

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

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

Цель. Фармакоэкономический анализ двух комбинаций препаратов, в состав которых входят ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл и диуретик.

Материал и методы. В исследование включены 56 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2 степени тяжести в сочетании с сахарным диабетом 2 типа без клинически явной ишемической болезни сердца. Изучали динамику артериального давления (АД), проводили расчет соотношения затраты/эффективность.

Результаты. В группе А (фиксированная оригинальная комбинация эналаприла/гидрохлоротиазида) 61% пациентов достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а еще 39% – на удвоенной дозе. В группе В (нефиксированная комбинация дженерических эналаприла/индапамида) 60% пациентов достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а еще 33% – на удвоенной дозе ИАПФ, и 7% – с дополнительным назначением амлодипина. В группе А снижение систолического АД (САД) к 12-й нед составило $45,82 \pm 1,23$ мм рт.ст. против $40,0 \pm 0,81$ в группе В; снижение диастолического АД (ДАД) к 12-й нед составило $22,47 \pm 1,05$ мм рт.ст. и $18,76 \pm 0,70$, соответственно.

Затраты на достижение целевого АД у одного пациента за первый месяц терапии составили 298,62 руб в группе А, 299,50 руб - в группе В; к 12-й нед - 629,45 и 631,22 руб, соответственно. У одного больного стоимость снижения САД и ДАД на 1 мм рт.ст. за 12 нед терапии составила, соответственно, 13 и 27 руб. в группе А, 16 и 34 руб. – в группе В.

Заключение. Оригинальная фиксированная комбинация (эналаприл+гидрохлоротиазид) оказалась более эффективной и экономически более выгодной при лечении пациентов с АГ в сравнении с нефиксированной комбинацией дженерических препаратов (эналаприл+индапамид).

Ключевые слова: комбинированная антигипертензивная терапия, фармакоэкономический анализ, дженерики.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):384–390

Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive drug combinations use

E.I. Tarlovskaya, Y.A. Balandina*, N.S. Maximchuk-Kolobova

Kirov State Medical Academy. Karla Marksa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To pursue pharmacoeconomic analysis of two drug combinations of ACE inhibitor (enalapril) and diuretic.

Material and methods. Patients with arterial hypertension degree 2 and diabetes mellitus type 2 without ischemic heart disease ($n=56$) were included into the study. Blood pressure (BP) dynamics and cost/effectiveness ratio were evaluated.

Results. In group A (fixed combination of original enalapril/hydrochlorothiazide) 61% of patients achieved target BP level with initial dose, and the rest 39% of patients – with double dose. In group B (non-fixed combination of generic enalapril/indapamide) 60% of patients achieved the target BP with initial dose of drugs, 33% - with double dose of ACE inhibitor, and 7% - with additional amlodipine administration. In patients of group A systolic BP (SBP) reduction was 45.82 ± 1.23 mm Hg by the 12th week vs. 40.0 ± 0.81 mm Hg in patients of group B; diastolic BP (DBP) reduction was 22.47 ± 1.05 mm Hg and 18.76 ± 0.70 mm Hg, respectively, by the 12th week of treatment.

In the first month of treatment costs of target BP achievement was 298.62 rubles per patient in group A, and 299.50 rubles – in group B; by the 12th week of treatment – 629.45 and 631.22 rubles, respectively. Costs of SBP and DBP reduction by 1 mm Hg during 12 weeks of therapy were 13 and 27 rubles per patient, respectively, in group A, and 16 and 34 rubles per patient, respectively, in group B.

Conclusion. The original fixed combination (enalapril+hydrochlorothiazide) proved to be more clinically effective and more cost effective in the treatment of hypertensive patients in comparison with the non-fixed combination of generic drugs (enalapril+indapamide).

