

Н.Б.СИДОРЕНКОВА<sup>1</sup>, О.Г.ЖГУТ<sup>1,2</sup>, А.В.МАНУКЯН<sup>1,2</sup>

# Фармакоэкономическое обоснование терапии

## АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ НАЛИЧИИ

## МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии является одной из ключевых позиций современной кардиологии. Особенно актуальным представляется совершенствование гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом.**

**Н**аличие метаболических нарушений при артериальной гипертензии определяет высокую частоту поражения органов-мишеней, а также изменения суточного профиля артериального давления [4–11]. Для снижения высокого интегрального риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией при наличии метаболических нарушений необходимо достижение целевых значений артериального давления, вероятность чего повышается при назначении комбинированной гипотензивной фармакотерапии [12–17]. Ведущими механизмами развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме являются гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушение функционирования ионтранспортных клеточных механизмов [3, 18–24]. В связи с этим, патогенетически обоснованным является включение в комбинированную гипотензивную терапию ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. Вместе с тем до настоящего времени остается неизученной сравнительная клиническая и фармакоэкономическая эффективность комбинированной терапии с использованием ингибиторов АПФ и антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертензией при наличии метаболических нарушений.

### ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Для изучения клинической и фармакоэкономической эффективности различных вариантов комбинированной терапии с использованием свободных сочетаний ингибитора АПФ и антагонистов кальция недигидропиридинового или дигидропиридинового ряда у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом было проведено исследование. В основу работы положены результаты обследования 150 больных с артериальной гипертензией II–III степени (ВОЗ МОГ, 1999) в сочетании с метаболическим синдромом (АТР III NCEP, 2001). Среди включенных в исследование пациентов было 41% мужчин и 59% женщин. Возраст больных варьировал от 34 до 66 лет. Индекс массы тела в 5% случаев соответствовал избыточной массе тела, в 61% — ожирению I степени, в 32% — ожирению II степени и в 2% — ожирению III степени. Распределение жировой ткани у всех пациентов было по абдоминальному типу. У 73% больных выявлены различные варианты нарушений углеводного обмена. Содержание общего холестерина составило  $6,11 \pm 0,08$  ммоль/л, холестерина ЛПНП —  $4,26 \pm 0,07$  ммоль/л. Индекс атерогенности составил  $5,77 \pm 0,12$ . Работа выполнена в дизайне открытого проспективного рандомизирован-

ного исследования в двух параллельных группах по 75 больных в каждой. Больным была назначена комбинированная фармакотерапия. Пациенты первой группы получали эналаприл (Эналаприл, Hemofarm, Словения) и верапамил SR (Изоптин SR, Knoll, Германия), больные второй группы — эналаприл (Эналаприл, Hemofarm, Словения) и амлодипин (Норваск, Pfizer, США). Эналаприл назначали 2 раза в сутки, верапамил SR и амлодипин — 1 раз в сутки. Начальная доза эналаприла составила 5 мг/сут., верапамил SR — 120 мг/сут., амлодипина — 2,5 мг/сут. Каждые 2 недели проводили постепенное титрование доз. Эффективность лечения оценивали через 12 недель.

Использование комбинаций эналаприла с верапамилем SR и амлодипином привело к статистически значимому снижению частоты основных клинических симптомов. В обеих группах уменьшилась частота головных болей, головокружения, кардиалгий. В группе эналаприла/верапамила SR достоверно уменьшилась частота жалоб на сердцебиение. Через 12 недель лечения выявлено статистически значимое снижение клинического систолического, диастолического и среднего АД в обеих группах исследования при отсутствии достоверных различий между группами. Обе комбинации препаратов вызывали снижение пульсового артериального давления и оказывали благоприятное влияние на суточный ритм артериального давления.

Наше исследование показало, что вариабельность систолического и диастолического артериального давления

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии.

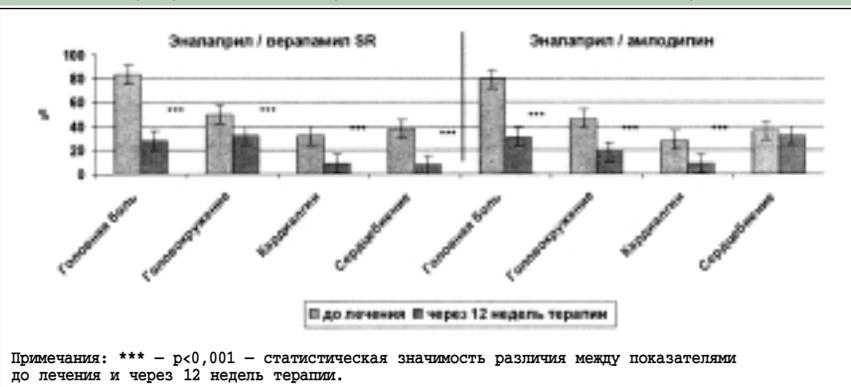
<sup>2</sup> НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул» ОАО РЖД.

