

Анализ применения некоторых антигипертензивных средств в клинической практике

Коньшкo Н. А.¹, Морозова Т. Е.²

¹ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России. Смоленск, Россия;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России. Москва, Россия

Представлены мнения ученых о результатах фармакоэкономического анализа применения антигипертензивных препаратов (АГП) в различных странах. Подчеркивается необходимость сосредоточить внимание аналитического подхода и финансирования в государственном секторе обеспечения медицинской помощью на доступности лечения и профилактики хронических заболеваний. Показатели экономической оценки эффективности различных АГП являются не только критериями более рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, но и в каждой конкретной клинической ситуации помогают выбрать

тот АГП, который обеспечит больному наиболее приемлемое качество жизни с учетом реальных финансовых возможностей.

Ключевые слова: фармакоэкономическое исследование, гипотензивные средства, женщины репродуктивного возраста.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 70–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-70-74>

Поступила 24/04-2014

Принята к публикации 27/11-2014

Study of some antihypertension drugs use in clinical practice

Konyshko N. A.¹, Morozova T. E.²

¹SBEI HPE Smolensk State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Smolensk, Russia; ²SBEI HPE First Moscow State Medical University n. a. I. M. Sechenov of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

The review provides the opinions of scientists on the results of pharmacoeconomy analysis of antihypertension drugs usage in different countries. The necessity underlined for the concentration of attention on analytic approach and financing of the State sector of healthcare support on the availability of treatment and prevention of the main chronic diseases. The parameters of economic assessment of efficacy of different antihypertension drugs are not only the criterial for rational usage of restricted resources of healthcare system, but also help to choose the

exact drug in clinical situation to provide to the patient the best life quality with real economic wealth.

Key words: pharmaco-economy study, hypotension drugs, women of fertile age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(3): 70–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-70-74>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГП — антигипертензивные препараты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЛП — лекарственные препараты, АК — антагонисты кальция, β-АБ — бета-адреноблокатор.

Многочисленные научные изыскания свидетельствуют о том, что одной из значимых целей современной медицины является фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический мониторинг. Анализ применения антигипертензивных препаратов (АГП) актуален по ряду причин: высокая частота осложнений артериальной гипертензии (АГ), терапия которых весьма дорогостоящая, инвалидизация трудоспособного населения, женщин репродуктивного возраста и их потомства; АГ является причиной от 5% до 30% всех смертей в мире. Последние аналитические сведения показывают, что показатели смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ) будут продолжать расти [1–4]. Экономическими составляющими проблемы являются рост покупательской способности трудоспособного населения, особенно женского пола, и расширение фармацевтического рынка. Объем мирового рынка рецептурных препаратов увеличился на треть за последние 3 года [5]. Определена тенденция: с ростом доходов населения становится выше уровень потребления лекарственных препаратов (ЛП), что имеет негативные стороны [6]. Больные АГ вынуждены потреблять на 50% больше медицинских услуг, чем другие категории пациентов. В США за 1995г

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkonyshko@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 893-60-58

[Коньшкo Н. А. — доцент кафедры факультетской терапии, Морозова Т. Е. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии].

на лечение АГ и ее осложнений было выделено 23,74 млрд. \$ США, в Испании — 1,685 млрд. \$ США. Около половины этих средств связаны с приобретением АГП [7].

В России ситуация осложняется невысокой осведомленностью пациентов об их состоянии и возможных рисках, внушительным списком безрецептурных препаратов, низкими комплаентностью и эффективностью [8, 9]. В связи с большим количеством представленных на современном фармацевтическом рынке АГП с одной стороны у работников здравоохранения появилась возможность рационального выбора терапии. С другой стороны имеется ряд факторов, препятствующих адекватным назначениям.