Key words: combined antihypertensive therapy, pharmacoeconomic analysis, generics.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):384–390

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из важнейших медико-социальных проблем современности. По оценкам экспертов в 2008 г. от ССЗ погибло 17,3 млн. человек, и по прогнозам к 2030 г. эта цифра может достичь 23,6 млн. [1]. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного АД, курения. Чем больше риск ССЗ, тем более агрессивной, радикальной и безотлагательной должна быть тактика ведения таких пациентов. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором риска развития

ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического и геморрагического инсульта [2]. В крупнейшем на сегодняшний день мета-анализе рандомизированных клинических исследований по лечению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) убедительно показано, что снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. и диастолического АД на 5 мм рт.ст. с помощью любого класса антигипертензивных препаратов снижает риск фатальных и нефатальных коронарных событий примерно на четверть, и инсульта – примерно на треть, независимо от наличия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания и исходного уровня АД [3]. Зачастую, чтобы достичь целевых цифр АД, необходимо использовать комбинированную антигипертензивную терапию [4].

Нередко при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора препарата, основываясь не только на данных о его клинической эффективности, но и исходя из его реальной стоимости [5–7]. Чтобы оптимизировать как эффективность про-

Сведения об авторах:

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

Баландина Юлиана Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела Кировской ГМА

Максимчук-Колобова Надежда Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

водимой терапии, так и ее стоимость, необходимо проведение фармакоэкономических исследований [8], которые востребованы в США, Канаде, Великобритании, Австралии, Франции, Нидерландах. Фармакоэкономический анализ приобретает особое значение в связи с проблемами лечения широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидности, утрате трудоспособности, увеличению расходов на медицинские мероприятия [9].

В России работы по изучению клинико-экономической эффективности препаратов немногочисленны. Данные о клинической эффективности и безопасности различных комбинаций антигипертензивных препаратов в реальных условиях противоречивы и требуют уточнения, не говоря уже об экономической целесообразности терапии. С позиции пациента, врача, а также здравоохранения в целом важно сделать выбор в пользу медицинского вмешательства, оптимального с точки зрения фармакоэкономики.

Целью исследования явилось проведение сравнительного фармакоэкономического анализа двух комбинаций препаратов, в состав которых входят ингибитор ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл и диуретик.

Материал и методы

С целью сравнения клинико-экономической эффективности антигипертензивной терапии комбинациями препаратов проведено проспективное открытое рандомизированное краткосрочное сравнительное клиническое исследование.

В исследование включены 56 пациентов с АГ 2 степени тяжести в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа без клинически явной ИБС. Возраст пациентов – от 35 до 75 лет (средний возраст $55,75 \pm 0,79$ лет), из них 17 (30,36%) мужчин и 39 (69,64%) женщин.

Критерии включения в исследование: АГ 2 степени повышения давления; отсутствие терапии или анамнез неэффективной нерегулярной предшествующей монотерапии АГ; дислипидемия; СД 2 типа; подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: непереносимость ИАПФ; артериальная гипертония с АД $>180/110$ мм рт.ст., артериальная гипотония с АД $<120/80$ мм рт.ст.; креатинин сыворотки >220 мкмоль/л; увеличение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) более 3 верхних границ нормы; $K^+ < 3,5$ ммоль/л или $>5,5$ ммоль/л; подагра; ХСН III-IVФК по NYHA; ИБС: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; желудочковые нарушения ритма высоких градаций ($>IV$ градации по Lown-Wolff); острые сердечно-сосудистые события менее чем за 3 мес до включения в протокол (инфаркт миокарда,

инсульт, ангиопластика, коронарное шунтирование); гликированный гемоглобин (HbA_{1c}%) $>10\%$; хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма в фазе обострения, некомпенсированные гипо- и/или гипертиреозидные состояния; беременность и лактация; наличие других заболеваний, способных повлиять на продолжительность жизни пациента; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

При включении пациентов в исследование выполнялось подробное клиническое обследование, осуществлялся опрос, сбор жалоб и анамнеза. Физикальное обследование проводилось в соответствии с общепринятой методикой.

Участники исследования были рандомизированы в группы А и В с помощью таблицы случайных чисел, что определило численное неравенство по группам.

До включения в исследование пациенты не получали антигипертензивную терапию или принимали препараты эпизодически, при плохом самочувствии. Следовательно, между визитами 0 и 1 отмена антигипертензивной терапии не потребовалась.