**ТАБЛИЦА 1** Фармакоэкономическая эффективность двух вариантов комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

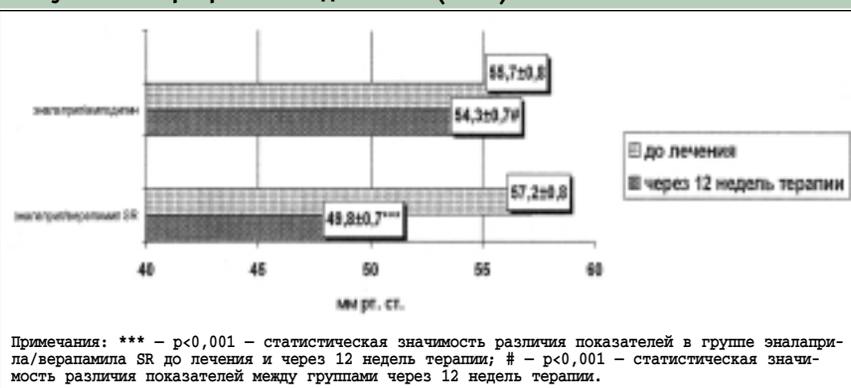
Показатели	$K_1$	$K_2$	$K_1/K_2$
Систолическое АД	35,9	103,0	1 / 2,9
Среднее АД	40,9	99,4	1 / 2,4
ИВ дневного САД	18,5	55,4	1 / 3,0
ИВ ночного САД	18,2	50,3	1 / 2,8
ИВ дневного ДАД	21,7	44,7	1 / 2,1
ИВ ночного ДАД	21,1	45,1	1 / 2,1
СИ САД	27,0	125,8	1 / 4,7
СИ ДАД	48,1	78,3	1 / 1,6
Е/А	37,6	242,5	1 / 6,4
Микроальбуминурия	21,8	60,2	1 / 2,8
Индекс атерогенности	91,0	207,1	1 / 2,3
Интегративный коэффициент	34,7	101,1	1 / 2,9

Примечания:  $K_1$  – коэффициент «стоимость/эффективность» для эналаприла/верапамила SR,  $K_2$  – коэффициент «стоимость/эффективность» для эналаприла/амлодипина, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс, Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения.

**РИСУНОК 1** Влияние комбинированной терапии на клинические симптомы больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом



**РИСУНОК 2** Влияние двух вариантов комбинированной терапии на пульсовое артериальное давление ( $X \pm m$ )



под влиянием двух вариантов комбинированной терапии изменялась неоднозначно. Так, в группе эналаприла/верапамила SR наблюдалось статистически значимое снижение вариабельности как систолического, так и диастолического артериального давления. В группе эналаприла/амлодипина статистически значимо изменилась только вариабельность диастолического АД.

Применение комбинации эналаприла с верапамилом SR привело к достоверному снижению среднесуточных значений частоты сердечных сокращений – с  $73,6 \pm 0,8$  до  $64,8 \pm 0,8$  уд/мин. ( $p < 0,001$ ). Применение эналаприла с амлодипином привело к статистически значимому увеличению частоты сердечных сокращений: с  $72,2 \pm 0,9$  до  $76,5 \pm 0,8$  уд/мин. ( $p < 0,001$ ).

Через 12 недель терапии в группе эналаприла/амлодипина показатели общего периферического сосудистого сопротивления были достоверно ниже, чем в группе эналаприла/верапамила SR ( $p < 0,001$ ).

Частота микроальбуминурии у пациентов с артериальной гипертензией при наличии метаболического синдрома составила 73%. Через 12 недель комбинированной терапии микроальбуминурия уменьшилась статистически значимо под влиянием обоих вариантов двухкомпонентной терапии.