В масштабном исследовании 2010г [10] единицы статистического анализа были определены как факторы взаимодействия между производителями ЛП, фармацевтическими компаниями: фармацевтические продажи, посещения представителей или реклама, и факторы потребителей: качество лечения, частота назначения и стоимость. Поводом к данному анализу явилась общественная озабоченность по поводу тесных связей между фармацевтическими компаниями и работниками здравоохранения. Согласно опросам эти контакты, во-первых, ведут к неуместным назначениям, которые могут нанести вред пациентам; во-вторых, они влияют на предвзятость руководителей в системе здравоохранения к выбору стандартов терапии, диктуемых компаниями-производителями, что вызывает конфликт обязательств и конфликт интересов; в-третьих, они ведут к использованию ненужных и дорогих препаратов с последующим ростом расходов в системе здравоохранения и самих пациентов; в-четвертых, они могут привести к “медикализации”, приверженности к необоснованному и/или нерациональному лечению и самолечению населения; и, наконец, к снижению доверия к профессиональному статусу врачей в глазах общественности и руководящих структур. В ответ на обеспокоенность сообщества, законодатели пытались повысить прозрачность отношений между работниками практического здравоохранения и фармацевтическими компаниями. От последних требуется публичная отчетность о некоторых видах деятельности под эгидой фармацевтической индустрии [9]. Была дана оценка [10, 11] методологического качества опубликованных результатов исследований, спонсируемых фармацевтическими производителями. Авторы видят две проблемы — систематические ошибки в публикациях и предвзятость в результатах отчетности. Известна тенденция авторов представить в публикациях только выгодную, позитивную информацию с точки зрения продукта исследования.

Имеется положительный опыт контроля со стороны государственных структур, которые борются за снижение стоимости новых препаратов и прилагают активные усилия для предоставления объективной информации о назначении врачей. Например, правительство Австралии финансирует национальную службу, контролирующую назначения ЛП. В Англии существует национальный центр контроля назначений. Клинические исследования ЛП, проводимые производителями не считаются в большинстве стран окончательными даже после одобрения государственными контролирующими организациями. Это лишь отправная точка поиска обоснований для их использования. Работникам здравоохранения от врача практического звена до организатора, отвечающего за стратегические рекомендации и политику ценообразования, требуются данные о соотношении стоимость/эффективность альтернативных схем терапии.

АГ у женщин репродуктивного возраста считается значимой причиной материнской и детской заболеваемости и смертности [12, 13]. В научном анализе определили основные факторы роста затрат на медицинскую помощь женщинам: стационарная помощь беременным и родовспоможение при наличии у них соматической патологии, прежде всего, АГ и метаболического синдрома и связанных с ними осложнений. В 2008г общая средняя стоимость пребывания в стационаре беременной с заболеваниями внутренних органов составляла от 3306 \$ США, в 2012г — 9234 \$. Средняя стоимость лечения осложнений у беременных женщин и их потомства составила 326953 \$ за этот период. Авторы делают вывод, что своевременное выявление и лечение соматических заболеваний женщин репродуктивного возраста и беременных, позитивно скажется на экономике системы здравоохранения. Для успешного комбинированного лечения этих состояний и предотвращения последствий должны осуществляться адекватное обследование и лечение на ранних стадиях, а также профилактические программы среди групп риска. Посредством этих мер количество средней и тяжелой степени ССЗ может быть уменьшено на 75% [14, 15].

В ряде отечественных исследований освещаются проблемы при лечении АГ беременных. Несмотря на имеющиеся рекомендации экспертов международных и национальных обществ по борьбе с АГ беременных женщин, в мире единые взгляды и предпочтения по поводу данной проблемы пока не сформировались [16–20]. Препаратом выбора для лечения АГ беременных является препарат с доказанной безопасностью (категория В по шкале FDA) у матерей и их потомства метилдопа (альдомет, допегит). У беременных с высоким артериальным давлением (АД) используются антагонисты кальция (АК), препарат дигидропиридинового класса —

нифедипин. Короткодействующая форма нифедипина показана при гипертонических кризах у беременных. Допустимо для лечения АГ у беременных (категория В по шкале FDA) использовать большинство β -адреноблокаторов (β -АБ). Назначаемый специалистами атенолол относится к опасным для беременных женщин (категория D по шкале FDA). С целью терапии рефрактерной АГ возможно назначение клонидина, гидралазина [21]. Только после оценки суммарного риска, в малых дозах с антигипертензивной целью в период гестации применяются: тиазидные диуретики, сульфат магния.