Исходно пациентам группы А (n=26) назначалась фиксированная оригинальная комбинация эналаприла 10 мг и гидрохлоротиазида 6,25 мг (Ко-ренитек, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды), пациентам группы В (n=30) – нефиксированная комбинация дженерических эналаприла 10 мг (Эналаприл, Немофарм, Сербия) и индапамида 2,5 мг (Индапамид, Немофарм, Сербия). Помимо клинических показаний выбор обусловлен доступностью препаратов для пациентов: наличие в аптеках города и умеренная стоимость. Длительность наблюдения составила 12 нед. Всего осуществлялось 4 визита пациентов: отбор и включение в исследование (визиты 0 и 1), контрольные визиты на 4 (визит 2) и 8 (визит 3) нед терапии с возможностью титрования доз применяемых препаратов; подробное обследование на 12 нед (визит 4). Целевым уровнем считали АД $<130/80$ мм рт.ст. [10].

Пациенты вели дневник самоконтроля АД, офисное АД контролировали через 4 нед с возможным увеличением при необходимости дозы препаратов (для группы А – 20 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида, для группы В – 20 мг эналаприла). К 8-й нед наблюдения при недостижении целевого уровня для дальнейшего лечения добавлялся амлодипин 5 мг (Норваск, Pfizer в группе А или Тенокс, KRKA в группе В). На каждом визите измерялось АД посредством традиционной методики определения тонов Короткова с помощью стетофонендоскопа и сфигмоманометра.

Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям. Все пациенты группы А получали оригинальный симвастатин (Зокор, Merck Sharp & Dohme, Ни-

дерланды), пациенты группы В – дженерический сим-
вастатин (Симвастатин, Немофарм, Сербия). Лечение СД
2 типа осуществлялось эндокринологом.

Липидный спектр, активность ферментов печени, креатинфосфокиназы контролировали с интервалом в 4 нед, гликозилированный гемоглобин и концентрацию калия – 1 раз в 4 мес. Кровь забиралась утром натощак в вакуумную систему для забора венозной крови. Исследования проводились на автоматическом анализаторе Vitalit 1000 с определением уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – осаждением и энзиматическим методом, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – прямым методом, показателей АСТ, АЛТ, КФК – кинетическим методом, концентрации гликозилированного гемоглобина – иммунотурбидиметрическим методом, калия – турбидиметрическим методом без депротеинизации.

Для фармакоэкономического анализа применялся метод затраты/эффективность.

Соотношение затраты/эффективность рассчитывалось по формуле: $CER = DC / Ef$, где: CER – соотношение затрат и эффективности (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs); Ef – эффективность лечения (effectiveness).

В процессе работы проводился статистический анализ полученных результатов. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Если показатели имели нормальное распределение, применяли методы параметрической статистики. Рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для оценки показателей в динамике, применяли парный критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применяли критерий χ^2 ; если допущения не выполнялись, использовали точный критерий Фишера. За критический уровень значимости принят 0,05.

Результаты

Пациенты двух групп были сопоставимы по исходным данным (табл. 1).

К концу наблюдения из исследования выбыло 3 человека (5%). Из них 2 пациента прекратили сотрудничество по причине невозможности соблюдения протокола исследования, 1 испытуемый сменил место жительства. Эффективность оценивалась в отношении пациентов, завершивших исследование согласно протоколу.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (n=56)

Признак	Группа А (n=26)	Группа В (n=30)
Возраст, лет	56,0±1,36	55,46±0,9
Индекс массы тела, кг/см ²	33,2±1,0	33,74±0,71
Систолическое АД, мм рт.ст.	165,0±0,87	165,0±0,81
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,42±0,69	95,16±0,73
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	8,61±0,31	8,58±0,38
Общий холестерин, ммоль/л	5,63±0,17	5,96±0,17
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,51±0,14	3,6±0,13
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,05	1,21±0,04
Триглицериды, ммоль/л	1,99±0,17	2,38±0,16
АЛТ, МЕ/л	26,63±1,49	32,31±2,1
АСТ, МЕ/л	29,26±1,28	28,53±1,89
Калий, мэкв/л	4,41±0,08	4,48±0,08
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	71,48±2,9	69,95±2,38

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза
Данные представлены в виде M±m

К 12-й нед лечения все пациенты достигли целевого уровня АД. В группе А 14 из 23 пациентов (61%) достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а 9 (39%) – на удвоенной. Назначение амлодипина пациентам данной группы не потребовалось. В группе В 18 из 30 пациентов (60%) достигли целевого уровня АД на начальной дозе препаратов, 10 (33%) – на удвоенной дозе ингибитора АПФ, а 2 (7%) – с дополнительным назначением амлодипина.

