

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

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

Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

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

Цель. Сравнить эффективность фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в достижении целевого уровня артериального давления (АД), оценить динамику эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и выраженности микроальбуминурии (МАУ), определить отношение стоимости к эффективности (ОСЭ).

Материал и методы. Обследованы 75 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2 степени в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Пациенты группы А (n=25) получили фиксированную комбинацию оригинального периндоприла+индапамида; группы В (n=30) – фиксированную комбинацию дженерического эналаприла+индапамида; группы С (n=20) – фиксированную комбинацию оригинального эналаприла+гидрохлортиазида. АД контролировали через 4, 8 и 12 нед, ЭЗВД и МАУ – исходно и через 12 нед. Рассчитывали ОСЭ.

Результаты. Максимальный антигипертензивный эффект отмечен в группе С (снижение систолического АД (САД) на $46,6 \pm 1,3$ мм рт.ст.), затем следовали группы А (снижение САД на $43,1 \pm 0,8$ мм рт.ст.) и В (снижение САД на $40,0 \pm 0,8$ мм рт.ст.). По приросту ЭЗВД порядок групп был следующим: А ($\Delta 4,52\%$), С ($\Delta 3,14\%$), В ($\Delta 3\%$); по снижению частоты МАУ у больных: А (с 48% до 8%), В (с 40% до 23%) и С (с 40% до 25%). При фармакоэкономическом анализе выявлено, что комбинация С обеспечивает наименьшую стоимость снижения АД (12,33 руб/мм рт.ст.) и коррекции одного случая МАУ (1 514 руб/случай). По улучшению ЭЗВД наименьшим показателем ОСЭ обладает комбинация А (2 805 руб/случай).

Заключение. У пациентов с АГ, эндотелиальной дисфункцией и/или МАУ с точки зрения фармакоэкономики целесообразно использовать комбинацию оригинального эналаприла+гидрохлортиазида и комбинацию оригинальных периндоприла+индапамида.

Ключевые слова: оригинальный, дженерический, антигипертензивная терапия.

РФК 2011;7(6):703–707

Comparative efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with moderate arterial hypertension accompanied by type 2 diabetes

E.I. Tarlovskaya, Yu.A. Balandina*, I.E. Sapozhnikova, N.S. Maksimchuk

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

Aim. To compare efficacy of different fixed antihypertensive combinations in achievement of the target level of blood pressure (BP), to evaluate the dynamics of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) and microalbuminuria (MAU) and to calculate cost-effectiveness ratio (CER).

Material and methods. Patients (n=75) with moderate hypertension (HT) accompanied by type 2 diabetes (DM) were studied. The patients were randomized in groups A, B or C. Patients of group A (n=25) received a fixed combination of the original perindopril+indapamide, patients of group B (n=30) – a fixed combination of the generic enalapril+indapamide, patients of group C (n=20) – a fixed combination of the original enalapril+hydrochlorothiazide. Office BP was examined within the 4, 8 and 12 weeks, EDVD and MAU were determined initially and after 12 weeks of therapy. CER was also calculated.

Results. The maximal antihypertensive effect was observed in group C (systolic BP (SBP) decreased in 46.6 ± 1.3 mm Hg), followed by group A (SBP decreased in 43.1 ± 0.8 mm Hg) and B (SBP decreased in 40.0 ± 0.8 mm Hg). The groups were distributed as follows (in descending order): according to EDVD rise - group A ($\Delta 4.52\%$), C ($\Delta 3.14\%$) B ($\Delta 3\%$); according to MAU prevalence rate reduction - group A (from 48% to 8%), B (from 40% to 23%) and C (from 40% to 25%). The "C" combination provided the lowest cost of BP reduction (12.33 rubles/mm Hg) and correction of MAU prevalence rate (1 514 rubles/case). According to EDVD improvement combination "A" had the lowest CER (2 805 rubles/case).

