС ЛПНП к концу исследования был достигнут у 37,2% больных группы А и 8,3% больных группы К. Показатели общего и относительного риска ССО к концу исследования были достоверно ниже в группе А, чем в группе К.

Заключение. Исследование САФАРИ продемонстрировало возможность эффективного медикаментозного воздействия одновременно на 2 ключевых фактора риска – АГ и ГХ – и снижения благодаря этому риска ССО.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия.

РФК 2009;1:51–56

SAFARI – randomised trial on complex therapy of arterial hypertension and dislipidemy. The main results

S.Y. Martsevich¹, N.P. Kutishenko^{1*}, V.V. Yakusevich², A.D. Deev¹, A.A. Serazhim¹

¹State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy, Revolucionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

Section on Rational Pharmacotherapy in Cardiology, Russian Scientific Society of Cardiology

Working group: T.V. Bobkova², L.P. Volkonskaya², V.P. Voronina¹, N.A. Dmitrieva¹, O.V. Lerman¹, J.V. Lukina¹, M.A. Maksimova¹, A.A. Serazhim¹, S.N. Tolpygina¹, E.V. Shilova¹

Aim. To evaluate possibility of complex pharmaceutical effect simultaneously on 2 risk factors – arterial hypertension (HT) and hypercholesterolemia (HH) in patients with high risk of cardiovascular complications (CVC).

Material and methods. 101 patients with HT of 1-2 stage, HH and high risk of CVC (SCORE>5) were included in the study. Patients were randomized in 2 groups: active therapy group (ATG) and control group (CG). ATG patients were actively treated for HT and HH control. The long-acting nifedipine (Nifecard XL, LEK) 30 mg once daily (OD) was prescribed as start antihypertensive drug. Hydrochlorothiazide 12,5 mg/day OD and bisoprolol 5 mg OD was added if antihypertensive effect was insufficient. Atorvastatin (Tulip, LEK) 20-40 mg OD was prescribed for HH control. Management of CG patients was performed by doctors of out-patient clinics. The study duration was 12 weeks.

Results. Systolic and diastolic blood pressure (BP) levels in ATG patients were lower than these in CG patients. Target BP level was reached in 88,4% of ATG patients and only in 48,9% of CG patients. Cholesterol of low density lipoprotein (CH LPLD) level was also lower in ATG patients than this in CG patients. Target CH LPLD level was reached in 37,2 % of ATG patients and in 8,3 % of CG patients. Relative risk of CVC was significantly lower in ATG patients than this in CG patients.

Conclusion. SAFARI trial shows that effective pharmaceutical simultaneous control of 2 key risk factors, HT and HH, results in risk reduction of CVC.

Key words: cardiovascular risk, arterial hypertension, hypercholesterolemia.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:51–56

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: nkutishenko@gnicpm.ru

Максимальное снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных высокого риска является, как известно, важнейшей задачей практического врача [1]. Эта задача, согласно современным

клиническим рекомендациям, достигается путем воздействия на все обратимые факторы риска, включая курение, дислипидемию и диабет, а также благодаря адекватному лечению ассоциированных клинических

состояний, как и снижения АД как такового [1,2]. Из всех этих факторов, в первую очередь, артериальная гипертония (АГ) и нарушения липидного обмена могут быть скорректированы практическим врачом путем назначения медикаментозной терапии. В многочисленных исследованиях доказано, что снижение АД с помощью лекарственных препаратов приводит к существенному уменьшению вероятности основных осложнений АГ. Аналогично показано, что снижение уровня холестерина у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском существенно улучшает прогноз их жизни.

Как ни странно, исследования по одновременному воздействию на два названных выше фактора риска – АГ и дислипидемию – единичны. Исследований же, ставивших задачу нормализовать эти показатели у каждого включенного больного и вовсе отсутствуют. Даже в исследованиях ALLHAT и ASCOT, в которых изучались как антигипертензивные, так и гиполипидемические препараты, рандомизация в группы лечения АГ и дислипидемии проводилась раздельно [3,4]. Единственным примером исследования по комплексной коррекции факторов риска с целью максимального снижения вероятности осложнений является исследование STENO-2, проводившееся, правда, у больных с сахарным диабетом [5]. Это исследование продемон-

стрировало, что комплексное воздействие (как немедикаментозное, так и с помощью лекарственных препаратов) на основные факторы риска осложнений сахарного диабета значительно улучшает прогноз жизни больных.

