

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

Сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

Цель. Провести сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. 140 больных эссенциальной АГ с анамнезом неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии были рандомизированы в 4 группы по 35 человек. Группа А получала индапамид ретард и периндоприл; группа В - индапамид ретард и амлодипин; группа С - амлодипин и лизиноприл; группа D - амлодипин и бисопролол. Для фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в нашем исследовании были использованы следующие суррогатные критерии эффективности: число больных, у которых было достигнуто целевое АД; динамика АД, эндотелиальной функции, альбуминурии и изменение качества жизни в процессе лечения. Для изучения качества жизни (КЖ) у больных применяли русскую версию опросника MOS-SF-36. Функцию эндотелия определяли с помощью ультразвука на аппарате Acuson 128 XP/10 в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовали иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (фирма «Roche»).

Результаты исследования. Оказалось, что терапия В - наименьшая по стоимости по сравнению с другими группами. В то же время, комбинация С наиболее эффективна. Применение фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» по степени снижения АД и по числу больных с положительным клиническим эффектом выявило, что наибольшей затратной эффективностью обладает комбинация С. Комбинация А оказалась менее эффективной и более дорогой, чем другие комбинации в процессе снижения АД. Однако для нормализации КЖ и функции эндотелия комбинация А лишь немного уступает по затратной эффективности комбинации С (ввиду более высокой стоимости оригинальных препаратов), а для снижения альбуминурии является самой экономичной.

Заключение. С позиции фармакоэкономики будет целесообразным использование комбинации периндоприл + индапамид ретард у больных АГ с выраженными органическими поражениями, в частности нефропатией, а комбинация лизиноприл + амлодипин - у пациентов без значимого поражения органов мишеней.

Ключевые слова: комбинированная терапия, артериальная гипертензия, анализ «затраты-эффективность».

РФК 2009;5:35-40

The comparative cost-efficacy analysis of various antihypertensive therapies

S.V. Malchikova*, E.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy. K. Marx ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To perform the comparative cost-efficacy analysis of various antihypertensive therapies in hypertensives patients.

Material and methods. 140 hypertensive patients with history of ineffective antihypertensive therapy were randomized in to 4 groups, 35 patients in each one. Patients of Group A received indapamide retard plus perindopril; group B - indapamide retard plus amlodipine; group C - amlodipine plus lisinopril; group D - amlodipine plus bisoprolol. The Russian version of general questionnaire MOS-SF-36 was applied for quality of a life estimated. Endothelium function was evaluated with B-mode ultrasonography (Acuson 128 XP/10). Albuminuria level was detected by immunoturbometric method (Integra-700, Roche).

Results. The drug combination B had the least cost. The drug combination C was the most effective. The drug combination C was the most economically rational. The drug combination A was the least economically rational for BP reduction. However the drug combination A was comparable with drug combination C in effects on quality of life and on endothelium function, and it was the most economically rational for albuminuria reduction.

Conclusion. Indapamide retard plus perindopril combination is the most economically rational in patients with target-organ lesions (nephropathy). Lisinopril plus amlodipine combination is economically rational in patients without target-organ lesions.

Key words: combined therapy, arterial hypertension, cost-efficacy analysis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:35-40

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): malchikova@list.ru

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) — одного из самых распространенных и «дорогих» заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Так, популяционная частота АГ среди взрослого населения составляет 15-20%, а ее распространенность у лиц пожилого и старческого возраста превышает 50%. Очевидно, что рост числа пациентов с АГ влечет за собой и увеличение расходов на лечение. Сама АГ не вызывает существенного ухудшения качества жизни и работоспособности. Однако она является основным фактором риска ряда серьезных сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего, инфаркта миокарда

и инсульта), лечение которых требует больших денежных затрат [2].

Известно, что антигипертензивная терапия приводит к значимому снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Очевидно, что решение о применении того или иного антигипертензивного препарата определяется его эффективностью, характером и частотой развития побочных эффектов, а также стоимостью [4]. Выбор тактики антигипертензивной терапии, основанный на доказательствах, полученных в ходе выполнения рандомизированных клинических испытаний, позволяет снизить расходы на лечение АГ [5].

В настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, и показания к ее назначению еще более расширились в Европейских Ре-

комендациях 2007 года [6], а также в отечественных Рекомендациях по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра [7]. В настоящее время появилась необходимость изучения клинико-экономических преимуществ различных видов антигипертензивной терапии.

Несмотря на то, что раннее использование комбинированной гипотензивной терапии считается наиболее приемлемой тактикой лечения АГ, экономическая эффективность такой терапии исследована недостаточно [8]. В большей степени изучена экономическая эффективность применения монотерапии АГ [9, 10].

Цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии больных АГ.

Материал и методы

В исследование включены 140 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет с анамнезом неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии исключения из исследования:

- вторичная или злокачественная АГ;
- ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром;
- тахикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II – III степени;
- мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев, ретинопатия III – IV степени;
- ХСН III – IV ФК по NYHA;
- гипокалиемия $< 3,4$ ммоль/л или креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л;
- подагра, неконтролируемый сахарный диабет 2-го типа;

- печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы;
- тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические;
- тяжелая депрессия, анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками;
- беременность и лактация.

Для изучения влияния антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп все пациенты были рандомизированы методом конвертов в 4 группы по 35 человек в каждой. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходным клиническим и лабораторным показателям. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты группы А получали индапамид ретард 1,5 мг (Арифон ретард, Servie) и периндоприл 4/8 мг (Престариум, Servie); группы В — индапамид ретард 1,5 мг (Равел СР, KRKA) и амлодипин 5/10 мг (Тенокс, KRKA); группы С — амлодипин 5 мг и лизиноприл 10 мг (Экватор, Gedeon Richter); группы D — амлодипин 5/10 мг (Тенокс, KRKA) и бисопролол 5/10 мг (Конкор, MERCK).

В исследовании использовались только рациональные антигипертензивные комбинации [7], в которые были включены либо оригинальные лекарственные средства, либо качественные дженерики.

Эффективность и безопасность оценивали через 4, 8 и 12 недель (2, 3 и 4 визиты). При отсутствии достаточного снижения АД на комбинированной терапии увеличивали дозы антигипертензивных препаратов (в группе А — периндоприла до 8 мг; в группе В — амлодипина до 10 мг; в группе С — экватор 2 табл., в группе D — амлодипина или бисопролола до 10 мг). В случае чрезмерного снижения АД дозы уменьшали (в груп-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=140)

Показатель	Группы больных/комбинации			
	А	В	С	Д
Возраст, г	57,0±9,1	57,9±9,3	55,1±8,5	58,1±9,0
Пол (муж/жен), n	10/25	10/25	11/24	9/26
Метаболический синдром, n	13	15	15	13
Сахарный диабет 2 типа, n	10	6	6	10
Систолическое АД, мм рт.ст.	164±10,7	159,1±16	157,6±12,9	162,6±16,5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,6±8,1	92±11,3	90,9±9,7	94,6±10,4
ЭЗВД, %	6,1±6,6	6,0±4,1	6,1±6,6	6,2±7,7
Альбуминурия, мг/л	20,8±24,9	20,2±28,2	20,5±25,6	17,4±23,7
Качество жизни	PCS, баллы	51,5±21,5	54,7±17,0	52,6±16,0
	MCS, баллы	52,6±21,2	51,9±19,7	48,6±17,1
ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; PCS — суммарное измерение физического здоровья; MCS — суммарное измерение психологического здоровья. Данные представлены в виде M±SD				

Таблица 2. Фармакоэкономические показатели лечения различными антигипертензивными комбинациями

Группа/комбинация	Суммарные затраты на всех пациентов группы за 12 недель, руб.	Количество пациентов, с достигнутым целевым АД*, n
A	50 579,95	19
B	36 844,51	20
C	40 887,10	25
D	41 172,24	20

* в каждой группе по 35 человек

пе А — периндоприла до 2 мг; в группе В — амлодипина до 2,5 мг; в группе С — экватор ½ табл., в группе D — амлодипина или бисопролола до 2,5 мг).

Окончательно эффективность комбинаций оценивали через 12 недель; данный срок обоснован фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами изучаемых препаратов, позволяющих им реализовать полный антигипертензивный эффект.

