ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ОРИГИНАЛЬНЫЙ И ДЖЕНЕРИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТЫ АМЛОДИПИНА

С.Ю. Марцевич¹, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Л.А. Соколова², В.В. Якусевич³,
Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹, А.В. Захарова¹, А.А. Серажим¹, В.П. Воронина¹

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

² Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова. 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

³ Ярославская государственная медицинская академия. 150000 Ярославль, ул. Революционная, д.5

Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертонией: оригинальный и дженерический препараты амлодипина

С.Ю. Марцевич¹, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Л.А. Соколова², В.В. Якусевич³, Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹, А.В. Захарова¹, А.А. Серажим¹, В.П. Воронина¹

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

² Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова. 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

³ Ярославская государственная медицинская академия. 150000 Ярославль, ул. Революционная, д.5

Цель. Оценить возможность достижения целевого артериального давления (АД) при лечении новым дженерическим амлодипином (Стамло М) в сравнении с оригинальным амлодипином (Норваск) при монотерапии и в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиком у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени.

Материал и методы. Открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование при участии 60 пациентов с АГ 1-2-й степени, разделенных на 2 группы. Длительность исследования - 10 нед. Контроль эффективности, коррекцию дозы и добавление, при необходимости, ингибитора АПФ и диуретика проводили каждые 2 нед.

Результаты. Наблюдался значимый антигипертензивный эффект уже ко 2-4-й нед терапии обоими препаратами. Значимых различий между препаратами по влиянию на АД и частоту сердечных сокращений не было. Монотерапия новым дженерическим препаратом амлодипина (10 мг/сут) позволила достичь целевого АД более чем у половины больных. Целевое АД было достигнуто у 89% и 96% больных, получавших дженерический и оригинальный амлодипин, соответственно, при добавлении лизиноприла (10 мг) и у части пациентов – гидрохлортиазидом (12,5 мг/сут).

Заключение. Новый дженерик амлодипина (Стамло М) является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, не уступающим по клинической эффективности оригинальному препарату амлодипина.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертония, дженерический препарат.

РФК 2009;(6):35-40

Achievement of target blood pressure level in hypertensive patients with amlodipine: original drug versus generic

S.Yu. Martsevich¹, N.A. Dmitrieva^{1*}, A.D. Deev¹, L.A. Sokolova², V.V. Jakusevich³, J.V. Lukina¹, M.A. Maximova¹, A.V. Zaharova¹, A.A. Serazhim¹, V.P. Voronina¹

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

² St.-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky prosp. 47, St.-Petersburg, 195067 Russia

³ Yaroslavl State Medical Academy. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To evaluate antihypertensive effects of new generic amlodipine (Stamlo M) in comparison with original amlodipine (Norvasc) in monotherapy and in combination with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and diuretic in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree.

Material and methods. 60 patients with HT of 1-2 degree were included in the open randomized parallel comparative study. Patients were split into 2 groups. Study duration was 10 weeks. Efficacy control, dose correction, addition of ACE inhibitor and diuretic was performed each 2 weeks.

Results. The significant antihypertensive effect of monotherapy was observed in both groups already by the 2-4 weeks of therapy. Significant differences between amlodipines in influence on blood pressure (BP) level and heart rate was not found. Monotherapy with generic amlodipine (10 mg OD) provided target BP level more than in half of patients. Achievement of target BP levels was found in 89% and 96% of patients treated with generic and original amlodipine, respectively, when they were combined with lisinopril (10 mg OD) and hydrochlorothiazide (12.5 mg OD). Conclusion. New generic amlodipine (Stamlo M) is an effective and safe antihypertensive drug comparable with original amlodipine in clinical efficacy.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, generic drug.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):35-40

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ndmitrieva@gnicpm.ru

Одна из основных задач антигипертензивной терапии — достижение целевого уровня артериального давления. В настоящее время в арсенале практического врача имеется большое количество антигипертензивных препаратов. Однако задача эффективного лечения артериальной гипертонии (АГ), несмотря на значительный интерес к проблеме профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остается далекой от решения. Контроль артериального давления в популяции со-

храняется на низком уровне. Так, в России эффективность лечения АГ составляет не более 5-10% [1]. Монотерапией зачастую невозможно решить проблему адекватного контроля артериального давления. В связи с этим все большее внимание приобретает концепция комбинированной антигипертензивной терапии. Так, для достижения целевого уровня артериального давления по результатам крупных международных клинических исследований требуется назначение двух

и более антигипертензивных препаратов. Частота комбинированной антигипертензивной терапии при этом достигала от 62 % в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) до 92 % в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [2, 3].