Целью исследования САФАРИ (Снижение с помощью медикаментозной коррекции основных факторов Риска сердечно-сосудистых осложнений) была попытка оказать комплексное контролируемое медикаментозное воздействие одновременно на два фактора риска – АГ и дислипидемию у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В данной публикации впервые представляются основные результаты этого исследования.

Материал и методы

Дизайн исследования

Открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты

В исследование был отобран 101 пациент с АГ 1-й и 2-й степени и гиперхолестеринемией (ГХ) с высоким риском развития ССО (риск по шкале SCORE >5).

Протокол исследования

Представлен на рис. 1. Пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы в две группы: группа А (активное лечение) и группа К (контрольная группа). Больным группы А проводилась лекарственная терапия, одновременно направленная на коррекцию повышенного АД и ГХ. Антигипертензивная терапия включала нифедипин пролонгированного действия (нифедкард ХЛ, компания ЛЕК)

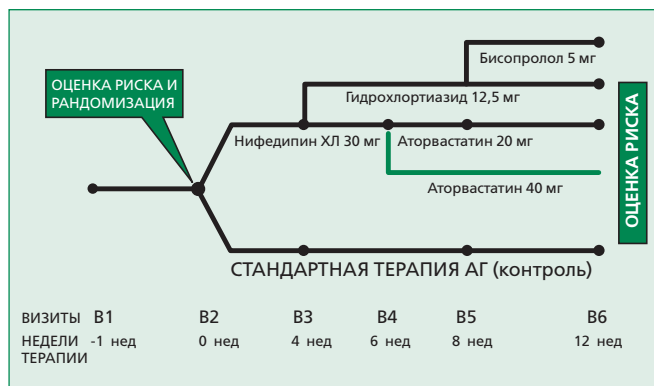


Рисунок 1. Схема исследования

Таблица 1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты рандомизации (n=97)

Фактор риска		Активное лечение (n=48)	Контроль (n=49)	p
Основные ФР	Возраст*, n	20	27	0,19
	Курение, n	16	7	0,03
	Гиперхолестеринемия, n	28	27	0,50
	Наследственность, n	35	35	0,85
	Сахарный диабет, n	6	9	0,42
Дополнительные ФР и ПОМ	ГЛЖ, n	25	25	0,77
	НТГ, n	4	6	0,81
	МАУ при диабете, n	3	5	0,78
	Малоподвижный образ жизни, n	39	42	0,55
	Ожирение, n	24	26	0,70
	Социально-экономический фактор, n	21	27	0,26

*возраст >55 лет для мужчин и >65 лет – для женщин, n – количество пациентов, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, МАУ – микроальбуминурия, ПОМ – поражение «органов-мишеней»

30 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте последовательно добавляли мочегонный препарат гидрохлортиазид 12,5 мг/сут и бета-адреноблокатор бисопролол 5 мг/сут (визиты для контроля АД и подбора терапии проводились каждые 4 недели). Для коррекции ГХ назначался аторвастатин (Тулип, ЛЕК) в дозе 20 мг/сут с возможным увеличением дозы до 40 мг/сут через 6 нед терапии. Пациенты группы К получали лишь рекомендации по лечению, ведение данной группы пациентов и назначение им терапии проводилось врачом поликлиники. Общая продолжительность исследования составляла 12 недель.

Конечной точкой исследования было достижение целевых цифр АД (<140/90 мм рт.ст.) и холестерина липопротеидов низкой плотности (<2,5 ммоль/л), закрепленных в международных рекомендациях, существовавших в момент начала проведения исследования.

Статистический анализ

Оценку полученных данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Результаты

В исследование был отобран 101 пациент (50 пациентов в Москве и 51 пациент в Ярославле), рандомизированы – 97 пациентов (50 – в Москве и 47 – в Ярославле). На этапе включения выбыли по различным причинам 4 пациента. Средний возраст пациентов составил $60,0 \pm 10,1$ лет (включались пациенты от 34 до 80 лет). В группу А были рандомизированы 48 пациентов (16 мужчин и 32 женщины), в группу К – 49 пациентов (18 мужчин и 31 женщина). Группы были

сопоставимы по половому составу ($p=0,73$). Полностью завершили исследование 92 человека, при этом 5 пациентов из группы А выбыли на разных этапах исследования.

Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1. По наличию основных ФР значимых различий между группами не было, за исключением факта курения, который в группе А регистрировался в два раза чаще, чем в группе К.