Conclusion. According to pharmacoeconomic analysis the fixed combination of original enalapril+hydrochlorothiazide and the fixed combination of original perindopril+indapamide should be used in patients with moderate arterial hypertension, endothelial dysfunction and/or MAU.

Key words: original drug, generic drug, antihypertensive therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):703–707

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 650397@mail.ru.

К реалиям нашего времени относится тот факт, что сахарный диабет (СД) стал одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Количество больных прогрессивно увеличивается во всём мире и по прогнозам к 2030 г. составит около 366 млн [1]. Недаром СД определен ВОЗ как «неинфекционная эпидемия». В структуре заболеваемости СД 2 типа составляет 85-90% всех случаев диабета. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у данной категории пациентов. Около 65-75% всех случаев смерти от СД типа 2 приходится на долю поражений сердечно-сосудистой системы [2]. Артериальная гипертензия (АГ) является веду-

щим фактором развития и прогрессирования ССЗ. По данным Национального государственного регистра больных СД, распространенность АГ среди лиц с СД 2 типа составляет 80%, хотя фактически эта цифра выше. Обнадуживает тот факт, что АГ является модифицируемым фактором риска. Поэтому при адекватном контроле артериального давления (АД) возможно снизить частоту осложнений, случаев инвалидизации и сохранить трудоспособность пациентов. Таким образом, необходимость лечения АГ у лиц с СД 2 типа сложно недооценить. Кроме того, при развитии нефропатии рекомендованы более жесткие цифры целевого давления, а именно < 130/80 мм рт.ст. [3]. Чтобы достичь поставленной цели, необходимо при выборе антигипертензивной терапии учитывать механизм развития АГ при СД 2 типа. В связи с необходимостью достижения более низких цифр целевого АД наиболее актуальной уже на старте лечения становится комбинированная терапия, особенно ее фиксированные комбинации. Учитывая ведущие патогенетические механизмы, а именно гипер-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

Баландина Юлиана Алексеевна – ассистент той же кафедры

Сапожникова Ирина Евгеньевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Максимчук Надежда Сергеевна – ассистент той же кафедры

активацию РАС, объемзависимый и солечувствительный характер АГ, обоснованной будет являться терапия комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и метаболически нейтрального низкодозового диуретика (индапамида или гидрохлортиазида в дозе 12,5-25 мг/сут). Обоснованным является назначение фиксированной комбинации иАПФ периндоприла, который в силу высокой тканевой специфичности помимо антигипертензивного оказывает также органопротективное действие, и диуретика индапамида, обладающего вазодилатирующими свойствами и не оказывающего негативного влияния на обмен углеводов и липидов [4,5]. Нельзя забывать тот факт, что одним из наиболее изученных иАПФ в лечении пациентов с СД 2 типа является эналаприл [6]. В настоящее время ко всем антигипертензивным препаратам предъявляются повышенные требования: помимо достоверного снижения давления они проходят проверку для оценки их влияния на эндотелиальную функцию, которая является непосредственным предиктором сердечно-сосудистых осложнений [7].

Целью исследования явилось сравнение эффективности разных комбинаций антигипертензивных препаратов в достижении целевого уровня АД, оценка динамики эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и выраженности микроальбуминурии (МАУ) на фоне лечения, определение показателей затратной эффективности CER (Cost-effectiveness ratio) каждого варианта.

Материал и методы исследования

Обследованы 75 пациентов с АГ 2 степени в сочетании с СД 2 типа.

Критерии включения в исследование: АГ 2 степени при отсутствии регулярной антигипертензивной терапии, документированный диагноз СД 2 типа.

Критериями невключения являлись непереносимость иАПФ; серьезные нарушения функции почек (креатинин сыворотки >220 мкмоль/л); серьезные нарушения функции печени [увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы]; некоррегированные электролитные нарушения (калий $<3,5$ ммоль/л или $>5,5$ ммоль/л); подагра; вторичная или злокачественная АГ; бронхиальная астма; тахикардия; синкопе неизвестной этиологии; острые сердечно-сосудистые катастрофы в предшествующие 3 мес; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК по NYHA; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; серьезные сопутствующие заболевания, включая онкологические; беременность и лактация.

Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Участники исследования рандомизированы в группы А, В или С с помощью таблицы случайных чисел, что определило численное неравенство по группам.

Пациенты группы А (n=25) получали фиксированную комбинацию периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел А форте, Servier, Франция), пациенты группы В (n=30) — фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Энзикс, Hemofarm, Сербия), а пациенты группы С (n=20) — фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг и гидрохлортиазида 6,25 мг (1/2 таблетки Ко-ренитек, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды).

Целевым уровнем считали АД $<130/80$ мм рт.ст. Пациенты вели дневник самоконтроля АД, офисное АД контролировали через 4 нед с возможным удвоением дозы иАПФ при необходимости. К 8-й нед наблюдения при недостижении целевого уровня для дальнейшего лечения добавлялся амлодипин 5 мг.

Исходно и через 12 нед лечения у пациентов оценивали ЭЗВД по методике Celermajer [8] на аппарате Acuson 128XP\ 10с (США) в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц и выраженность МАУ полуколичественным способом с помощью тест-полосок Акку-Чек Микраль-Тест. Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом анализаторе Vitalit 1000 с определением уровней общего холестерина (ОХС), креатинина (энзиматическим колориметрическим методом), АСТ, АЛТ (кинетическим методом), концентрации гликозилированного гемоглобина (иммунотурбидиметрическим методом), калия (турбидиметрическим методом без депротеинизации). Кровь забиралась утром натощак в вакуумную систему для забора венозной крови.

Оценку безопасности проводили по частоте зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) во время каждого визита.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat-Soft Inc.). Применяли стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартной ошибки среднего $M \pm m$), для сравнения данных использовали параметрические (парный t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (χ^2 , точный критерий Фишера). За критический уровень значимости принят 0,05. Для фармакоэкономического анализа выбран метод «затраты-эффективность», где показатель затратной эффективности CER определен как отношение стоимости к эффективности: $CER = DC/Ef$, где DC — прямые затраты на фармакотерапию; Ef — эффективность.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Исходно группы А, В и С не различались по всем приведенным параметрам ($p > 0,05$).

К 12-й нед лечения все пациенты достигли целевого уровня АД. В группе А 15 (60%) пациентов достигли целевого уровня АД на начальной дозе препаратов, 9 (36%) — на удвоенной, а 1 (4%) пациенту потребовалось дополнительное назначение амлодипина на 8-й нед лече-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование (n=75)

Признак	Группа А (n=25)	Группа В (n=30)	Группа С (n=20)
Возраст, годы	55,2±1,4	56,1±0,9	56,7±1,9
Индекс массы тела, кг/см ²	32,4±1,4	33,1±0,8	33,4±1,5
Систолическое АД, мм рт.ст.	163,4±0,7	165,0±0,8	164,5±0,9
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,0±0,7	95,2±0,7	94,5±0,9
Гликированный гемоглобин, %	8,3±0,5	8,4±0,5	8,9±0,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,88±0,18	5,96±0,18	5,53±0,20
АЛТ, МЕ/л	26,4±1,9	27,4±1,9	25,4±2,2
АСТ, МЕ/л	28,0±2,5	29,5±2,5	28,2±1,9
Калий, мэкв/л	4,48±0,10	4,51±0,10	4,41±0,17
Креатинин, мкмоль/л	73,1±3,3	70,5±2,7	71,7±5,1