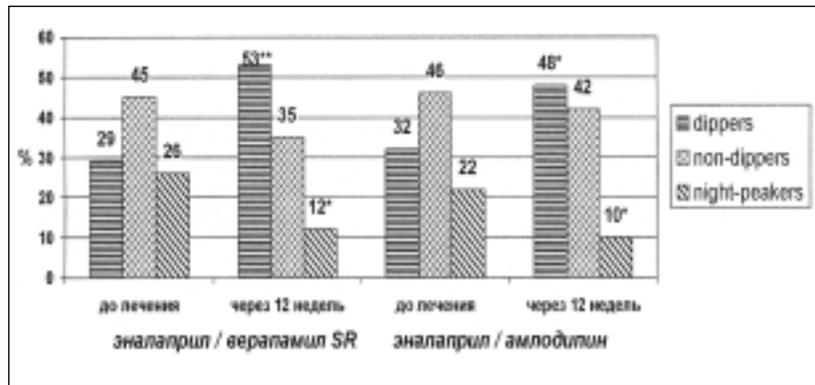
В нашем исследовании не было получено достоверных изменений базального и постпрандиального уровня глюкозы, что свидетельствует в пользу отсутствия негативного влияния на углеводный обмен двух вариантов комбинированной фармакотерапии. Обе комбинации не влияли на содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. В то же время в конце исследования индекс атерогенности, отражающий соотношение липопротеидов низкой и высокой плотности, статистически значимо уменьшился: в группе эналаприла и верапамила SR с  $5,47 \pm 0,16$  до  $5,01 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ), в группе эналаприла и амлодипина – с  $5,65 \pm 0,15$  до  $5,11 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ).

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Фармакоэкономический анализ был проведен методом оценки эффективности затрат, сопоставляющим стоимость медицинского вмешательства и полученную от него пользу. Для фармакоэкономических расчетов были использованы только затраты, складывающиеся из стоимости ЛС. Для оценки фармакоэкономической эффективности проводимой терапии были использованы «мягкие» клинические точки — показатели систолического, среднего АД, индекса времени, суточного индекса АД, отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, микроальбуминурии и индекса атерогенности. Наименьшие значения соотношений «стоимость/эффективность» рассматривались как наилучшие показатели фармакоэкономической эффективности. У пациентов первой группы средняя суточная доза эналаприла составила  $17,86 \pm 1,39$  мг/сут., верапамила SR —  $150,00 \pm 6,77$  мг/сут. У пациентов второй группы средняя суточная доза эналаприла составила  $16,31 \pm 1,24$  мг/сут., амлодипина —  $6,67 \pm 0,23$  мг/сут. Стоимость 12-недельного курса лечения в первой группе составила 764,14 руб., во второй — 1988,14 руб. Как представлено в *таблице 1*, при использовании эналаприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамилем SR получены более низкие коэффициенты «стоимость / эффективность» по влиянию на все показатели, выбранные для фармакоэкономического анализа.

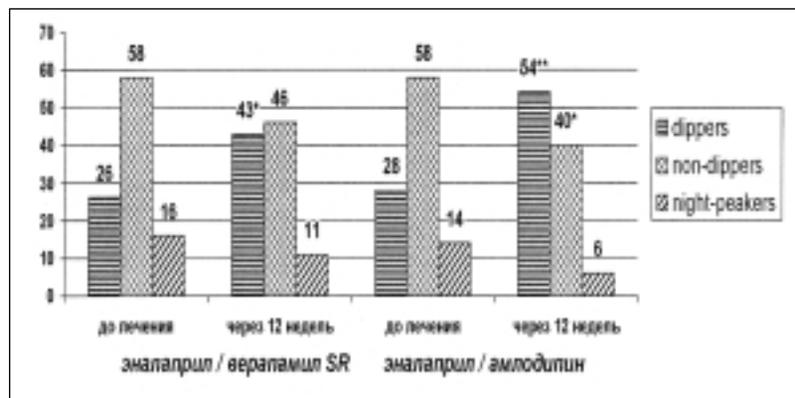
Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что различные варианты комбинированной терапии с использованием ингибитора АПФ эналаприла с недигидропиридиновым или дигидропиридиновым антагонистами кальция у больных с артериальной гипертонией при наличии метаболического синдрома оказывают выраженное гипотензивное действие. Помимо этого отмечено нормализующее влияние такой комбинации препаратов на основные параметры суточного профиля артери-