Основные принципы комбинированной терапии сформулированы в 1988 г. М. Epstein и J. Oster. Они заключаются в простоте назначения и удобстве для врача и пациента, возможности титрования, повышении приверженности больного терапии, потенцировании антигипертензивных эффектов, ослаблении побочных эффектов за счет снижения дозы одного или обоих компонентов. В отечественных и европейских рекомендациях требования к комбинациям антигипертензивных препаратов включают наличие доказанной клинической эффективности, доказанное влияние на конечные точки, соотношение польза/цена не хуже, чем у новых антигипертензивных препаратов, проведение полноценных клинических испытаний по стандартам GCP [4].

Среди возможных комбинаций антигипертензивных препаратов особое внимание уделяется сочетанию антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента. Данная комбинация заявлена Европейским обществом кардиологов как одна из наиболее органопротективных [5]. За последнее время в отечественной литературе появились публикации, свидетельствующие о накоплении клиницистами опыта комбинированной терапии [6-8].

Сохраняет свою актуальность проблема замены препаратов, особенно в связи с появлением на отечественном рынке значительного количества копий оригинальных препаратов, или дженериков. При этом качество дженерических препаратов в отношении терапевтической эквивалентности оригинальному препарату неодинаково, о чем свидетельствуют данные проведенных немногочисленных исследований [9-11]. Получение объективной информации о каждом новом дженерике для практического врача крайне необходимо.

Нами проведено клиническое исследование по сравнительному изучению нового дженерического препарата амлодипина (Стамло М) с оригинальным препаратом (Норваск) у больных АГ 1-2-й степени. Также проведена оценка возможности достижения целевого уровня АД при отдельном приеме каждого препарата амлодипина и в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом (Листрил, Dr.Reddy's, Индия) и гидрохлортиазидом (Гипотиазид, Chinoin, Венгрия).

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, параллельное, сравнительное исследование. Протокол исследования был одобрен Локальным эти-

ческим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый пациент подписал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось в трех центрах: на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий, Санкт-Петербургской Государственной Медицинской академии (кафедра госпитальной терапии), Ярославской Государственной Медицинской академии (кафедра клинической фармакологии курса последипломного образования). Были отобраны пациенты с АГ 1-2-й степени (систолическое АД (САД) от 140 до 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) от 90 до 110 мм рт.ст.). В исследование не включали больных симптоматической АГ; тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца, артериальной гипотонией; инфарктом миокарда; тяжелым поражением печени, почек; нестабильной стенокардией; с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД; нарушениями электролитного баланса; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов.

Всего в исследование было включено 60 пациентов — по 20 из каждого центра: 28 мужчин (47%) и 32 женщины (53%) в возрасте от 29 до 80 лет (средний возраст 56,8 лет). Анамнестическая длительность АГ колебалась от 1 года до 56 лет и составила в среднем 10 лет.

Протокол исследования

Схема исследования представлена на рис. 1. Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, методом рандомизации назначалась терапия Стамло М или Норваском. Лечению каждым препаратом (Стамло М или Норваск) предшествовал контрольный период продолжительностью 14 дней, в течение которого пациенты не принимали антигипертензивные препараты. При отсутствии предшествующей терапии антигипертензивными препаратами пациентам назначались

Рисунок 1. Схема исследования

Стамло М или Норваск на следующий день после скринингового визита при наличии результатов лабораторных исследований, предусмотренных протоколом, и данных суточного мониторирования АД.