данные представлены в виде M±m

Таблица 2. Динамика АД в исследуемых группах

	Группа А (n=25)			Группа В (n=30)			Группа С (n=20)		
	Исходно	Через 12 нед	Δ мм рт.ст.	Исходно	Через 12 нед	Δ мм рт.ст.	Исходно	Через 12 нед	Δ мм рт.ст.
САД, мм рт.ст.	163,4±0,7	120,28±0,5*	43,1±0,8	165,0±0,8	125,0±0,5* ^{aa}	40,0±0,8	164,5±0,9	117,0±0,5* ^{abbb}	46,6±1,3
ДАД, мм рт.ст.	94,0±0,70	71,4±0,4*	22,6±0,6	95,16±0,7	76,4±0,2* ^{aaa}	18,7±0,7	94,5±0,9	71,2±0,5* ^{bbb}	23,2±1,1

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе;
^a p<0,05, ^{aa} p<0,01, ^{aaa} p<0,001 по сравнению с группой А; ^{bbb} p<0,001 по сравнению с группой В

ния. В группе В 18 (60%) пациентов достигли целевого уровня АД на начальной дозе препаратов, 10 (33%) — на удвоенной дозе иАПФ, а 2 (7%) — с дополнительным назначением амлодипина. В группе С 12 (60%) пациентов достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а 8 (40%) — на удвоенной. Назначение амлодипина пациентам данной группы не потребовалось.

При сравнении групп А и С они оказались сопоставимы по степени динамики ДАД (p>0,05), однако в группе С достигнуто большее снижение САД (p<0,05), причём на двухкомпонентной терапии для всех испытуемых. Динамика АД представлена в табл. 2.

Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям, поэтому динамика АД оценивалась с позиции эффективности именно антигипертензивных препаратов.

При изучении ЭЗВД у исследуемых пациентов за норму принимали прирост диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией более 10%. О наличии эндотелиальной дисфункции свидетельствовал вазоспазм или прирост менее 10% [10]. Пациенты были сопоставимы по исходным показателям среднего значения ЭЗВД в группах (p>0,05). Причём в группе А у 22 (88%) пациентов наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (0<ЭЗВД<10%), у 2 (8%) — диаметр артерии без динамики (ЭЗВД=0), у 1 (4%) — норма. В группе В: неадекватная ЭЗВД у 24 (80%), ЭЗВД<0 у 2 (7%), ЭЗВД=0 у 2 (7%), норма у 2 (6%) пациентов. В группе С: 15 (75%), 0, 2 (10%) и 3 (15%), соответственно. К 12-ой нед (рис. 1) удалось добиться достоверного прироста ЭЗВД во

всех группах: в группе А с 6,52±0,51 до 11,04±0,59% (Δ 4,52±0,13%), в группе В с 5,82±0,67 до 8,86±0,56% (Δ 3±0,32%), в группе С с 6,26±0,75 до 9,4±0,79% (Δ 3,14±0,29%) (p<0,05).

Исходно утренняя МАУ в диапазоне 20-50 мг/л выявлена у 12 (48%) пациентов в группе А, у 12 (40%) в группе В и у 8 (40%) в группе С. К концу наблюдения среди лиц с исходной МАУ экскреция альбумина сохранилась у 2 (8%) пациентов в группе А, у 7 (23%) в группе В и у 5 (25%) в группе С. Доля лиц, достигших положительного эффекта, в группе А оказалась больше, чем в группах В и С (φ*эмп=2,195 при сравнении групп А и В, φ*эмп=2,151 при сравнении групп А и С, т.е. нулевая гипотеза об отсутствии различий по группам отвергается).

В фармакоэкономическом анализе при определении затрат была учтена только стоимость антигипертензивных препаратов, так как во всех группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Для расчёта средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены 5-ти аптек г. Кирова на 01.10.2011. Затраты на фармакотерапию рассчитывались за 12-недельный период наблюдения на всех представителей данной группы с учетом изменения дозировок и по необходимости добавления амлодипина. Общая стоимость лечения за 12 нед составила: группа А — 50 505 руб, группа В — 19 282 руб, группа С — 11 492 руб. Средняя стоимость 12-недельного лечения на 1 человека: группа А — 2 020,20 руб, группа В — 642,73 руб, группа С — 574,60 руб.