Исследование назначений российских специалистов выявило ошибки терапии АГ беременных: в качестве препаратов первой линии в ряде случаев назначаются дибазол и папаверин; относительно противопоказанные беременным препараты раувольфии, каптоприл; препараты, не обладающие антигипертензивным эффектом. Назначения врачей не были обоснованы с точки зрения доказательной медицины, что увеличивает частоту осложнений и стоимость лечения. Рациональное назначение АГП, с учетом соотношения стоимость/эффективность, привело к следующему: при сохранении достигнутого ранее контроля АД получена существенная экономия денежных средств.

Согласно многофакторному анализу, представленному в научных исследованиях, исходно нормальный уровень диастолического АД, молодой и средний возраст пациенток, низкие приверженность антигипертензивной терапии и контроль за гемодинамическими параметрами, значительно снижают рентабельность лечения. Ведущую роль в определении экономической эффективности терапии АГ оказывает выбор медикамента. При этом отмечено, что при длительном лечении этой патологии экономически более выгодное соотношение цена/эффективность имеют β -АБ. В исследовании, охватившем ~8500 врачей и фармацевтов в Великобритании в 2005-2006 гг выполнен фармакоэкономический анализ применения АГП, в т.ч. класса β -АБ. В программе, основанной на данных о производстве и назначении ЛП, проводился систематический анализ затрат на терапию и качество лечения. Критерием эффективности в данном исследовании явились процент пациенток с АГ, у которых за последние 9 мес. уровень АД был <150/90 мм Нг. Этот показатель составил 48,2 на 100 тыс. населения. Выявлена положительная статистическая связь между индексом качества применения β -АБ и их стоимостью, что объяснялось высокой частотой применения дженериков и особенностями назначаемых дозировок в 8 исследуемых регионах Великобритании. Исследование показало, что увеличение объема назначения дженериков связано с улучшением их качества. Необходимо учитывать, что фармакоэкономическая эффективность АГП

определяется ценой конкретного препарата из класса и влиянием на фоновые заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, патологию беременности и развития плода.

В исследованиях Всемирной организации здравоохранения исходы лечения оценены по проценту доступности, соотношению цен по международным справочным базам и стоимости ЛП, учитывалась инфляция и покупательская способность [22]. Обеспеченность ЛП для лечения ССЗ была оценена как недостаточная: 26,3% в государственном секторе, 57,3% в частном секторе. Закупочные цены были весьма конкурентоспособными в некоторых странах, тогда как некоторые страны неизменно отличаются завышенными ценами. Цены в аптеках, как правило, были существенно выше, чем указанные в международных справочных системах; в некоторых странах, однако, сопоставимы. Стоимость лечения АГП превышает средний уровень заработной платы за аналогичный промежуток времени во многих случаях. Иногда, даже в случае монотерапии, лечение данными препаратами недоступно [22].