Длительность лечения каждым препаратом составляла 10 недель. Контроль эффективности и коррекция дозы осуществлялись каждые 2 недели за первые 3 визита рандомизационной терапии, последний этап с возможным добавлением гипотиазида 12,5 мг или без него длился 4 недели. При недостаточной эффективности препарата в течение первых двух недель лечения дозы удваивались. При недостижении целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) при приеме препаратов амлодипина в течение 4-х недель к терапии добавлялся лизиноприл 10 мг. Препараты назначались 1 раз в день утром. Начальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут., удвоенная доза составила 10 мг. Контроль АД (в положении пациента сидя трижды с интервалом в 2 мин) и ЧСС, достижение целевого АД проводили исходно, а также через две, четыре и шесть и десять недель терапии каждым препаратом. На каждом визите регистрировались побочные эффекты проводимой терапии, если таковые отмечались; определялась приверженность лечению.

В начале и в конце исследования пациентам регистрировалась ЭКГ.

Статистический анализ

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ SAS 6.12. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений) и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Фишера и др.). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение). Различия рассценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Индивидуальный анализ

Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 10-недельной терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст.

Результаты

Антигипертензивная эффективность

Всего в исследование было включено 60 пациентов, 28 мужчин и 32 женщины. У всех диагностирована АГ 1-2-й степени. У 14 пациентов высокий риск сердечно-сосудистых осложнений был обусловлен наличием ИБС, у 10 — наличием сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Из 60 человек, данные которых были включены в статистический анализ, полностью завершили 10-не-

дельную терапию 56 пациентов: 28 в группе Стамло М и 28 в группе лечения Норваском. Выбыли из исследования 4 пациента: 2 вследствие отказа от дальнейшего участия в исследовании по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата, и двое из-за развития побочных эффектов препаратов. Отзыв согласия зарегистрирован у одного пациента, получавшего терапию Стамло М в дозе 10 мг на 4-м визите (1 центр), и одного пациента, находящегося на терапии Норваском (2 центр) на 5 визите. Двое пациентов группы Стамло М выбыли из-за побочных эффектов (1 и 3 центры).

В результате рандомизации были сформированы две группы пациентов, в одной из которых основным получаемым препаратом было Стамло М, а в другой группе — Норваск. Статистически значимых различий по возрасту, антропометрическим данным, гемодинамическим параметрам, данным лабораторных исследований, частоте предшествующего приема антигипертензивных препаратов, соотношению АГ высокого риска между группами выявлено не было (табл. 1).

На рис. 2 представлены основные данные о динамике АД на фоне монотерапии Стамло М или Норваском и комбинированного лечения ИАПФ и гидрохлортиазидом. В обеих группах наблюдался выраженный антигипертензивный эффект, достигающий статистической значимости уже на фоне монотерапии ко 2-й и 4-й неделям терапии как при лечении Стамло М, так и Норваском. Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень АД и ЧСС выявлено не было. В обеих группах не было отмечено значимого влияния на ЧСС.

Индивидуальный анализ

По данным индивидуального анализа, доза амло-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ($M \pm \sigma$)

Показатель	Стамло М (n=31)	Норваск (n=29)
Возраст, лет	$56,4 \pm 2,1$	$56,9 \pm 2,1$
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,1 \pm 0,8$	$28,9 \pm 0,8$
Длительность АГ, лет	$8,7 \pm 2,2$	$10,7 \pm 2,2$
САД, мм рт.ст.	$155,6 \pm 1,7$	$154,9 \pm 1,8$
ДАД, мм рт.ст.	$93,7 \pm 1,1$	$94,4 \pm 1,1$
ЧСС, мин ⁻¹	$72,1 \pm 1,5$	$72,4 \pm 1,5$
ИБС, n	7	7
СД, n	4	6
Другие сопутствующие заболевания, n	21	21
Принимали ранее антигипертензивные препараты, n	20	20
САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений. По всем параметрам различия между группами статистически незначимы

Рисунок 2. Уровни АД на фоне лечения у пациентов исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений; *** — $p < 0,001$ — значимость различий по сравнению с исходными значениями, М — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение

дипина 5 мг/сутки оказалась эффективной в 7 случаях: у 5-ти пациентов в группе лечения Стамло М и у 2-х пациентов в группе лечения Норваском. При лечении Стамло М для достижения целевого АД удвоение дозы потребовалось в 23 случаях, из которых 12 пациентам дополнительно был назначен лизиноприл 10 мг и в трех случаях — дополнительно гидрохлортиазид 12,5 мг.