Стоимость снижения САД на 1 мм рт.ст. составила в группе А 46,87 руб, в группе В — 16 руб, в группе С — 12,33 руб.

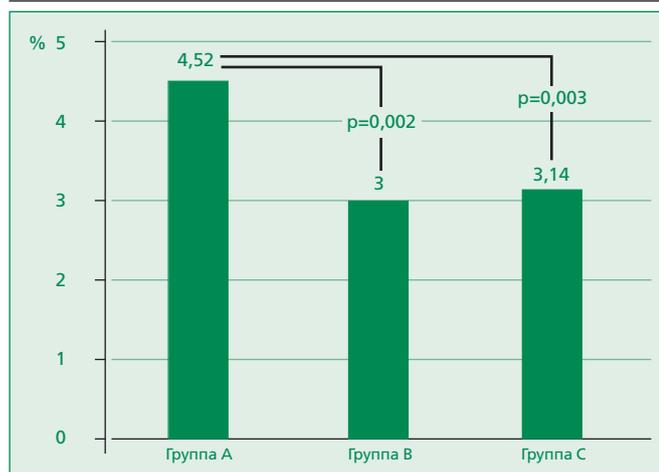


Рисунок 1. Прирост показателя ЭЗВД в исследуемых группах за 12 нед терапии

Стоимость снижения ДАД на 1 мм рт.ст. составила в группе А 89,39 руб, в группе В — 34,37 руб, в группе С — 24,71 руб. В результате проведенного анализа выявлено, что комбинация оригинального эналаприла и гидрохлортиазида обеспечивает наименьшую стоимость снижения как САД, так и ДАД у одного больного за 12 нед лечения.

Согласно данным литературы, результатом успешного терапевтического воздействия на эндотелий является прирост ЭЗВД на 4,5% от исходной у конкретного больного [10]. В нашем наблюдении максимальный эффект достигнут в группе А (различия с группами В и С достоверны, $p < 0,05$). Стоимость достоверного улучшения ЭФ, то есть увеличение ЭЗВД на 4,5% и более от исходной, составила в группе А 2 805 руб/случай, в группе В — 3 214 руб/случай, в группе С — 2 873 руб/случай. Наименьшим показателем «затраты-эффективность» в данном случае обладает комбинация оригинальных периндоприла и индапамида, что даёт право рассматривать её как более предпочтительный вариант. Лишь немного уступает ей по затратной эффективности комбинация оригинального эналаприла и гидрохлортиазида. Затраты на успешную коррекцию одного случая МАУ среди лиц, имевших её в начале наблюдения, составили в группе А 2 553 руб, в группе В — 1 685 руб, в группе С — 1 514 руб. Таким образом, наибольшей рентабельностью при коррекции МАУ обладал препарат группы С (Ко-ренитек).

Зарегистрированные НЯ во время контрольных визитов не потребовали отмены терапии. В первый мес приёма препаратов в группе А наблюдались 2 случая тошноты, 1 метеоризма, в группе В — 2 случая гастралгии (в анамнезе хронический гастродуоденит), 1 тошноты, 2 сухого кашля (связь с бронхолегочной патологией не выявлена), в группе С — 1 случай тошноты. Связь симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта с изучаемыми классами препаратов маловероятна. Возникновение кашля на фоне приёма иАПФ возможно вследствие накопления брадикинина. Учитывая слабую выраженность и частоту данного НЯ, а также согласие пациентов, было решено продолжить наблюдение.

Обсуждение

Больные СД 2 типа+АГ являются непростой категорией пациентов, что обусловлено более тяжелыми и частыми поражениями органов-мишеней, сложностью адекватного контроля АД, зачастую невысоким комплаенсом, связанным с необходимостью приема большого числа препаратов. Так, для пациентов с СД 2 типа характерны грубые нарушения функции эндотелия в виде парадоксальной вазоконстрикторной реакции или отсутствие должного прироста диаметра артерии при проведении пробы. В условиях накопления конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и вследствие нарушения липидного обмена происходит снижение выработки и избыточное разрушение оксида азота, который является вазодилататором. С другой стороны, известно, что в патогенезе АГ при СД лежит повышенная активность симпатической нервной системы, что увеличивает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям [9].