Несмотря на дополнительное назначение препаратов в группе В статистически значимого отличия по количеству дополнительных титраций между группами не было ($p > 0,05$).

В группе А достигнуто значимо большее снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) ($p < 0,05$), причём на двухкомпонентной терапии для всех испытуемых (табл. 2).

Зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) во время контрольных визитов не потребовали отмены терапии. В первый мес приёма препаратов в группе А – 1 случай тошноты, в группе В – 2 случая гастралгии (в анамнезе хронический гастродуоденит), 1 – тошноты (связь симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта с изучаемыми классами препаратов маловероятна). В двух случаях в группе В отмечено возникновение сухого кашля (связь с бронхолегочной патологией не выявлена). Учитывая слабую выраженность и частоту данного НЯ, а также согласие пациентов, было решено продолжить наблюдение.

В результате проведенного сравнения установлено, что по антигипертензивному эффекту лечение в группе А превосходило таковое в группе В.

Таблица 2. Динамика АД за время исследования по группам

Параметр		Группа А (n=23)	Группа В (n=30)
Систолическое АД, мм рт.ст	Исходно	164,78±0,96	165,0±0,8
	Через 4 нед	130,47±2,02*	132,96±1,66*#
	Через 8 нед	122,6±0,53*	126,86±1,01*#
	Через 12 нед	118,95±0,72*	125,0±0,52*#
	Δ к 12-й нед	45,82±1,23	40,0±0,81#
Диастолическое АД, мм рт.ст	Исходно	94,34±0,78	95,16±0,73
	Через 4 нед	79,82±1,72*	81,46±1,23*#
	Через 8 нед	73,52±0,57*	77,33±0,58*#
	Через 12 нед	71,86±0,55*	76,40±0,27*#
	Δ к 12-й нед	22,47±1,05	18,76±0,70#

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; #p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в группе А

В фармакоэкономическом анализе при определении затрат была учтена только стоимость препаратов, так как во всех группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Для расчёта средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены 5 аптечных сетей г. Кирова на 20.03.2012 (табл. 3). Затраты на фармакотерапию рассчитывались за 12-ти нед период наблюдения на всех представителей данной группы с учетом изменения дозировок и по необходимости – добавления амлодипина.

Общая стоимость антигипертензивной терапии за 12 нед составила в группе А – 14477,4 руб., в группе В – 18936,6 руб. Число больных, которые достигли целевого АД в первый мес терапии, в группе А – 14 (61%) человек, в группе В – 18 (60%) человек. Число больных, которые достигли целевого АД к 12-й нед терапии в группе А – 23 человека, в группе В – 30 человек.

Соотношение затраты/эффективность вычисляли по формуле: $CER = DC / Ef$, где DC – затраты в течение курса; Ef – количество больных, у которых достигли целевого АД.

Затраты на достижение целевого АД за первый мес терапии составили 298,62 руб. в группе А и 299,50 руб. – в группе В.

Чтобы добиться целевого АД к 12-й нед у 1 больного пришлось затратить 629,45 руб. в группе А и 631,22 руб. – в группе В.

Таблица 3. Стоимостная характеристика препаратов

Препарат	Стоимость суточной дозы, руб.
Ко-ренитек 1 таб.	10,73
Ко-ренитек ½ таб.	5,36
Эналаприл «Хемофарм» 10 мг	3,25
Индапамид «Хемофарм» 2,5 мг	2,74
Эналаприл «Хемофарм» 20 мг	6,50
Норваск 5 мг	16,16
Тенокс 5 мг	7,06

Для следующего анализа «затраты/эффективность» за эффективность принимали величину снижения систолического и диастолического АД. Средняя стоимость терапии рассчитывалась за 12 нед только у тех пациентов, которые закончили исследование. В качестве затрат учитывали цену средней курсовой дозы за этот период. Средняя стоимость 12-нед лечения на 1 человека: группа А – 608,47 руб., группа В – 631,22 руб.