У 38 пациентов (39,2%) регистрировался очень высокий риск ССО, поскольку у них среди сопутствующих заболеваний были указаны ишемическая болезнь сердца (19 человек), перенесенный мозговой инсульт (4 человека) или сахарный диабет 2-го типа (15 человек). При этом у 6 пациентов сахарный диабет сочетался с ишемической болезнью сердца (ИБС). Только 11 пациентов этой группы получали аспирин в различных дозах и один пациент – варфарин. В антиангинальной терапии пациенты с ИБС, как правило, не нуждались. Все пациенты с сахарным диабетом получали сахароснижающие препараты.

Необходимо отметить, что доля пациентов с очень высоким риском ССО была довольно высокой, что было характерно как для московского центра, так и для ярославского центра – по 19 пациентов в каждом. Данные этих пациентов в дальнейшем не учитывались при анализе динамики общего риска ССО, рассчитанного по шкале SCORE.

Представленные в табл. 2 данные показывают, что группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим данным. Достоверных отличий между группами выявлено не было, за исключением частоты сердечных сокращений (ЧСС), которая была исходно выше в группе А ($p=0,009$). Определенный по шкале SCORE риск серьезных ССО в обеих группах значимо не отличался.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных (клинические данные). Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$), $n=97$

Показатель	Активное лечение ($n=48$)	Контроль ($n=49$)	p
Возраст, лет	$58,8 \pm 10,7$	$61,9 \pm 9,5$	0,13
Рост, см	$160,9 \pm 24,8$	$165,8 \pm 9,0$	0,20
Вес, кг	$78,8 \pm 13,2$	$79,2 \pm 13,5$	0,85
ИМТ, кг/м ²	$28,8 \pm 3,2$	$28,7 \pm 2,9$	0,86
ОТ, см	$94,8 \pm 12,1$	$93,8 \pm 12,2$	0,69
ОБ, см	$105,7 \pm 9,3$	$106,4 \pm 9,4$	0,68
САД, мм рт.ст.	$155,2 \pm 9,9$	$158,9 \pm 9,9$	0,07
ДАД, мм рт.ст.	$91,5 \pm 6,7$	$92,8 \pm 8,1$	0,39
ЧСС, уд./мин	$72,7 \pm 8,6$	$68,2 \pm 8,2$	0,009
Риск ССО, %	$5,7 \pm 3,6$	$6,2 \pm 4,6$	0,52
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных (исходные биохимические данные). Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$), $n=97$

Показатель	Активное лечение ($n=48$)	Контроль ($n=49$)	p
АЛТ, ед/л	$28,5 \pm 12,8$	$26,4 \pm 2,5$	0,44
АСТ, ед/л	$25,9 \pm 9,4$	$27,2 \pm 9,8$	0,50
КФК, ед/л	$130,4 \pm 64,3$	$152,5 \pm 66,7$	0,10
ХС общий, ммоль/л	$6,48 \pm 1,15$	$6,10 \pm 1,01$	0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,31 \pm 0,99$	$4,09 \pm 0,93$	0,25
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,29 \pm 0,31$	$1,30 \pm 0,33$	0,81
ТГ, ммоль/л	$1,76 \pm 0,89$	$1,47 \pm 0,84$	0,10
Креатинин, мкмоль/л	$91,6 \pm 14,0$	$87,1 \pm 13,2$	0,11
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 1,06$	$5,2 \pm 1,02$	0,66

