

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности

О.Д.Остроумова, О.Б.Степура, О.В.Бондарец
МГМСУ

Резюме

В статье приведены данные о преимуществах и ограничениях в применении комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. Рассмотрены пути повышения безопасности и метаболической нейтральности данной комбинации прежде всего за счет использования в качестве диуретика индапамида. Представлены результаты многоцентровых исследований ЭПИГРАФ – 1 и 2, в которых использовали комбинацию эналаприла и индапамида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики.

A combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic: optimization of its efficacy and safety

O.D.Ostroumova, O.B.Stepura, O.V.Bondarets
Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. The paper gives data on the benefits and debenefits for the use of a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic. It considers the way to increase the safety and metabolic neutrality of this combination, mainly by administering indapamide as a diuretic. The results of the EPIGRAPH 1 and 2 multicenter studies using a combination of enalapril and indapamide are presented.

Key words: essential hypertension, combination antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics.

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета (ostroumova.olga@mail.ru).

Степура Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф, зам. директора ГУТА КЛИНИК по лечебной работе (stepura.o@mail.ru).

Бондарец Ольга Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел.: 303-02-54, 303-93-07.

В настоящее время комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидного, или тиазидоподобного диуретика (ТД) по-прежнему является наиболее часто назначаемой из всех нефксируемых и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов [1]. Так, по данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, среди комбинаций антигипертензивных препаратов 90% врачей предпочитают назначение комбинаций ИАПФ с диуретиком, 52% – β-адреноблокаторов с диуретиком, 50% – блокаторов кальциевых каналов с ИАПФ или β-адреноблокаторами [1]. При этом по сравнению с 2002 г. подавляющее большинство (около 70%) врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых (29%) комбинаций, и лишь 28% продолжают применять тактику монотерапии [1]. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации при лечении артериальной гипертензии (АГ) отмечены во всех рекомендациях РМОАГ, ВНОК (3-я редакция), ЕОК-ЕОГ и JNC VII [2–4].

Рациональность комбинации ИАПФ с диуретиком для лечения больных АГ полностью обоснована [5]. Антигипертензивное действие ИАПФ основано в первую очередь на уменьшении продукции ангиотензина II, поэтому наиболее выраженное антигипертензивное действие они оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5]. При этом антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающими на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ [5]. Совместное применение ИАПФ и мочегонных средств позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня артериального давления (АД) [5]. У больных с нормо- и низкорениновой

АГ эффективность ИАПФ ниже, чем при гиперрениновой форме. Добавление диуретика помогает повысить активность ренина, восстановив чувствительность к ИАПФ [6]. В результате эта комбинация эффективно снижает АД практически у всех пациентов, независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [5].

Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и ИАПФ также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их эффективность [5]. Совместное применение ИАПФ и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих антигипертензивных препаратов [7].

ИАПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием ТД, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [5]. Одновременное совместное применение ИАПФ и ТД способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. При проведении комбинированной терапии очень важны метаболические эффекты ТД и ИАПФ, особенно влияние на инсулинорезистентность, так как ее наличие связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у больных АГ [8]. Применение ТД ассоциируется с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, способствуя повышению уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина (ХС) в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с ИАПФ, противодействующими неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов [7].

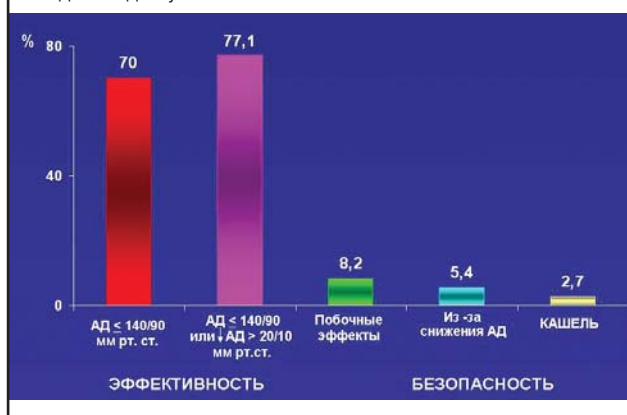
При наличии множества плюсов существует несколько проблем, связанных с использованием комбинации ИАПФ и диуретика. Используя данную комбинацию в ка-