В ряде исследований было установлено, что иАПФ улучшают функцию эндотелия. Особенно это относится к представителям, обладающим высокой аффинностью к тканевой РАС, в частности периндоприлу [11], рамиприлу [12], реже — эналаприлу [13]. По данным исследований М.Е. Safar et al., известно, что максимальное увеличение диаметра плечевой артерии происходит под влиянием терапии эналаприлом [14] и периндоприлом [15]. По сведениям О.М. Моисеева и соавт., лечение эналаприлом в течение 12 нед увеличивало объемную скорость кровотока плечевой артерии и улучшало функцию эндотелия [16]. Сходные данные получены В.Ф. Мордовиным и соавт. [17]. В исследовании TREND было доказано восстановление ЭЗВД коронарных артерий на терапии квинаприлом по сравнению с группой плацебо [18]. В исследовании BANFF сравнивались эффекты квинаприла 20 мг, эналаприла 10 мг, амлодипина 5 мг и лозартана 50 мг на кровоток и дилатацию плечевой артерии. Квинаприл вызвал статистически значимое ($p < 0,02$) улучшение функции эндотелия по сравнению с исходной [19]. Препараты класса иАПФ подавляют активность циркулирующей и сосудистой РАС, что сопровождается снижением ангиотензин II-опосредованного образования супероксидных анионов и увеличением брадикинин-опосредованного высвобождения NO.

Известно, что МАУ является отражением генерализованной эндотелиальной дисфункции [7]. Итак, что касается нефропротективных свойств иАПФ, то они доказаны для фиксированной комбинации Нолипрела (престариум+индапамид) в условиях рандомизированного клинического исследования PREMIER (Preterax in albuminuria regression) [20]. Достоверное уменьшение МАУ на фоне терапии эналаприлом продемонстрировало исследование NESTOR [21]. Сравнительное изучение фозиноприла и эпросартана у больных с СД 2 типа показало, что оба препарата вызывают снижение МАУ, но эпросартан уступал фозиноприлу [22]. В исследовании PREVENT-IT статистически достоверное уменьшение экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, при-

нимавших фозиноприл, по сравнению с контрольной группой было отмечено уже через 3 мес после начала лечения [23]. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании BENEDICT было выявлено, что лечение АГ комбинацией трандолаприл/верапамил достоверно снижает частоту МАУ у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо [24]. По результатам исследования ИРИС установлено, что монотерапия лизиноприлом и его фиксированной комбинацией с гидрохлортиазидом оказывает нефропротективное действие, заключающееся в значимом уменьшении выраженности МАУ [25]. Полученные данные подчеркивают значимость медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции с целью предупреждения развития сосудистых осложнений у больных с АГ и СД 2 типа. Это нашло подтверждение в проведенном нами исследовании. Именно комбинация, в составе которой присутствует иАПФ периндоприл, имеющий высокое сродство к тканевому звену РАС, продемонстрировала большие возможности по модификации вазорегулирующей функции эндотелия, а также оказалась наиболее эффективной в отношении снижения уровня экскреции альбумина с мочой у больных с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии.

Целью проведения фармакоэкономического анализа явилось определение оптимального соотношения клинической эффективности и экономической целесообразности применения той или иной комбинации. В результате проведения фармакоэкономического анализа выявлено, что с целью снижения АД фиксированная комбинация энала-