В группе лечения Норваском удвоение дозы до 10 мг потребовалось 26 пациентам. Добавление лизиноприла 10 мг — 7 пациентам из 26, из которых трем терапия была усилена гидрохлортиазидом 12,5 мг (табл. 2).

Целевой уровень АД удалось достичь у 18 пациентов, находящихся на монотерапии Стамло М, и у 21, получающих монотерапию Норваском. Различие между препаратами не достигает статистической значимости (при сравнении относительных частот в двух группах). На рис. 3 указана частота достижения пациентами целевого уровня АД на каждом визите при лечении исследуемыми препаратами.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы и дополнительной терапии

Вид терапии и доза	Стамло М	Норваск
Амлодипин 5 мг	5	2
Амлодипин 10 мг	11	19
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг	9	4
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг	3	3
Всего больных:	28	28

Переносимость препаратов и побочные действия

Анализ переносимости антигипертензивной терапии препаратами амлодипина в виде монотерапии и в комбинации с препаратами других классов (ИАПФ, мочегонными) выявил ряд побочных эффектов. Отмечено появление отеочного синдрома, характерное для препаратов группы антагонистов кальциевых каналов, а также тахикардии. В одном случае во время приема Норваска у пациента было отмечено повышение температуры до субфебрильного уровня, сопровождавшееся рвотой, связь с приемом препарата представляется маловероятной. Отмечен также единичный случай появления зуда в области десен на фоне приема 5 мг Стамло М. Всего зарегистрировано 14 случаев побочных эффектов, из которых 2 послужили причиной выбытия пациентов из исследования: в случае развития отека носоглотки и выраженного отека лодыжек на фоне приема Стамло М. В остальных случаях побочные эффекты не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии.

Таблица 3. Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Стамло М (n=30)	Норваск (n=28)	+Листрил (n=19)
Тахикардия	1	1	0
Отек лодыжек	5*	2	0
Отек носоглотки	1*	0	0
Зуд в области десен	1	0	0
Субфебрилитет	0	1	0
Рвота	0	1	0
Слабость	0	0	1
Всего случаев, n (%)	8 (27)	5 (18)	1 (5)
* выбытие из исследования			

Таблица 4. Сопряженность побочных эффектов при приеме Стамло М и Норваска

Препарат	Побочные эффекты (число пациентов)	Побочные эффекты (число пациентов)
	Нет	Есть
Стамло (n=31)	24	7
Норваск (n=29)	24	5

Зарегистрированные во время исследования побочные реакции представлены в табл. 3.

Развитие отека носоглотки носило явный дозозависимый характер и проявилось при применении препаратов амлодипина в дозе 10 мг в 6 случаях из 8.

При анализе согласованности побочных реакций на исследуемые антигипертензивные препараты критерий Фишера не превышал критическое значение, соответствующее уровню значимости $p < 0,05$, что свидетельствует о статистически незначимом отличии между исследуемыми препаратами. Согласованность побочных эффектов представлена в табл. 4.

В остальных случаях побочные эффекты не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии ($p = 0,334$).

Обсуждение

В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов, поэтому объемы продаж дженерических препаратов растут во всем мире. В России для регистрации дженериков обязательна оценка соответствия количественного и качественного состава, физико-химических свойств и фармакокинетической эквивалентности дженерических и оригинальных препаратов. Допускаемые российским законодательством отклонения по этим параметрам приводят к регистрации лекарственных препаратов, имеющих одинаковое международное непатентованное название с оригиналом, однако существенно отличающихся по показателям терапевтической эффективности. Поэтому исследования, посвященные сравнительному изучению клинической эффективности и безопасности новых дженериков и оригинальных препаратов, крайне актуальны.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) относятся к препаратам первого ряда при лечении АГ. Амлодипин — один из первых АК пролонгированного действия. Оригинальный препарат амлодипина бесилата Норваск (Pfizer, США) известен в России более 10 лет. Популярность этого препарата за рубежом способствовала тому, что в настоящее время амлодипин производится многочисленными фармацевтическими компаниями в виде препаратов-дженериков. Однако, как показал опыт, эффективность и безопасность некоторых дженериков нередко уступает оригинально-

Рисунок 3. Доля пациентов, достигших целевого АД на визитах (%)

му препарату.