честве средства первого выбора, можно опасаться развития гипотонии из-за эффекта первой дозы. Однако этот эффект, как правило, обусловлен действием ИАПФ, и риск его развития аналогичен риску при монотерапии этими препаратами. Добавление ИАПФ к мочегонному средству может ухудшить функцию почек у больных с сердечной недостаточностью [9], однако эту проблему можно решить посредством тщательного контроля за больным в первые дни лечения и постепенного титрования дозы ИАПФ. Кроме того, при одновременном назначении ИАПФ с калийсберегающими диуретиками возникает опасность развития гиперкалиемии, поэтому идеальной парой для ИАПФ будет тиазидный или тиазидоподобный диуретик, не имеющий способности задерживать выведение калия [5].

Снижение доз диуретика и ИАПФ в рациональной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных явлений при лечении этой комбинацией препаратов. Применение комбинации ИАПФ + диуретик позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ [5]. В многочисленных исследованиях доказано усиление антигипертензивного эффекта ИАПФ при сочетании с ТД [10–13]. Так, например, в проспективном рандомизированном исследовании P.Sassano и соавт. [10] показано, что добавление ТД к средней дозе ИАПФ давало достоверно большее снижение АД, чем увеличение дозы ИАПФ вдвое. В аналогичном исследовании была доказана большая эффективность комбинации низкой дозы гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) с эналаприлом по сравнению с его стандартной дозой (25 мг/сут) для лучшего контроля АД [11].

При комбинированной антигипертензивной терапии с помощью ИАПФ и диуретика принципиально важным остается вопрос о безопасной дозе ТД, так как еще в 1959 г. появилось первое сообщение о том, что гидрохлоротиазид может вызывать нарушение толерантности к глюкозе. С этого времени накопилось множество свидетельств о неблагоприятном влиянии ТД на показатели углеводного обмена у больных АГ независимо от наличия или отсутствия метаболического синдрома и сахарного диабета, как уже было упомянуто [14]. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, ТД могут негативно воздействовать и на липидный обмен [14, 15]. Результаты ряда клинических исследований показали, что применение ТД приводит к повышению общего ХС на 5–20% и триглицеридов на 15–30% от исходного уровня [16]. В настоящее время доказано, что только низкие дозы ТД (не более 12,5 мг гидрохлоротиазида в сутки) могут быть использованы для постоянного лечения больных АГ. Высокая безопасность и эффективность очень низких доз ТД в составе комбинированной терапии доказана в целом ряде исследований [17–19]. Таким образом, высокая доза ТД неприе-

Основные результаты исследования ЭПИГРАФА-1.
Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом у больных стабильной АГ.



млема для длительного лечения больных АГ, даже в составе комбинации с ИАПФ.

Другой альтернативой для повышения безопасности применения комбинации ИАПФ и ТД является использование тиазидоподобного диуретика индапамида. Он занимает особое место в этой группе. При применении в дозах 1,5–2,5 мг он обладает менее выраженным по сравнению с ТД натрийуретическим эффектом и при этом действует как периферический вазодилататор [20]. Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простагландина E_2 в почках и простаглицина в эндотелии. Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию [20].

Индапамид обладает высокой биодоступностью (до 90%). Основной путь выведения – печеночный метаболизм. Препарат обеспечивает достаточное снижение АД на протяжении всех суток, что подтверждено данными мониторинга АД [5]. Препарат лишен неблагоприятных метаболических эффектов, свойственных ТД, и не вызывает повышения уровня глюкозы и липидов в крови [20]. Тиазидоподобный диуретик индапамид (2,5 мг) имеет еще одно очень значимое преимущество перед гидрохлоротиазидом – длительность действия. Продолжительность его действия составляет 24 ч, поэтому его назначают 1 раз в сутки.