прил+гидрохлортиазид (Ко-ренитек) является наименее затратной. В отношении нормализации эндотелиальной функции наибольшей рентабельностью обладает фиксированная комбинация периндоприл+индапамид (Нолипрел А форте), лишь ненамного превосходя предыдущую. В отношении ликвидации МАУ фиксированная комбинация, применяемая в группе С, оказалась наиболее выгодной. Особо обращает на себя внимание тот факт, что менее дорогостоящая фиксированная комбинация группы В (комбинация дженерических препаратов) не лидирует в фармакоэкономическом анализе. Это ставит под сомнение терапевтическую взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при лечении АГ у пациентов с СД 2 типа, для которых характерно нарушение вазорегулирующей функции эндотелия и более вероятно возникновение МАУ, целесообразно с точки зрения фармакоэкономики использовать комбинацию оригинального эналаприла+гидрохлортиазида (Ко-ренитек) или комбинацию оригинальных периндоприла+индапамида (Нолипрел А форте). Обе антигипертензивные комбинации обладают высокой эффективностью и независимыми органопротективными свойствами. Что касается комбинации дженерических эналаприла+индапамида, то ее применение у пациентов с АГ, наличием эндотелиальной дисфункции и/или МАУ нецелесообразно с точки зрения фармакоэкономики.

Литература

- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–53.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and hypertension. Moscow: MIA; 2006. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА; 2006).
- National guidelines for diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7 (6) suppl 2: 1–42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) приложение 2: 1–42).
- Kaplan N., editor. Noliiprel (Scientific dossier). Moscow: Publishing group "Servier"; 2003. Russian (Каплан Н., редактор. Нолипрел (Научное досье). М.: Издательская группа "Сервье"; 2003).
- Galiavich A.S., Khamidullina A.R., Galiavich R.A. Effect of antihypertensive drugs on some humoral parameters of endothelial function. *Kardiologiya* 2009;49(5):30–3. Russian (Галаявич А.С., Хамидуллина А.Р., Галаявич Р.А. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия. Кардиология 2009;5:30–33).
- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
- Ochodnický P., Henning R.N., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 Suppl 2:S151–62.
- 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): 1111–1115.
- Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. Importance of endothelial dysfunction in patients with diabetes type 2. *Fundamentalnye Issledovaniya* 2011; (7): 248–252. Russian (Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Фундаментальные исследования 2011; (7): 248–252).
- Muesan M.L., Salvetti M., Painsi A. et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008; 26(8):1612–1618.
- Antony I., Lerebours G. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115–22.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Prasad A., Husain S. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 1996; 94 (suppl I): I-61. Abstract.
- Simon A.C.H., Levenson J.A., Safar A.M., Bouthier J.D., Safar M.E. ACE inhibition and brachial artery haemodynamics in Hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 243S–246S.
- Safar M.E. Treatment for one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S33–9.
- Moiseev O.M., Berkovich O.A., Vileval'de S.V., Emel'yanov I.V. Effect of enalapril on the development of thrombotic and inflammatory changes in hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2005;(4):76–80. Russian (Моисеев О.М., Беркович О.А., Вилевальде С.В., Емельянов И.В. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. Российский Кардиологический Журнал 2005;(4):76–80).
- Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E. et al. Assessment of antihypertensive effect EDNITa. *Gedeon Richter v SNG* 2001; 4(8): 15–17. Russian (Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., и др. Оценка антигипертензивного эффекта ЭДНИТа. Геден Рихтер в СНГ 2001; 4(8): 15–17).
- Mancini G., Henry G., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND Study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
- Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60–6.
- Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
- Marre M., Puig J.G., Kokot F. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22(8):1613–22.
- Crescenzi G., Derosa G., Muggellini A. et al. Fosinopril vs eprosartan in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl 1): 1131: A 365.
- Asselbergs F.W., Dierks G.F.H., Hillege H.L. et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004; 110: 2809–2816.
- Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial for (BENEDICT). Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2004; 351(19):1941–51.
- Chazova I.E., Ratova L.G., Kolos I.P. et al. Nephroprotection in the treatment of patients with hypertension (the IRIS study). *Sistemnye Gipertenzii* 2005; 7(1):3–8. Russian (Чацова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией (результаты исследования ИРИС). Системные гипертензии 2005; 7(1):3–8).

Поступила 15.11.2011

Принята в печать 29.11.2011