Одним из основных факторов, обуславливающих целесообразность и рациональное использование конкретного АГП, является его стоимость. Хотя ее определение в линейке АГП является достаточно простой задачей, т.к. в каждом классе препаратов существует значительный диапазон цен. Опубликованные данные о годовой стоимости антигипертензивной монотерапии; известно, что наиболее дорогими АГП применяемыми у беременных являются АК, а наименее дорогими β -АБ. Атенолол 50 мг является максимально доступным и представленным АГП, как самый дешевый универсальный препарат из класса β -АБ в государственном и частном секторах — 73,3% и 38,9% соответственно. Конечно, это касается не всех случаев и зависит от цены конкретного медикамента из определенного класса АГП. Терапия наиболее дешевым АК более низкую годовую стоимость по сравнению с наиболее дорогим β -АБ — 95 и 264 \$ США, соответственно. Ярким примером такого положения является класс β -АБ: цена лечения атенололом, с одной стороны, и карведилолом, с другой, значительно отличаются. При сопоставлении стоимости и эффективности лечения больных АГ селективными и неселективными β -АБ отмечено, что частота развития нарушений мозгового кровообращения (эклампсии) и гипертрофии левого желудочка при использовании препаратов данных классов достоверно не различалась [23, 24]. Неселективные β -АБ ухудшали функцию почек у наблюдаемых с повышенным периферическим сопротивлением и сниженным сердечным выбросом, оказывали отрицательное влияние на липидный обмен, вызывали задержку роста плода. У пациентов, принимающих неселективные

β -АБ, также отмечены большее число побочных эффектов и более низкие показатели качества жизни по сравнению с больными, получавшими селективные β_1 -АБ. По мнению авторов, более высокий уровень качества жизни больных АГ, которым назначены селективные β -АБ, компенсирует большую стоимость препаратов этого класса.

Проведен статистический анализ стоимости лечения пациенток с недавно выявленной мягкой и умеренной диастолической АГ (диастолическое АД — 95–110 мм рт.ст.) различными классами АГП. С учетом расходов на приобретение лекарств (начальные и дополнительные), проведение лабораторных исследований, затрат на посещение клиники, а также на коррекцию побочных эффектов, максимальная общая стоимость лечения отмечена при использовании АК и α_1 -адреноблокаторов, а минимальная — при использовании β -АБ. Средняя общая стоимость лечения одного респондента составила 895 \$ при приеме β -АБ, 1165 \$ — центральных α_2 -агонистов, 1288 \$ — α_1 -адреноблокаторов и 1425 \$ — АК [25].

В ходе другого исследования авторы оценили стоимость лечения АГП пациентов с мягкой и умеренной АГ. Стоимость одного года спасенной жизни при приеме пропранолола составила 10900 \$, нифедипина 31600 \$, празозина 61900 \$. При сравнительной фармакоэкономической оценке лечения АГ общая стоимость лечения включала в себя затраты на покупку лекарств, мониторинг терапии, коррекцию побочных эффектов и осложнений, а также денежную сумму, необходимую для перевода пациентов на другую терапию в случае неудачно подобранного медикамента. Отмечено, что пациенты, получавшие амлодипин, быстрее достигали нормального уровня АД. Общая стоимость терапии АГП составила 920 \$ и 946 \$ США в группах ацебутолола и амлодипина, соответственно. У этих пациентов цена препарата составляла большую часть стоимости общих затрат на лечение. По данным исследований наилучшее соотношение цена/эффективность выявлено у β -АБ. В 2013г проведено мультицентровое исследование когорты 9750 амбулаторных беременных пациенток с АГ, принимавших АК в качестве АГП ($n=1226$), метилдопа или лабеталол. Не было выявлено значимой разницы риска гемодинамических осложнений у беременных в указанных группах наблюдаемых [8].

С другой стороны, некоторые исследователи анализируют причины исчезновения с рынка старых препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. Например, альфа-метилдопа и гидралазин, являются препаратами выбора при АГ беременных, стали менее доступными и/или употребляемыми. Переключение внимания на новые препараты увеличивает затраты и часто связано с относительной неопределенностью

в отношении безопасности и эффективности не только для матери, но и для плода. Авторы видят причины исчезновения лекарств в рыночном лабиринте, сбоях в фармацевтическом производстве и регуляторных процессах. Государственная система анализа и контроля необходима для обеспечения постоянного наличия безопасных и эффективных ЛП [26].