Широкое распространение получили как фиксированные, так и нефиксированные (произвольные) комбинации антигипертензивных препаратов – см. также результаты исследования ПИФАГОР III [1]. Их использование позволяет получить устойчивый антигипертензивный эффект с минимальным количеством побочных явлений.

К преимуществам фиксированных комбинаций над произвольными относятся [5]:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению;
- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых отдельно;
- исключение возможности использования нерациональных комбинаций.

У фиксированных комбинаций есть один видимый недостаток, хотя и относительный:

- фиксированность доз препаратов в таблетке ограничивает возможность врача маневрировать дозами препаратов.

И хотя у фиксированных препаратов очевидные преимущества, разнообразие клинических ситуаций в реальной практике диктует необходимость использования и произвольных комбинаций. Кроме того, набор фиксированных комбинаций ограничен и не может на сегодняшний день обеспечить полную замену произвольных комбинаций. Это относится даже к комбинации ИАПФ + диуретик, хотя на российском рынке таких комбинаций представлено очень много. Однако если проанализировать имеющиеся в нашем распоряжении фиксированные комбинации данного класса, мы увидим, что все они (кроме одной – периндоприл + индапамид) представлены сочетанием того или иного ИАПФ с диуретиком гидрохлоротиазидом. А ведь очевидно, что использование в качестве диуретика индапамида вместо гидрохлоротиазида повысило бы безопасность, метаболическую нейтральность и эффективность данной комбинации.

Комбинация индапамида с эналаприлом (подобная фиксированная комбинация отсутствует) представляет интерес для клинициста, поскольку эналаприл обладает большой доказательной базой и имеет очень хорошую антигипертензивную эффективность, даже по сравнению с рядом препаратов своего класса. Это подтверждают

и результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III [1]. Так, частота использования 4 основных классов препаратов остается высокой: для ИАПФ – 95,8%, диуретиков – 84,7%, 81,6% – для β -адреноблокаторов и 68,2% – для блокаторов кальциевых каналов [1]. При этом в структуре препаратов класса ИАПФ наибольшую долю по-прежнему имеет эналаприл (21%) [1]. Класс диуретиков, используемых врачами для лечения АГ, по данным ПИФАГОР III, в основном представлен двумя тиазидами – индапамидом в двух лекарственных формах (обычной и ретардной) и гидрохлоротиазидом, доля фуросемида составляет 6% [1]. По сравнению с данными 2002 г. (ПИФАГОР I) [21] отмечено существенное увеличение доли индапамида, что согласуется с результатами крупных исследований по доказательству, эффективности и безопасности. Уменьшение доли гидрохлоротиазида в лечении АГ объясняется данными метаанализа о наибольшей частоте новых случаев сахарного диабета при его применении, при этом относительный риск развития сахарного диабета условно принят за 1 именно для этого диуретика [22].

Одним из ярких примеров оптимального лекарства для комбинированной антигипертензивной терапии является нефиксированная комбинация ИАПФ и диуретика в препарате Энзиск, содержащем 2 лекарства в одном блистере – эналаприл и индапамид. При использовании данного препарата у больных АГ доза диуретика (индапамид 2,5 мг) остается неизменной, а доза ИАПФ может подбираться индивидуально от 10 до 40 мг в сутки. Данный препарат существует в трех видах: Энзиск – комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида, Энзиск Дуо – эналаприл 20 мг (10 мг утром + 10 мг вечером) при сохраняющейся дозе индапамида (2,5 мг утром), Энзиск Дуо Форте 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и также 2,5 мг индапамида.