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды

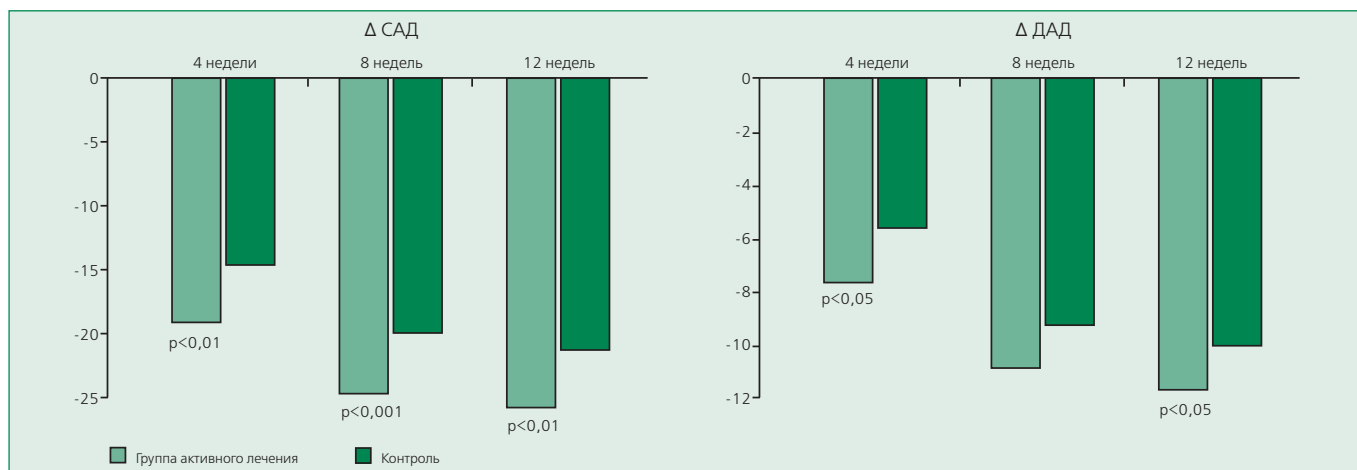


Рисунок 2. Изменения показателей САД и ДАД (мм рт.ст) в различные периоды исследования

Между двумя сформированными группами также не было выявлено существенных отличий по основным биохимическим показателям и показателям липидного обмена. Эти данные представлены в табл. 3.

На рис. 2 представлена динамика систолического и диастолического АД в процессе исследования. Видно, что на всех этапах лечения оба показателя снижались по сравнению с исходными значениями, причем это снижение во все периоды исследования было достоверно более выражено в группе А, чем в группе К. На комбинированную терапию в группе А были переведены 10 больных (22,2%), 4-м из них потребовалось, кроме гидрохлортиазида, добавление бета-блокатора бисопролола. Целевые цифры АД к концу периода лечения достигались у 88,4% больных в группе А и у 48,9% больных в группе К.

Показатели липидного спектра, полученные в различные периоды лечения у пациентов обеих групп, представлены на рис. 3. На фоне приема аторвастатина в группе А отмечались статистически значимое снижение уровня ОХ и ХС ЛПНП, а также повышение уровня ХС ЛВП, в контрольной группе динамики этих показателей не наблюдалось. Увеличение дозы аторва-

статина до 40 мг через 6 недель терапии было проведено 25 больным (56,8%). Целевые цифры ХС ЛПНП к концу периода лечения были достигнуты у 37,2% больных группы А и только у 8,3% больных в группе К.

Комплексная медикаментозная коррекция АГ и нарушений липидного обмена привела к статистически значимому снижению как общего, так и относительного риска ССО, при этом различия между группами были статистически значимыми. Данные по снижению риска ССО представлены в табл. 4.

Безопасность проводимой терапии оценивалась на каждом визите и включала в себя сбор данных обо всех нежелательных явлениях (НЯ), возникших во время поведения исследования, а также значимое изменение биохимических показателей по сравнению с исходными данными.

Полностью завершили исследование 92 человека, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы, при этом все выбывшие пациенты были из группы А. Четыре пациента выбыли в первую неделю терапии: двое – из-за неэффективности терапии и развития нежелательных явлений, двое – из-за отказа от

Таблица 4. Показатели риска в различные периоды исследования ($M \pm \sigma$)

Параметр	Группа активной терапии	Группа контроля	p
Общий риск			
исходно	5,7±3,6	6,2±4,6	0,52
12 нед	2,4±1,1***	4,2±1,9***	p<0,001
Относительный риск	0,47±0,19***	0,71±0,28***	p<0,001

*** - p<0,001

Таблица 5. Неблагоприятные явления, зарегистрированные в процессе исследования

Побочный эффект	Группа активной терапии		Группа контроля
	Нифедкард ХЛ	Тулип	
Тошнота		2	
Горечь во рту		2	
Сердцебиение	1		
Люмбаго			1
Крапивница			1
Носовое кровотечение на фоне повышенного АД	1		
Обострение желчно-каменной болезни		1	
ВСЕГО:	7		2

Указано число больных

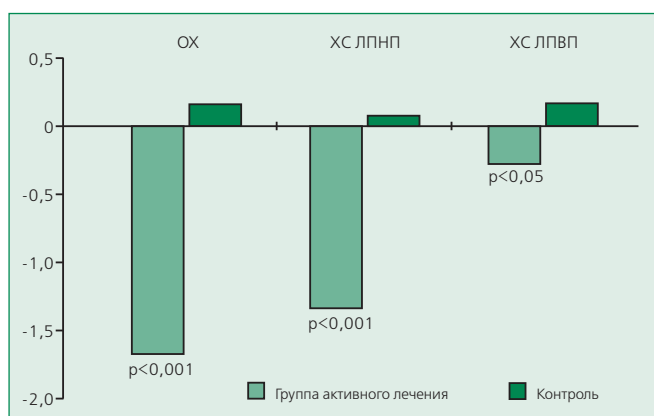


Рисунок 3. Изменения показателей липидного спектра (ммоль/л) во время исследования

дальнейшего участия в исследовании. Один пациент из группы активного лечения внезапно умер между визитами 8 нед и 12 нед терапии. Связи между смертью и приемом изучаемых препаратов установлено не было. Возможной причиной, приведшей к смерти данного пациента, полагают длительное злоупотребление алкоголем накануне гибели.