Для фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в нашем исследовании были использованы следующие суррогатные критерии эффективности [11]: число больных, у которых было достигнуто целевое АД; динамика АД, эндотелиальной функции, альбуминурии и изменение качества жизни в процессе лечения.

При фармакоэкономических расчетах в данной работе были использованы только затраты, израсходованные на лекарственные препараты, так как в каждой группе больных применялась одинаковая схема лечебно-диагностических мероприятий.

Коэффициент затраты/эффективность вычисляли по формуле:

$CER = DC / Ef$, где DC — затраты на лекарства в течение курса; Ef — эффективность.

Для изучения качества жизни (КЖ) у больных применяли русскую версию общего опросника MOS-SF-36 (MOS-SF-Item Short Form Health Survey).

Функцию эндотелия определяли с помощью ультразвука на аппарате Acuson 128 XP/10 в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц [12].

Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовался иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (фирма «Roche»).

Обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Biostatistics 4.03 (Stanton A. Glantz). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm \mu$. Для установления различий между группами использовали дисперсионный анализ с критерием Ньюмена-Кейлса, для оценки в динамике — дисперсионный анализ повторных измерений. Различия средних величин признавались значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 3 представлены данные титрования доз антигипертензивных препаратов в процессе наблюдения. На фоне проводимой терапии всего 84 пациента (60%) достигли целевого АД через 12 недель лечения или ранее, а 56 человек (40%) не достигли целевого АД. На рис. 1 представлены сроки достижения целе-

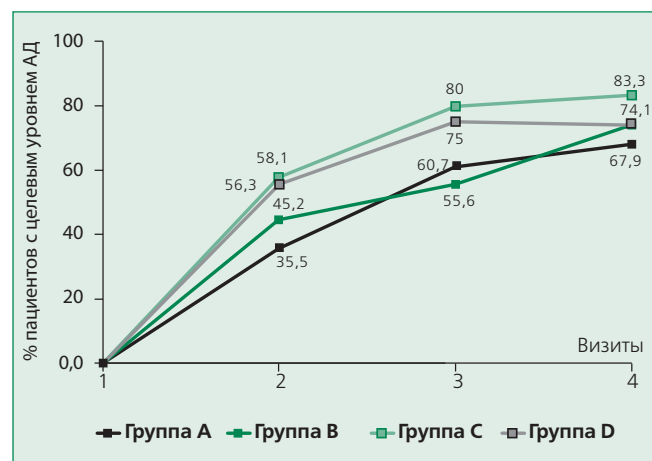


Рисунок 1. Сроки достижения целевого АД в различных группах в соответствии с графиком визитов

Таблица 3. Динамика АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями ($M \pm SD$)

Группа/комбинация	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
A	162±10,2	131,0±15,6*	93,6±7,2	79,1±10,9*
B	157,8±15,8	122,6±16,7*	91,5±10,3	74,1±12,5*
C	157,8±13,2	115,8±15,4* ^A	90,5±10,4	69,2±8,8* ^A
D	161,9±17,5	123,7±14,9*	95,9±10,5	74,4±11,6*

* — различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$); ^A — различия с группой А достоверны ($p < 0,05$)

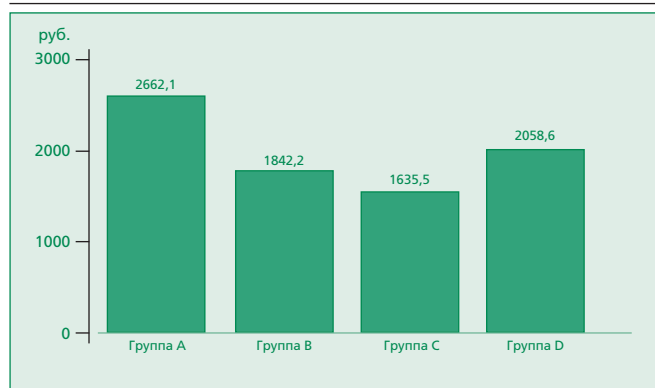


Рисунок 2. Сравнение коэффициентов «затраты-эффективность» при лечении различными антигипертензивными комбинациями

вого АД в различных группах в соответствии с графиком визитов.

