

# Фармакоэкономическое обоснование комбинированной терапии артериальной гипертензии при наличии метаболического синдрома

Н.Б. Сидоренкова, А.В. Манукян, О.Г. Жгут

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Барнаул, Россия

Сидоренкова Н.Б. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, член Европейского общества клинических фармакологов и терапевтов, главный клинический фармаколог Сибирского Федерального округа; Манукян А.В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета; Жгут О.Г. — к.м.н., старший ординатор терапевтического отделения Областной клинической больницы на ст. Барнаул, ассистент кафедры клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета.

**Контактная информация:** ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра клинической фармакологии, проспект Ленина, д. 40, 656038 г. Барнаул, Россия. Тел.: (3852) 29–24–34; (3852) 61–60–75. E-mail: allusha@list.ru (Манукян Алла Викторовна).

## Резюме

**Цель исследования** — фармакоэкономическое обоснование комбинированной терапии артериальной гипертензии при наличии метаболического синдрома с использованием свободных сочетаний ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов кальция недигидропиридинового или дигидропиридинового ряда. **Материалы и методы.** В исследование включены 150 больных с артериальной гипертензией 2–3 степени при наличии метаболического синдрома. После первичного обследования пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы по 75 больных в каждой, сопоставимые по всем клиническим параметрам. Пациенты I группы получали эналаприл и верапамил SR, II группы — эналаприл и амлодипин. Перед распределением по группам и через 12 недель наблюдения пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографическое исследование, определяли микроальбуминурию, состояние углеводного, липидного и пуринового обменов. Фармакоэкономический анализ проводили по методу «стоимость/эффективность» с использованием оригинальной базы данных. **Результаты.** При использовании комбинированной терапии эналаприлом с недигидропиридиновым или дигидропиридиновым антагонистами кальция был получен сопоставимый клинический эффект по влиянию на АД, микроальбуминурию и метаболический профиль. Через 12 недель лечения зарегистрированы достоверные различия в уровне пульсового АД в пользу комбинации эналаприл/верапамил SR ( $p < 0,001$ ). В I группе больных отмечено достоверное урежение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), во II группе — увеличение ЧСС. Показатель соотношения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A) был достоверно выше в группе эналаприла/верапамила SR. **Заключение.** Изучение использования различных вариантов комбинированной терапии позволило обосновать фармакоэкономические преимущества сочетания эналаприла с верапамилем SR при лечении артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, комбинированная терапия, фармакоэкономика.

## Pharmacoeconomical basis of combination therapy in hypertensive patients with metabolic syndrome

N.B. Sidorenkova, A.V. Manukyan, O.G. Zhgut

Altay State Medical University, Barnaul, Russia

**Corresponding author:** Altay State Medical University, the department of clinical pharmacology, 40 Lenin av., 656038 Barnaul, Russia. Phone: (3852) 29–24–34; (3852) 61–60–75. E-mail: allusha@list.ru (Manukyan Alla, PhD, a hospital physician at the department of internal diseases in Barnaul Regional Hospital, assistant at the department of clinical pharmacology in Altay State Medical University).

## Abstract

**Objective.** To assess pharmacoeconomical benefits of the combination therapy in hypertensive patients with metabolic syndrome using free combinations angiotensin-converting enzyme inhibitor and non-dihydropyridine or dihydropyridine calcium antagonists. **Design and methods.** Overall, 150 patients with arterial hypertension of 2–3 degree and metabolic syndrome were examined. After primary admission they were randomized in 2 matching groups of 75 patients. The com-

combination therapy was administered to all patients: enalapril and verapamil SR for 1<sup>st</sup> group, and enalapril and amlodipine for 2<sup>nd</sup> group. Before and after 12 weeks of the treatment all patients underwent 24-hour blood pressure monitoring and echocardiography examination. Also microalbuminuria, plasma levels of lipid and glucose were estimated. An original database was used to assess the «cost/efficiency» parameters. **Results.** The effect of combination therapy on the 24-hour blood pressure monitoring data, microalbuminuria and metabolic profile was comparable in both groups. There was a significant difference in pulse pressure level with the more expressed reduction in the group of enalapril/verapamil SR ( $p < 0,001$ ) after 12 weeks of the treatment; also heart rate in patients of the 1<sup>st</sup> group has reduced significantly while it has increased in 2<sup>nd</sup> group. Diastolic left ventricular function was significantly higher in the group of enalapril/verapamil SR after 12-week therapy. **Conclusions.** This study proves the pharmacoeconomical benefit of the combination enalapril/verapamil SR in hypertensive patients with metabolic syndrome.