Остальные зарегистрированные исследователями НЯ представлены в табл. 5.

По мнению врачей, проводивших исследование, все побочные явления не носили характера серьезных, отмена терапии аторвастатином потребовалась только у двух пациентов при возникновении у них горечи и тошноты. Отмена нифедипина была проведена также в двух случаях: при возникновении сердцебиения и при неэффективности антигипертензивной терапии. Последнее проявлялось в повышении АД и на этом фоне

появления носовых кровотечений, эти два пациента были исключены из исследования.

Обсуждение

Исследование САФАРИ было проведено на современном методическом уровне с использованием строгой рандомизации. Качество рандомизации оказалось высоким, что видно из сопоставления двух групп – активной терапии и контрольной. Группы не отличались по полу, возрасту, распространенности основных факторов риска (небольшое различие было зарегистрировано лишь в частоте курения), наличию ассоциированных клинических состояний и т.д. Одинаковыми в обеих группах были и те показатели, на которые проводилось воздействие в процессе лечения: уровень АД и липидов крови. Все это позволило утверждать, что в результате рандомизации были сформированы две одинаковые группы больных. Выявленные же в процессе исследования различия между этими группами можно было отнести за счет проводимого вмешательства – назначения антигипертензивной терапии и гиполипидемической терапии в группе активного лечения.

Анализируя результаты вмешательства, можно отметить, что на всех его этапах (начиная с первого после рандомизации больного визита через 4 недели) выявлялись статистически значимые различия между группами как по уровню АД, так и, в особенности, по уровню липидов. Это свидетельствовало о том, что, несмотря на полученные рекомендации, больные контрольной группы получали значительно менее активную терапию. Поскольку в исследовании САФАРИ проводилось воздействие одновременно на два показателя

– АГ и дислипидемию, – в относительно короткие сроки удалось зарегистрировать достаточно существенное снижение расчетных показателей сердечно-сосудистого риска. Можно предполагать, что, если бы исследование проводилось дольше, это нашло бы отражение в снижении вероятности реальных сердечно-сосудистых осложнений.

Использованная в исследовании САФАРИ схема лекарственной терапии оказалась весьма эффективной и безопасной. Напомним, что антигипертензивная терапия основывалась на дигидропиридиновом антагонисте кальция – препарате нифедипина пролонгированного действия нифекарде-XL, который ранее доказал свои положительные свойства в многоцентровом исследовании по лечению больных с АГ [6]. Последовательное добавление к нему при необходимости тиазидного диуретика гидрохлортиазида и бета-блокатора биспролола обеспечило достижение целевых цифр АД у 88,4% больных группы активного лечения (по сравнению с 48,9% больных в контрольной группе).

Для снижения уровня холестерина использовался препарат аторвастатина – Тулип, ранее также хорошо

изученный в сравнительных клинических исследованиях [7]. Частота достижения целевых цифр ХС ЛПНП оказалась несколько ниже, чем частота достижения целевых цифр АД (37,2%), однако этот показатель был намного больше аналогичного показателя в контрольной группе (8,3%). Возможно, относительно невысокая доля достижения целевых цифр ХС ЛПНП объясняется недостаточным увеличением дозы препарата врачами, участвовавшими в исследовании. Более подробный анализ этих закономерностей будет представлен в следующих публикациях, посвященных результатам исследования САФАРИ.

Заключение

Таким образом, исследование САФАРИ наглядно продемонстрировало возможность эффективного медикаментозного воздействия одновременно на два ключевых фактора риска – повышенное АД и повышенный уровень холестерина – и существенного снижения благодаря этому расчетных показателей риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28(19):2375-414.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25(6):1105-87.
3. Wright J.T. Jr, Dunn J.K., Cutler J.A. et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA 2005;293(13):1595–608.
4. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9489):895-906.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348(5):383-93.
6. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М., и др. Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия - Нифекарда-XL при лечении артериальной гипертонии. Российский кардиологический журнал 2003;(5):55-8
7. Семенова Ю.Э., Марцевич С.Ю., Перова Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности дженерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(3):24-8.