В группе А только 19 пациентов (67,9%) достигли целевого АД за 12 недель. В группе В и D целевое АД было достигнуто у 20 пациентов (по 74,1%). В группе С целевое АД было достигнуто у 25 пациентов (83,3%).

Оценка стоимости терапии на данном этапе проводилась исходя из реально принятых препаратов (фактическая стоимость) и неиспользованных, но приобретенных согласно схеме назначения больными, выбывшими из исследования (неиспользованная или «переплаченная» стоимость).

Оказалось, что терапия в группе В наименьшая по стоимости по сравнению с другими группами. Суммарные затраты на всех пациентов данной группы составили 36844,51 руб (табл. 2). В то же время, комбинация С наиболее эффективна (количество больных, у которых было достигнуто целевое АД, наибольшее – 83,3%).

Наименьший коэффициент затратной эффективности получен в группе С при терапии, обеспечивающей максимальную величину эффекта при наименьшей стоимости (рис. 2).

То есть, чтобы добиться целевого АД у 1 больного, необходимо потратить 1635,48 рублей за 3 месяца. В то же время, комбинация в группе А менее эффективная и более дорогая, чем другие комбинации.

Для анализа «затраты-эффективность», где в роли меры эффективности выступала величина снижения АД

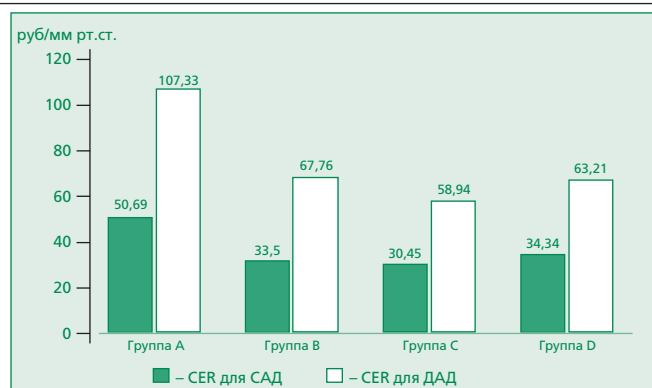


Рисунок 3. Сравнение коэффициентов «затраты-эффективность» при лечении различными антигипертензивными комбинациями для систолического и диастолического АД

(ДАД), мы рассчитали среднюю стоимость терапии за 3 месяца только тех больных, которые закончили исследование. В качестве величины затрат принимали прямые затраты на фармакотерапию (средняя стоимость лекарственных препаратов в течение 12 недель).

В процессе лечения из исследования вышло всего 28 (20%) человек, в том числе 10 больных по причине неэффективности лечения. Динамика АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями среди закончивших лечение представлена в табл. 3.

Все комбинации достоверно снизили систолическое и диастолическое АД. При этом максимальный антигипертензивный эффект был достигнут с помощью комбинации С (достоверно с комбинацией А).

Средняя стоимость 12-недельного лечения 1 больного комбинацией В была наименьшей по сравнению с другими группами (табл. 4). В то же время, комбинация С – наиболее эффективна.

При проведении расчетов оказалось, что наиболее рентабельным является использование комбинации С (рис. 3). То есть для снижения систолического АД на 1 мм рт.ст. при лечении комбинацией С потребовалось 30,45 рублей, а диастолического АД – 58,94 рублей. По возрастанию соотношения «затраты/эффективность» далее следуют комбинации В и D (для диастолического АД в обратной последовательности). Наименее рентабельной является комбинация А.

Таким образом, анализ «затраты-эффективность» по степени снижения АД и по числу больных с положи-

Таблица 4. Фармакоэкономическая эффективность лечения больных, закончивших исследование

Группа/комбинация	Средние затраты на 1 пациента за 12 недель, руб.	ΔСАД, мм рт.ст.	ΔДАД, мм рт.ст.
А (n=28)	1 556,25	30,7	14,5
В (n=27)	1 179,11	35,2	17,4
С (n=30)	1 278,90	42,0	21,7
D (n=27)	1 308,44	38,1	20,7

Таблица 5. Динамика качества жизни в процессе наблюдения (M±SD)

Группа/комбинация	Δ PCS	Δ MCS
A	9,2 ±25,1	7,8±27,2
B	3,5±30,0	5±28,1
C	11,0±25,4	11,9±23,5
D	0,2±19,2	8,0±19,5

PCS – суммарный показатель физического здоровья; MCS – суммарный показатель психического здоровья

тельным клиническим эффектом выявил, что экономически наиболее выгодна комбинация С. Комбинация А оказалась наименее рентабельной при АГ. При этом необходимо подчеркнуть условность данного заключения, так как в анализ были включены как оригинальные препараты (арифон ретард, престариум, конкор), стоимость которых заведомо выше, так и дженерические средства, как правило, с более низкой ценой.