Стоимость снижения САД и ДАД на 1 мм рт.ст. представлена на рис. 1.

В результате проведенного анализа выявлено, что лечение, проводимое в группе А, обеспечивает наименьшие затраты на снижение как САД, так и ДАД у одного больного за 12 нед лечения.

Обсуждение

В проспективном контролируемом рандомизированном исследовании за время наблюдения обе комбинации достоверно снизили систолическое и диастолическое АД. Однако с целью достижения целевых значений АД двум пациентам в группе В к терапии добавлен амлодипин (отличия по количеству дополнительных титраций между группами не значимы). Лучшую антигипертензивную эффективность продемонстрировала оригинальная комбинация эналаприла+гидрохлоротиазида.

В литературе имеются данные о сравнении эффективности разных торговых наименований одного из компонентов изучаемых комбинаций – эналаприла.

Исследования терапевтической эквивалентности различных препаратов эналаприла доказали, что при одинаковом химическом составе эффективность разных торговых наименований различна [11].

Приводятся примеры клинической неэквивалентности препаратов эналаприла: так, показано, что клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у пациентов с артериальной гипертензией дженерических эналаприлов известных производителей была ниже, чем у оригинального препарата. Ав-

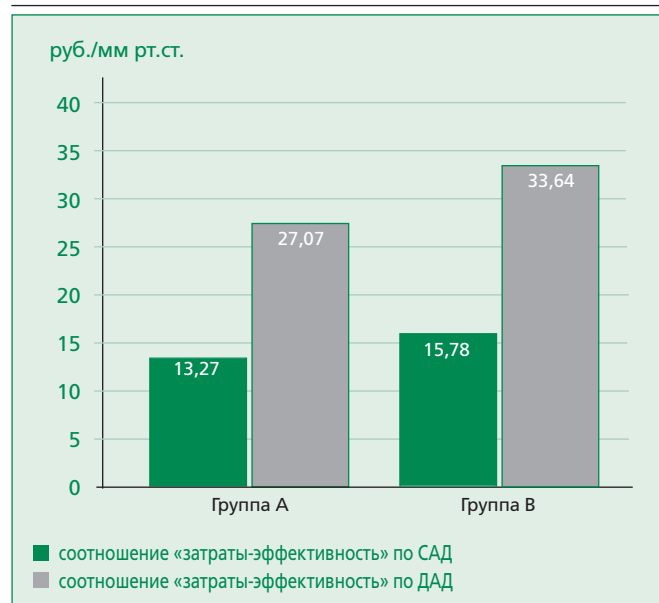


Рисунок 1. Затраты на снижение САД и ДАД на 1 мм рт.ст. за 12 нед терапии

торами сделан вывод, что, несмотря на фармакокинетическую эквивалентность изученных дженериков оригинальному препарату, терапевтически они не эквивалентны. Полученные данные свидетельствуют о том, что безусловным лидером по клинической эффективности выступает оригинальный препарат. На фоне его приема показано большее снижение как САД, так и ДАД в сравнении с некоторыми дженериками (более, чем в 2 раза). В то же время доза оригинального эналаприла потребовалась значительно меньшая, чем для дженерических препаратов [12].

Полученные результаты были подвергнуты критике другими авторами [13]. По их мнению, с целью достижения целевого уровня АД сомнительна трехкратная разница в дозах оригинального препарата и дженерика [13]. При этом автор приводит собственные данные по сравнению эффективности этих препаратов, согласно которым для достижения целевых цифр АД необходимая доза дженерика оказалась в 1,5 раза больше, чем оригинального препарата.

Таким образом, приведенные данные различных авторов единогласно свидетельствуют о существовании различий между разными торговыми наименованиями. Варьируется лишь степень выраженности этих различий.

При оценке безопасности нежелательные явления зарегистрированы в обеих группах в первый мес приема препаратов. По данным ряда авторов в среднем каждый пятый пациент на протяжении первых мес лечения отмечает те или иные негативные побочные эффекты [14]. В группе А наблюдался 1 случай тошноты, в группе В – 2 случая гастралгии, 1 – тошноты, 2 – сухого кашля. Во всех случаях отмены лечения или коррекции доз не потребовалось.