В России с препаратом Энзиск выполнены 2 крупных многоцентровых исследования под эгидой ВНОК – ЭПИГРАФ-1 и -2 [23, 24]. В открытом исследовании ЭПИГРАФ-1 приняли участие врачи поликлиник разных городов России [23]. В исследовании ЭПИГРАФ-1 участвовали более 500 больных АГ 2–3-й степени (АД > 160/90 мм рт. ст.). Из них 2/3 больных имели гипертоническую болезнь, а 1/3 – вторичную АГ почечного генеза (хронический пиелонефрит или хронический гломерулонефрит) – 64 и 36% соответственно. В исследование не включали пациентов с другим генезом симптоматических АГ. Средний возраст обследованных составил 55 лет, хотя участвовали взрослые пациенты всех возрастов: от 18 до 92 (!) лет. Количество мужчин и женщин, среди получавших Энзиск, было примерно равным – 42 и 58% соответственно. У большинства больных (82%) имела место АГ 2-й степени, в среднем исходное АД составило 174/101 мм рт. ст. Всем больным уже в начале лечения назначали комбинацию эналаприла и индапамида (производства компании «Неторфарм»). Причем если доза индапамида была постоянной – 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня систолического АД (САД). У больных группы 1 исходное САД составляло 160–170 мм рт. ст., им эналаприл назначали в начальной дозе 5 мг/сут. В группе 2 исходное САД было 170–180 мм рт. ст., доза эналаприла – 10 мг/сут. Наконец, у больных 3 группы с САД > 180 мм рт. ст. начальная доза эналаприла составляла 20 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) через 4 нед лечения дозу эналаприла в каждой из подгрупп удваивали. Через 12 нед коррекция доз эналаприла потребовалась у каждого пятого пациента. В итоге средняя дозировка эналаприла к концу исследования составила 15,2 мг (в комбинации с индапамидом 2,5 мг) [23].

В результате лечение нефиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом дифференцированными дозами позволило за 12 нед снизить АД на 38,8/17,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). При этом целевого уровня АД (< 140/90 мм

рт. ст.) удалось достичь у 70% пациентов (см. рисунок) [23]. Побочные реакции были отмечены лишь у 8,1% больных, причем у 5,4% преобладали симптомы, связанные с чрезмерным снижением АД (головокружение, слабость), что может быть устранено при более аккуратном подборе дозировок препаратов. Только у 2,7% пациентов отмечен кашель. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависели от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ или вторичная АГ почечного генеза) [23]. Особенно следует обратить внимание на последнее обстоятельство в связи с укоренившимся мнением, что эффективность антигипертензивной терапии является более низкой у больных симптоматической АГ.

Эффективность и безопасность Энзикаса оценили также в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным [24]. Участвовало 9 центров в России и 1 центр в Сербии. Всего в исследовании пролечено более 300 больных, рандомизированных в две группы – группа Энзикаса и группа контроля (в контрольной группе проводили лечение другими классами антигипертензивных препаратов, кроме ИАПФ и диуретиков). Лечение больных, рандомизированных в группу сравнения, курировал лечащий врач. Общая длительность лечения составила 14 нед.

Начальная доза эналаприла у пациентов в основной группе различалась. Больным АГ 1-й степени была назначена комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикас). Пациентам с АГ 2-й степени и САД 160–180 мм рт. ст. лечение начинали с 20 мг эналаприла (по 10 мг утром и вечером) и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикас Дуо). Через 2, 4 и 6 нед лечения у больных, не достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст. для всех больных и <130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом), дозу эналаприла удваивали [24].

Каковы же были результаты лечения? У 74,6% (3/4) пациентов с АГ 1-й степени лечение продолжали в первоначальной дозе – препарат Энзикас, а 22,1% больных перевели на Энзикас Дуо (доза эналаприла была удвоена: 10 мг утром + 10 мг вечером) при сохранявшейся дозе индапамида 2,5 мг утром. У одного больного АГ 1-й степени потребовалось назначение комбинации 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзикас Дуо Форте [24].

Среди пациентов с АГ 2-й степени примерно половина продолжали принимать назначенный им изначально препарат Энзикас Дуо, а другой половине был назначен Энзикас Дуо Форте (доза эналаприла была увеличена до 40 мг/сут: 20 мг утром + 20 мг вечером) при неизменной дозе индапамида 2,5 мг. У двух больных исходную дозу эналаприла уменьшили до 10 мг при сохранении исходной дозы 2,5 мг индапамида, т.е. их перевели с препарата Энзикас Дуо на форму Энзикас [24].