С позиций современной медицины, уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверным и окончательным критерием полноты терапевтического воздействия. Поэтому имеющиеся различия в выраженности плеiotропных эффектов у современных антигипертензивных препаратов также должны учитываться при оценке их клинической и экономической эффективности.

С целью экономической оценки получения дополнительных, не связанных с АД эффектов, мы рассчитали коэффициенты «затраты-эффективность» для показателей качества жизни, эндотелиальной функции и степени альбуминурии.

В табл. 5 представлены данные об изменении суммарных показателей КЖ (физического и психического здоровья) через 12 недель лечения.

При расчете коэффициента «затраты-эффективность» в качестве критерия эффективности выступала величина динамики КЖ в баллах. В качестве затрат учитывали цену средней курсовой дозы за 12 недель лечения (табл. 4).

Для улучшения суммарного показателя, характеризующего физическое здоровье, на 1 балл потребуется 116,30 руб. при лечении комбинацией С; 169,16 руб. – при применении комбинации А; 327,53 руб. – комбинации В и 6542,2 руб. – комбинации D (рис. 4). В то же время, для улучшения суммарного показателя психического здоровья на 1 балл необходимо затратить 107,47 руб. при лечении комбинацией С; 163,54 руб. – при применении комбинации D; 199,52 руб. – при комбинации А и 235,82 руб. – при комбинации В. То есть для улучшения КЖ самыми экономичными являются комбинации С и А (даже с учетом высокой стоимости данного лечения). Возможность восстановления физического здоровья в процессе лечения

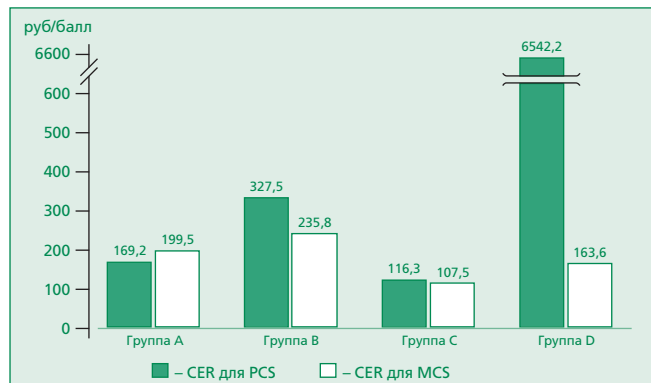


Рисунок 4. Сравнение коэффициентов «затраты-эффективность» при лечении различными антигипертензивными комбинациями для физического и психического здоровья

комбинацией D оказалась очень дорогостоящей.

В табл. 6 представлены показатели фармакоэкономической эффективности лечения, когда в роли меры эффективности выступает динамика эндотелийзависимой вазодилатации (основного параметра

Таблица 6. Фармакоэкономическая эффективность улучшения функции эндотелия

Группа/комбинация	Затраты в течение курса, руб.	Δ ЭЗВД (M±SD)	Коэффициент затраты/эффективность
A	1556,25	5,7±7,7*	273,03
B	1179,11	4,2±7,5	280,74
C	1278,90	5,8±6,3*	220,50
D	1308,44	0,7±6,4	1869,20

* – различия с группой D достоверны (p<0,05)

улучшения функции эндотелия).

Для улучшения эндотелиальной функции на 1 % требуется 273,03 руб. при лечении комбинацией А; 280,74 руб. – при применении комбинации В; 220,50 руб. – при комбинации С и 1869,20 руб. – при комбинации D. Применение препаратов группы D для этих целей явилось самым малоэффективным и затратным и потребовало гораздо больше средств, чем при использовании других лекарственных средств.