Исследование WHO-PREMISE (World Health Organization study on Prevention of Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke) по вторичной профилактике ССЗ в 10 странах с низким и средним уровнем доходов населения обнаружило недостаточную обеспеченность АГП; 51,9% пациентов, которым согласно стандартам лечения показаны β -АБ, их не получают [27]. Это явилось результатом в ряде случаев некорректных рекомендаций врачей, или ограниченного доступа к ЛП по иным причинам. Вся корзина сердечно-сосудистых ЛП имеет средний показатель наличия в странах СНГ, по данным Всемирной организации здравоохранения, 26,3% в государственном секторе и 57,3% в частном секторе. Все указанные ЛП в частных аптеках были более доступны, чем в государственных. Подчеркивается необходимость внимательного аналитического подхода и финансирования в государственном секторе обеспечения медицинской помощью на доступности лечения и профилактики хронических заболеваний.

Реформирование системы здравоохранения в России обеспечивается в соответствии с основными стратегическими направлениями: стабилизация демографической ситуации, повышение уровня жизни и доходов населения и доступность качественной медицинской помощи.

Таким образом, клинико-фармакологический анализ применения АГП в отдельных когортах населения представляется актуальным.

Заключение

АГП, применяемые у женщин в гестационном и постгравидарном периодах ограничены четырьмя основными классами АГП. Назначение иных средств остается редким и не имеет тенденции к увеличению.

Большинство препаратов — лидеров назначений специалистов — соответствуют критериям: имеют низкую стоимость, используются в течение нескольких десятков лет.

β -АБ являются лидерами по назначению АГП у беременных.

Выявлены тенденция занижения дозировок, широкое применение короткодействующих препаратов нифедипина, миотропных спазмолитиков и, с другой стороны, неоправданно редкое использование метилдопы, гидралазина, нерациональное назначение диуретиков.

Некоторые недостатки в фармакотерапии АГ имеют объективные и субъективные причины.

В целом фармакотерапия повышенного АД у беременных женщин в настоящее время соответствует международным рекомендациям.

Показатели экономической оценки эффективности медикаментов являются не только критериями более рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, но и в каждой конкретной клинической ситуации помогают выбрать тот препарат, который обеспечит пациенту наиболее приемлемое качество жизни

с учетом реальных финансовых возможностей. Разработка системы мониторинга фармакоэкономических параметров и создание национального электронного регистра беременности позволят своевременно оценивать рациональность назначения и применения АГП, особенности и их анализ в отдельных регионах и секторах здравоохранения, оптимизировать управленческое взаимодействие на этапах научного и экономического планирования, организации практической подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием.