Основной результат исследования заключается в том, что в конце периода наблюдения больные, принимавшие нефиксированную комбинацию эналаприла с индапамидом, чаще достигали целевого уровня АД (73% случаев) по сравнению с группой контроля (67% пациентов). И это несмотря на то, что уровень САД в основной группе был исходно на 2,7 мм рт. ст. выше, чем в контрольной. Если же суммировать общее число больных, положительно отреагировавших на лечение (число пациентов с достижением целевого АД или снижением САД > 20 мм рт. ст. от исходного уровня), то к концу лечения оно достигло 82,4% в среднем по группе, принимавшей Энзикас, причем среди пациентов с АГ 1-й степени эта величина составляла 89,8%, а у больных с АГ 2-й степени – 77,2% [24]. Следовательно, начало лечения больных с АГ 1–2-й степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикас) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД.

Очень важным результатом данного исследования являлось то, что в группе Энзикаса удалось достоверно уменьшить число пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка и протеинурией, количество госпитализаций и дополнительных визитов к врачу, улучшить качество жизни [24].

Таким образом, нефиксированная комбинация эналаприла и индапамида позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у многих пациентов. Присутствие 2-х антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере, безусловно, будет способствовать повышению приверженности к лечению, а 3 различные дозировки Энзикаса – адекватному подбору доз у больных с различными степенями повышения АД. Данная комбинация должна занять определенное место в ряду современных комбинированных препаратов для лечения АГ.

Литература

1. Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Штейнберг ЛЛ и др. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 98–103.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (3-й пересмотр). Кардиоваскул. тер. и профилактика. (Прил. 2). 2008; 7 (6).
3. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
4. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
5. Чазова ИЕ, Патова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М: Медиа Медика, 2007.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension/Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. JAMA 1970; 213: 1143–52.
7. Schotze J. Group for the East Germany Collaborative Trial. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. Hypertens 1993; 11: 217–21.
8. Reaven GM, Libbell H, Landsberg I. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334: 374–81.
9. Dargie J, Cleland J, Findlay I et al. Combination of verapamil and beta-blockers in systemic hypertension. Am J Cardiol 1986; 57: 80–2.
10. Sassano P, Chatellier G, Billaud E et al. Comparison of increase in the enalapril dose and addition of hydrochlorothiazide as second step treatment of hypertensive patients non controlled by enalapril alone. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13: 314–9.
11. Dablog B, Andren I, Eggersten R et al. Potentiation of the antihypertensive effect of enalapril by randomized addition of different doses of hydrochlorothiazide. J Hypertens 1985; 3: 483–6.
12. Brown CL, Backhouse CI, Grippat JC, Santoni JP. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 327–32.
13. Чазова ИЕ, Патова ЛГ и др. КЛИП-АККОРД: полнодозовая фиксированная комбинация в лечении 6346 пациентов с артериальной гипертензией. Бол. сердца и сосудов. 2006; 3: 25–30.
14. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. Am J Cardiol 1983; 51: 632–8.
15. Bauer JH, Brooks CS, Weidmann I et al. Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 35–43.
16. Johnson BF. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: 213–21.
17. Andren I, Weiner I, Svensson A, Hanson I. Enalapril with either a «very low» or «low» dose of hydrochlorothiazide is equally effective in essential hypertension. A double-blinded trial in 100 hypertensive patients. J Hypertens 1983; 1: 384–6.
18. Antonios TF, Cappuccio FP, Markandu ND et al. A diuretic is more effective than a beta-blocker in hypertensive patients non controlled on amlodipine and lisinopril. Hypertension 1996; 27: 1325–8.
19. Chrysant SG. The Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Arch Intern Med 1994; 154: 737–43.
20. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАМН, проф. ВГ Кукеса. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
21. Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качествен. клин. практика. 2002; 3: 47–53.
22. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
23. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (Эниграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. Сердце. 2005; 2 (4): 3–7.
24. Беленков ОН и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприли и Индапамида (Энзикас). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2. Сердце. 2005; 4 (5): 277–86.