Достижение целевого уровня АД у пациентов с АГ 1-2-й степени при лечении препаратами амлодипина наиболее часто достигается при назначении этих препаратов в дозе 10 мг в сутки. В большинстве случаев монотерапия у таких пациентов оказывается неэффективной и не позволяет достичь целевого уровня АД. Для достижения целевого уровня АД у пациентов, как правило, требуется назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов различного патогенетического действия.

Наиболее оправданной, по данным последних международных исследований, является комбинация препаратов группы антагонистов кальциевых блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Данное положение нашло свое отражение в клинических рекомендациях [5].

В нашем исследовании новый дженерический препарат амлодипина Стамло М в суточной дозе 10 мг (монотерапия) позволил достичь целевого уровня АД более чем у половины пациентов с АГ 1-2-й степени, а при добавлении лизиноприла в дозе 10 мг и гидрохлортиазида в незначительном количестве достижение целевых уровней АД достигло 89% (рис. 3).

Оригинальный препарат амлодипина Норваск был эффективен в большем числе случаев в виде монотерапии в дозе 10 мг, однако доза 5 мг позволила достичь целевого АД у большего количества пациентов, получающих терапию Стамло М. По сравнению с оригинальным препаратом (Норваск) при лечении дженериком амлодипина (Стамло М) добавление к терапии ИАПФ (лизиноприл) потребовалось в несколько большем числе случаев. Целевого уровня в группе Норваска удалось достичь в 96% случаев, однако статистически значимого различия по частоте достижения целевого АД между исследуемыми препаратами не было.

При применении Стамло М 10 мг несколько чаще на-

блюдалось появление отеков голеней и стоп, чем на фоне лечения Норваском. Выявленные побочные реакции в большинстве случаев не носили серьезного характера, были ожидаемы, и различия между препаратами были статистически незначимы. Однако в 2-х случаях потребовалась отмена препарата при развитии отека ноглотки и отека голеней выраженной степени.

Заключение

Результаты проведенного сравнительного исследования по изучению нового дженерического препарата амлодипина (Стамло М) с оригинальным препаратом (Норваск) у больных АГ 1-2-й степени в целом продемонстрировали терапевтическую эквивалентность изучаемых препаратов у пациентов с АГ. Новый

дженерик амлодипина малеат (Стамло М) является эффективным и безопасным антигипертензивным средством, не уступающим по клинической эффективности оригинальному препарату амлодипина бесилату (Норваск). Наличие побочных эффектов, зарегистрированных при его применении, типично для группы препаратов амлодипина.

Большая частота достижения целевых цифр АД на фоне использования комбинированной терапии (амлодипин + лизиноприл + гидрохлортиазид) еще раз свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этой комбинации, в том числе и ее применение в виде использованных в нашем исследовании дженериков.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6):23-6.
2. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):995-1003.
3. The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97.
4. Зимин Ю.В. Современное представление о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертонии. Кардиология 1996;(9): 83-9.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359(23):2417-28.
6. Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: все ли комбинации одинаково полезны? Кардиология 2007;(2):57-63.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. Ко-ренитек в лечении умеренной и тяжелой формы течения гипертонической болезни. Тер арх 2003;75(7):21-6.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., от имени исследователей. Влияние фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлортиазидов на течение артериальной гипертонии. II часть исследования ГАРАНТ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8):28-33.
9. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталок 30К у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;1(3):35-40.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российский кардиологический журнал 2004;(4):53-7.
11. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ретарда (энала, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертония 2000;(1):52-4.