**РИСУНОК 3** Влияние двух вариантов комбинированной терапии на суточный ритм систолического артериального давления



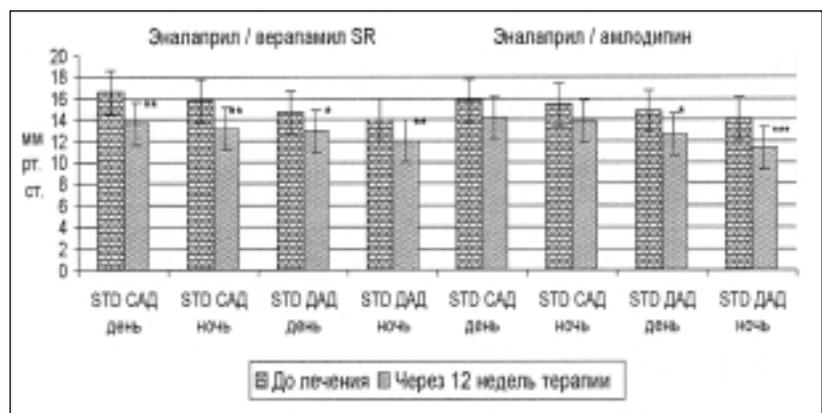
Примечания: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения.

**РИСУНОК 4** Влияние двух вариантов комбинированной терапии на суточный ритм диастолического артериального давления



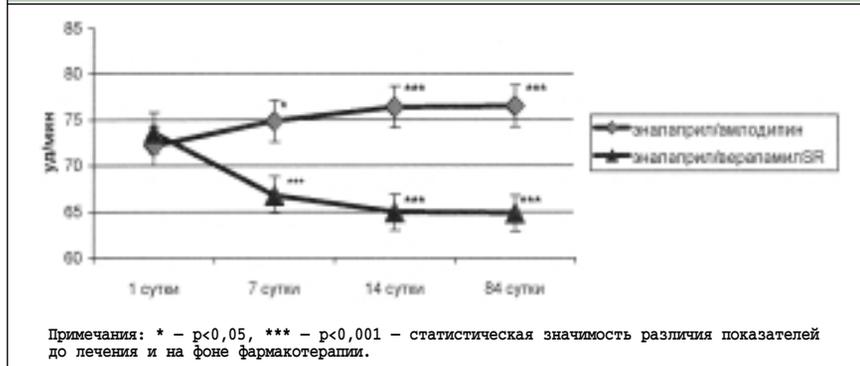
Примечания: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения.

**РИСУНОК 5** Влияние двух вариантов комбинированной терапии на вариабельность артериального давления

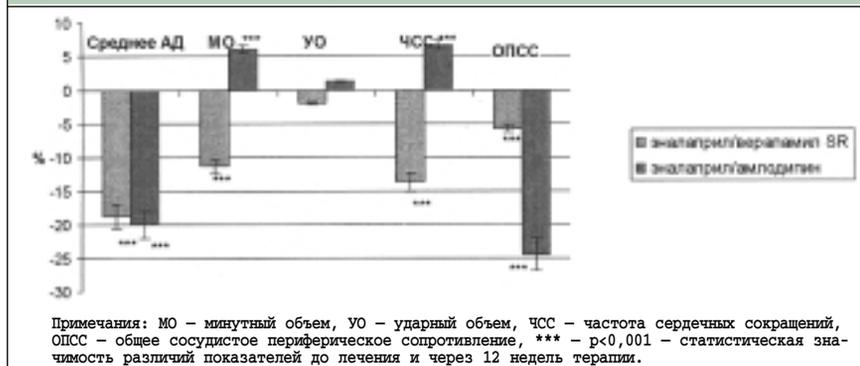


Примечания: STD — вариабельность АД; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистическая значимость различия между показателями до лечения и через 12 недель терапии.

**РИСУНОК 6** Влияние двух вариантов комбинированной терапии на среднесуточную частоту сердечных сокращений



**РИСУНОК 7** Влияние двух вариантов комбинированной терапии на показатели центральной гемодинамики



ального давления, они снижают уровень микроальбуминурии и индекс атерогенности. Выявлены фармакодинамические преимущества комбинации эналаприла с верапамилем SR по влиянию на пульсовое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, а также диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией при наличии метаболических нарушений. Показано отсутствие влияния эналаприла в сочетании с верапамилом или амлодипином на уровень гликемии, С-пептида, мочевой кислоты, а также липидный спектр плазмы, что характеризует метаболическую нейтральность изученных комбинаций. Выявлены более низкие коэффициенты «стоимость /эффективность» по влиянию на «мягкие» клинические точки при использовании эналаприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамилом SR, что свидетельствует о фармакоэкономическом преимуществе данной комбинации при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме.