В ряде исследований других авторов продемонстрирована худшая переносимость дженерических препаратов по сравнению с оригинальными. Так, в одном из исследований авторы отметили 2 случая кашля на фоне приема оригинального эналаприла, однако данный побочный эффект был выражен минимально, возникал редко и не требовал отмены или снижения дозы препарата. В группе дженерика кашель отмечен у 6 больных (все случаи на дозе 40 мг эналаприла), чаще возникал в вечернее и ночное время, был умеренным по интенсивности. В 3 из этих 6 случаев потребовалось снижение дозы эналаприла. В группе другого дженерика сухой кашель зафиксирован у 14 больных (у 11 из них доза эналаприла составляла 40 мг), у 5 из них потребовалось снижение дозы [11].

Еще в одном исследовании было выявлено, что оригинальный препарат эналаприла в 3 раза реже вызывал побочные эффекты, чем его дженерик [15].

Вероятно, это связано со степенью очистки основного вещества, и зачастую – с необходимостью приема большей дозы для достижения целей терапии.

Что касается второго компонента представленных комбинаций – диуретика, в литературе имеются данные, что благодаря дополнительному вазодилатирующему эффекту индапамид превосходит гидрохлоротиазид [16]. Изучение антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и осложнений применения индапамида в монотерапии и в комбинации с ингибиторами АПФ проводилось в многочисленных исследованиях. По результатам исследования МИНОТАВР за 12 нед терапии с применением медленно высвобождающейся формы индапамида отмечено снижение САД и ДАД, соответственно, на 21 и 13 мм рт.ст. [17], в исследовании АРГУС – на 20 и 13% от исходного уровня [18], АРГУС-2 – на 27 и 12 мм рт.ст. [19]. Достижение целевого АД составило 64, 52 и 85%, соответственно.

В проспективной многоцентровой программе БОЛЕРО назначение индапамида замедленного высвобождения в течение 8-нед терапии привело к снижению САД и ДАД на 30 и 15 мм рт.ст. или на 18% и 15%, соответственно ($p < 0,001$). Целевой уровень АД ($< 140/90$ или $< 130/80$ мм рт.ст. у больных СД) достигнут у половины пациентов, принимавших участие в программе [20].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании проводилось сравнение антигипертензивного эффекта индапамида ретард (1,5 мг), амлодипина (5 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг). В результате 12-нед терапии произошло снижение АД во всех группах. На монотерапию ответили 75,3%, 66,9% и 67,3%, соответственно. В подгруппе пациентов с изолированной систолической АГ число ответивших на терапию индапамидом ретард составило 84,2%, ам-

лодипином – 80% и гидрохлоротиазидом – 71,4% [21].

Свидетельства недостаточной антигипертензивной активности гидрохлортиазида были представлены на Европейском конгрессе по АГ в июне 2009 г. При анализе результатов суточного мониторирования АД показано, что монотерапия гидрохлоротиазидом в дозе 12,5-25 мг приводит к снижению среднего САД на 7,6 мм.рт.ст и среднего ДАД – на 4,6 мм.рт.ст, значительно уступая другим классам антигипертензивных препаратов [22]. По мнению специалистов, нельзя рекомендовать этот препарат в качестве препарата первой линии для лечения АГ [23]. При этом не ставится под сомнение применение гидрохлортиазида в составе комбинированной терапии.

Однако в проведенном нами проспективном исследовании комбинация, в состав которой входит индапамид, превосходство не показала.

Проведенный фармакоэкономический анализ выявил, что с целью снижения АД лечение, включающее изучаемую комбинацию эналаприл+гидрохлортиазид, является доминантным, обеспечивая наименьшую стоимость достижения целевого АД и наименьшую стоимость снижения САД и ДАД на 1 мм рт. ст.

В литературе имеются подобные исследования, где именно значение артериального давления выступало показателем эффективности лечения [24-26].

В работе других авторов сравнивались различные препараты эналаприла. Оценивалась стоимость лечения каждым из препаратов на мес. Самой низкой оказалась стоимость при применении оригинального препарата, а затраты на лечение дженериками возрастали до 1,5 раз. По результатам сделан вывод, что самый дешевый по цене упаковки препарат оказался самым дорогостоящим в терапии, так как для достижения лечебного эффекта потребовались более высокие дозы [11].