Литература

- Markelov MU. Marketing analysis of the market of hypotensive drugs// Information technologies in medical and educational research: Materials of inter-regional scientifically-practical conference. Kursk 2008; 2: 26-7. Russian (Маркелов М. Ю. Маркетинговый анализ рынка гипотензивных препаратов. Информационные технологии в медицинских и педагогических исследованиях: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Курск 2008; 4.2: 26-7).
- Ostroumova OD, Guseva TF. Combination therapy of arterial hypertension. Eurasian Heart J 2013; 1: 19-30. Russian (Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2013; 1: 19-30).
- Bras PL, Ricordeau P, Roussille B, Saintoyant V. L'information des médecins généralistes sur le médicament. Report No RM 2007-136 P. Inspection générale des affaires sociales. September. 2007.
- British National Formulary. BNF51. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2006.
- Guskov V. Condition and Outlook of the pharmaceutical market. leasing.bta.kz/files/9-farma_main.pdf. Russian (Гусков В. Состояние и прогноз фармацевтического рынка/ ВТА аналитика [Электронный ресурс]. 2008. Режим доступа: leasing.bta.kz/files/9-farma_main.pdf. Дата доступа 15.05.2010).
- Varpahovskaya I. Cardiovascular drugs on the world and Russian markets (part I). Remedium 2000; 10: 74-80. Russian (Варпаховская И. Сердечно-сосудистые препараты на мировом и российском рынках (часть I). Ремедиум 2000; 10: 74-80).
- Duarte JH. Hypertension: Cost-effectiveness of 2014 guidelines. Nat Rev Cardiol 2015; 12 (4): 194.
- Andreeva GF. Assessment of the level of awareness about the disease of patients with stable arterial hypertension. RFC 2005; 1: 9-12. Russian (Андреева Г. Ф. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12).
- Korenova OU. Evaluation of clinical and economical efficacy of combination antihypertensive therapy. Russ J Cardiol 2004; 5: 34-8. Russian (Кореннова О. Ю. Оценка клинико-экономической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал 2004; 5: 34-8).
- Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. PLoS Med 2010; 7(10): 1000352.
- Spurling GK. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. PLoS Med 2010; Vol. 19;7(10): 216 c.
- Gavrilenko LN. The first results of pharmacoepidemiological — sky research "drugs and pregnancy". Materials of scientific-practical conference "The National standard of pharmacology in the Republic of Belarus of 25 years". Minsk 2010; 37-40. Russian (Гавриленко Л. Н. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования "лекарственные средства и беременность". Материалы научно-практической конференции "Клинической фармакологии в Республике Беларусь 25 лет". Минск 2010; 37-40).
- Tkachova ON. Actual questions of pathogenesis, diagnosis and treatment of arterial hypertension in pregnant women. M: AGRI 2006; 140 p. Ткачева О. Н. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. М.: АГРИ 2006; 140 с).
- Huynh L, McCoy M, Law A. Systematic literature review of the costs of pregnancy in the US// Pharmacoeconomics 2013; 31(11): 1005-30.
- Othman N, Vitry A, Roughhead EE. Quality of pharmaceutical advertisements in medical journals: a systematic review. PLoS One 2009; 4: 6350.
- Liskovich VA. Some questions assignments pharmacological agents in pregnant women with high blood pressure. Reproductive Health 2010; 6: 23-5. Russian (Лискович В. А. Некоторые вопросы назначений фармакологических средств у беременных женщин с повышенным артериальным давлением. Репродуктивное здоровье 2010; 6: 23-5).
- Oganov RG, Kulakov VI, Tkachova ON. DIALOG, a multicenter epidemiological study of approaches to the treatment and diagnosis of pregnancy-induced hypertension in Russia. Arterial'naja gipertenzija 2008; 14(1): 27-39. Russian (Оганов Р. Г., Кулаков В. И., Ткачева О. Н. Многоцентровое эпидемиологическое исследование "Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России "ДИАЛОГ"". Артериальная гипертензия 2008; 14(1): 27-39).
- Shehtman MM. Diseases of the respiratory and circulatory pregnant. M: Triada-S 2002; 232 p. Russian (Шехтман М. М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. М.: Триада-Х 2002; 232 с).
- Maclure M. Measuring prescribing improvements in pragmatic trials of educational tools for general practitioners. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98(3): 243-52).
- The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, 2003.
- Szucs TD, Burnier M, Erne P. Cost-effectiveness of losartan versus atenolol in treating hypertension — an analysis of the LIFE study from a Swiss perspective. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18(5): 391-7.
- Department of Health. A first class service: quality in the new NHS. London: DOH; 1998. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4006902
- Venkataraman S, Stremersch S. The debate on influencing doctors' decisions: are drug characteristics the missing link? Manage Sci 2007; 53: 1688-701.
- Verbeke F1, Lindley E, Van Bortel L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(3): 490-6.
- Higgins J. Assessing risk of bias in included studies. In: Altman DG, Higgins JPT, G S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 501 The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: Wiley-Blackwell 2008.
- Heyman SN, Ben Yehuda A, Brezis M. Additional remedies for the failing departments of internal medicine. Harefuah 2010; 149(12): 756-7.
- de Bakker DH, Coffie DS, Heerdink ER, et al. Determinants of the range of drugs prescribed in general practice: a cross-sectional analysis. BMC Health Serv Res 2007; 7: 132.