Динамика альбуминурии в процессе лечения также может выступать в роли меры эффективности (табл. 7). Наилучший коэффициент «затраты/эффективность» в этом случае определяется у комбинации А (для уменьшения альбуминурии на 1% потребовалось затратить 157,2 руб.). На 63,3 руб. больше требуется на снижение альбуминурии при назначении комбинации С. Снижения альбуминурии при лечении комбинациями В и D получено не было.

Таблица 7. Фармакоэкономическая эффективность уменьшения альбуминурии

Группа/ комбинация	Затраты в течение курса, руб.	Δ Альбуминурии	Коэффициент затраты/ эффективность
A	1556,25	-9,9*	-157,20
B	1179,11	8,3	NA
C	1278,90	-5,8	-220,5
D	1308,44	13,0	NA

* — различия с группой D достоверны (p<0,05)

Обсуждение

Полученная в нашем исследовании наибольшая рентабельность комбинации С (лизиноприл + амлодипин) с позиций снижения АД связана с высокой эффективностью этой комбинации (степень и частота снижения АД). Низкая фармакоэкономическая эффективность комбинации А связана как с недостаточно выраженным клиническим эффектом по сравнению с другими, так и с высокой стоимостью препаратов.

Следует подчеркнуть условность полученных результатов, так как в анализ были включены как оригинальные препараты, стоимость которых заведомо выше, так и дженерические средства, стоимость которых, как правило, ниже. Кроме того, препараты различаются своими органо-протективными свойствами, что также имеет значение при оценке их клинической эффективности.

По этой причине мы использовали в работе дополнительные критерии оценки эффективности терапии (суммарные показатели качества жизни, эндотелийзависимую вазодилатацию и динамику альбуминурии).

Литература

- Chen G.J., Ferrucci L., Moran W.P., Pahor M. A cost-minimization analysis of diuretic-based antihypertensive therapy reducing cardiovascular events in older adults with isolated systolic hypertension. *Cost Eff Resour Alloc* 2005;3(1):2.
- Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26(5):631-48.
- Hodgson T.A., Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med Care* 2001;39(6):599-615.
- Monane M., Glynn R.J., Gurwitz J.H., et al. Trends in medication choices for hypertension in the elderly. The decline of the thiazides. *Hypertension* 1995;25(5):1045-51.
- Fischer M.A., Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004;291:1850-6.
- 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.

Следует отметить, что это существенно изменило соотношение затрат для разных комбинаций. Так, самой затратной для физического показателя КЖ оказалась комбинация D, что может быть связано с худшей, по сравнению с другими, переносимостью. Высокая стоимость комбинации А при сопоставимых с комбинацией С показателях эффективности в коррекции эндотелиальной функции не позволила ей стать самой рентабельной. Вместе с тем, для снижения альбуминурии именно у комбинации А определялся наилучший коэффициент «затраты/эффективность». Это обусловлено, по-видимому, более выраженными органо-протективными свойствами этой комбинации препаратов.

Заключение

Таким образом, проведенный в данной работе комплексный фармакоэкономический анализ выявил, что в плане снижения АД наибольшей рентабельностью обладает комбинация С, а комбинация А оказалась самой низкоэкономичной. Однако изменение критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии позволило установить, что для нормализации КЖ и функции эндотелия комбинация А лишь немного уступает по затратной эффективности комбинации С (ввиду более высокой стоимости оригинальных препаратов), а для снижения альбуминурии является самой экономичной. Поэтому будет целесообразным использование комбинации А (периндоприл + индапамид ретард) у больных АГ с выраженными органными поражениями, в частности нефропатией, а комбинации С (Экватор: лизиноприл + амлодипин) — у больных без значимого поражения органов-мишеней.

- Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение:2-32.
- Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens Suppl* 2001;19(3):S33-40.
- Фрисман М.В., Гельцер Б.И. Анализ прямых расходов при лечении некоторыми гипотензивными препаратами. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 1999;(4):109.
- Захаревич О.А., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б.. Анализ минимизации затрат и "затраты-эффективность" лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2001;(2):47-51.
- Отраслевой стандарт "Клинико-экономические исследования. Общие положения" (ОСТ 91500.14.0001-2002).
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.