Учитывая принципиальные отличия процессов создания оригинального и дженерического препарата, терапия последним, по логике, должна быть в 2 раза или на 50% дешевле [27]. Однако за небольшую перепла-

ту при лечении оригинальным препаратом пациент получает гарантированные преимущества, обусловленные достоверным снижением сердечно-сосудистого риска, что было доказано для оригинальных препаратов в крупных многоцентровых исследованиях [28,29].

Таким образом, по данным литературы результаты изучения клинической эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов достаточно противоречивы. Анализ с позиции фармакоэкономики может помочь в выборе оптимальной терапии в конкретной ситуации.

Заключение

Лечение, основанное на фиксированной комбинации эналаприл/гидрохлортиазид (Ко-ренитек) в сравнении с нефиксированной комбинацией эналаприл/индапамид обладает более выраженным гипотензивным эффектом. С точки зрения фармакоэкономики данная комбинация является доминантной в достижении целевого АД, в снижении САД и ДАД на 1 мм. рт. ст. Таким образом, оригинальная фиксированная комбинация эналаприл/гидрохлортиазид является и более эффективной и более экономически выгодной при лечении пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с нефиксированной комбинацией препаратов эналаприл/индапамид.

Ограничения исследования: при интерпретации результатов исследования следует учитывать, что при оценке эффективности антигипертензивной терапии использовались промежуточные показатели эффективности («суррогатные») – степень снижения АД, количество пациентов, достигших целевого уровня АД на определенной дозе препарата за определенный промежуток времени. Кроме того, следует учитывать небольшой период исследования (расчет в рамках фармакоэкономического анализа – в течение 12 нед).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. A global brief on hypertension. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. Accessed by: 22.08.2014.
2. Beck K., Thompson R.L., Allen K., et al. Policies and Actions for Cancer Prevention: Food, Nutrition and Physical Activity. *The Open Obesity Journal* 2010; 2: 81-94.
3. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
4. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
5. Liutov N.G. Generics in the pharmaceutical market of Russia. *Russian Journal of Medicine* 2001; 9 (24): 1118-9. Russian (Лютлов Н. Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России. *Русский Медицинский Журнал* 2001; 9(24): 1118-9).
6. Mnushko Z., Grekova I., Khizhnyak T., Skryleva N. Study of consumer and physician preferences in choosing chemotherapy drugs. *Pharmacist* 2000; (1): 12-5. Russian (Мнушко З., Грекова И., Хижняк Т., Скрылева Н. Изучение потребительских и врачебных предпочтений при выборе химиотерапевтических препаратов. *Провизор* 2000;(1): 12-5).
7. Yagudina R.I., Nemchenko A.S. Pharmacoeconomic analysis: the problem of accessibility of cardiovascular drugs. *Pharmacist* 2000; (6): 20-2. Russian (Подколозина М.В., Немченко А.С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств. *Провизор* 2000;(6):20-2).
8. Podkolozina R.I., Kulikov A.Yu., Krysanov I.S., et al. Features methodology pharmaco-economic studies in health care of the Russian Federation (review of publications for the period 1995 to 2007.). *Pharmaco-economics* 2009; (1): 3-6. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С. и др. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). *Фармакоэкономика* 2009; (1): 3-6).
9. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Tikhomirova A.V. Ability to transfer pharmaco-economic data from country to country. *Pharmaco-economics* 2009; (3): 8-18. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А. Ю., Тихомирова А.В. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну. *Фармакоэкономика* 2009; (3): 8-18).
10. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnye Gypertenzii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5-26).
11. Ostroumova O.D., Bondarec O.V., Shorikova E.G. Treatment of hypertension: a comparison of clinical and cost effectiveness of original and generic drugs. *Systemic Hypertension* 2008; (4): 18-21. Russian (Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертензии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. *Системные Гипертензии* 2008; (4): 18-21).
12. Nedogoda S.V., Marchenko, I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril (Renitec, Enap, Ednit, Invorio, Envasa and Enam) and the cost of treatment in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2000; (1): 52-5. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (Ренитека, Энапа, Эднита, Инворила, Энваса и Энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000; (1): 52-5).
13. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. As a practitioner to understand the variety of generic drugs? *Russian Journal of Cardiology* 2005; (1): 67-9. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.Д. Как практически врачу разобраться в многообразии дженериков? *Российский Кардиологический Журнал* 2005; (1): 67-9).
14. Malchikova S.V., Tarlovskaya E.I. Intolerance of different options combined antihypertensive therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2009; (4): 21-4. Russian (Мальчикова С.В., Тарловская Е.И. Непереносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009; (4): 21-4).
15. Martsevich S.Yu., Lukina YuV, Deev A.D., et al. Comparative study of combined preparations of enalapril and hydrochlorothiazide "Reniprila GT" and "Co-Renitec" in patients with mild to moderate hypertension. *Ration Pharmacother Cardiol* 2005; (3): 29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «Рениприла ГТ» и «Ко-Ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005; (3): 29-34).
16. Calder J.A. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects. *J Drug Dev* 1992; 4 (4): 189-98.
17. Chazova I.E., Michka V.B. The final results of the MINOTAUROS program (patients with metabolic syndrome - efficacy and tolerability Arifon retard in the treatment of hypertension) *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 11-5. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим Синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии) *Consilium medicum* 2006; 8(11): 11-5).
18. Kobalava J.D., Kotovskaya Y.V., Slizkova L.A., Moiseyev V.S. Treatment and examination of elderly patients with hypertension: Presentation of doctors, and practice (according to the Russian scientific-practical program ARGUS). *Arterial Hypertension* 2002; 8 (50): 165-8. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Слизкова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представление врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). *Артериальная Гипертензия* 2002; 8 (50): 165-8).
19. Kobalava J.D., Kotovskaya Y.V., Villevalde S.V. Opportunities to improve control of hypertension by rational use of diuretics on the results of the Russian scientific-practical program ARGUS-2. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6 (3): 61-7. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам научно-практической программы АРГУС-2. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007; 6 (3): 61-7).
20. Glaser M.G., Saygitov R.T., on behalf of the participants in the BOLERO program. The results of the program "Basic treatment and antihypertensive effect: the drug Ravel sinus rhythm in patients with arterial hypertension" (Bolero). *Systemic Hypertension* 2008; (2): 31-5. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. от имени участников программы БОЛЕРО. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат равел СП у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). *Системные Гипертензии* 2008; (2): 31-5).
21. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O. et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19: 343-50
22. Messerli F.H., Makani H., Bangalore S., et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. *European Meeting on Hypertension*; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
23. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a net work meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
24. Gushina Yu.S., Loskutova E.E., Lepakhin V.K. Pharmaco-economic aspects of the treatment of hypertension in patients with type II diabetes at outpatient health care. *Bulletin of the Russian Peoples' Friendship University. Series: Medicine* 2009; (3): 37-40. Russian (Гушина Ю.Ш., Лоскутова Е.Е., Лепяхин В.К. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа на уровне амбулаторного звена здравоохранения. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина* 2009; (3): 37-40).
25. Sulejmanov N.L., Guvva T.L., Slobodenyuk E.V., et al. Pharmaco-economic aspects of the effectiveness of generic enalapril in patients with hypertension. *Problems of Standardization in Health Care*, 2005; (4): 21-5. Russian (Сулейманов С.Ш., Гувва Т.Л., Слободенюк Е.В. и др. Фармакоэкономические аспекты эффективности генериков эналаприла в лечении больных с артериальной гипертензией. *Проблемы Стандартизации в Здравоохранении* 2005; (4): 21-5).
26. Yagudina R.I. Pharmaco-economic analysis of the treatment of hypertension drugs bisoprolol hospital and rehabilitation phases. *Pharmaco-economics* 2009; (1): 25-31. Russian (Ягудина Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. *Фармакоэкономика* 2009; (1): 25-31).
27. Meshkovskii A.P. Place generics in medicines. *Farmateka* 2003; (3); 103-4. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; (3); 103-4).
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
29. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

Поступила: 11.07.2014
Принята в печать: 21.08.2014