**Key words:** arterial hypertension, metabolic syndrome, combination therapy, pharmacoeconomics.

*Статья поступила в редакцию: 20.09.08. и принята к печати: 12.12.08.*

### Введение

Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертонии является одной из ключевых позиций современной клинической фармакологии в кардиологии [1–3]. Особенно актуальным представляется совершенствование гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом [4–5]. Наличие метаболических нарушений при артериальной гипертонии определяет высокую частоту поражения органов-мишеней, а также изменения суточного профиля артериального давления (АД) [6–8]. Для снижения высокого интегрального риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертонией при наличии метаболических нарушений необходимо достижение целевых значений АД, вероятность чего повышается при назначении комбинированной гипотензивной фармакотерапии [9–11]. Ведущими механизмами развития артериальной гипертонии при метаболическом синдроме являются гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушение функционирования ионтранспортирующих клеточных механизмов [12–14]. В связи с этим патогенетически обоснованным считается включение в комбинированную гипотензивную терапию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов кальция [3, 5, 15]. Вместе с тем до настоящего времени остается неизученной сравнительная клиническая и фармакоэкономическая эффективность различных вариантов комбинированной терапии с использованием ингибиторов АПФ и антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертонией при наличии метаболических нарушений.

Целью исследования явилось фармакоэкономическое обоснование комбинированной терапии артериальной гипертонии при наличии метаболического синдрома с использованием свободных сочетаний ингибитора АПФ и антагонистов кальция недигидропиридинового или дигидропиридинового ряда.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 150 больных с артериальной гипертонией 2–3 степени (ВОЗ МОГ, 1999) в сочетании с метаболическим синдромом (АТР III NCEP, 2001). В исследование не включали больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточностью III–IV

функционального класса, а также пациентов, имеющих обострения сопутствующих заболеваний и противопоказания к назначению исследуемых препаратов. Среди включенных в исследование пациентов было 41 % мужчин и 59 % женщин. Возраст больных варьировал от 34 до 66 лет, составив у мужчин  $47,9 \pm 0,8$  года, у женщин —  $49,5 \pm 0,8$  года. Длительность артериальной гипертонии составила  $6,3 \pm 0,5$  года. Артериальная гипертония 2 степени диагностирована у 56 %, 3 степени — у 44 % пациентов. Показатели клинического АД составили  $171 \pm 1,1 / 103 \pm 0,6$  мм рт. ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) —  $78 \pm 0,5$  уд./мин. Гипертрофия левого желудочка диагностирована у 75 % мужчин и у 73 % женщин. Масса тела пациентов варьировала от 65 до 125 кг, составив у мужчин  $97,33 \pm 1,41$  кг, у женщин —  $86,59 \pm 1,03$  кг. Индекс массы тела у мужчин был  $32,97 \pm 0,36$  кг/м<sup>2</sup>, у женщин —  $33,14 \pm 0,25$  кг/м<sup>2</sup>. Распределение жировой ткани у всех пациентов было по абдоминальному типу: окружность талии у мужчин составила  $104,81 \pm 0,62$  см, у женщин —  $100,74 \pm 0,91$  см. У 73 % больных выявлены различные варианты нарушений углеводного обмена: сахарный диабет — у 30 % пациентов, нарушенная толерантность к глюкозе — у 29 % больных, гипергликемия натощак — у 14 % пациентов. Содержание общего холестерина составило  $6,11 \pm 0,08$  ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) —  $4,26 \pm 0,07$  ммоль/л. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,04 ммоль/л отмечено у 71 % мужчин, менее 1,29 ммоль/л — у 65 % женщин. У 61 % больных содержание триглицеридов превышало 1,69 ммоль/л. Индекс атерогенности составил в среднем  $5,77 \pm 0,12$ .

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного рандомизированного исследования в двух параллельных группах. После первичного обследования пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы по 75 больных в каждой. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим параметрам, длительности артериальной гипертонии, гемодинамическим показателям, по наличию гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, уровню микроальбуминурии, параметрам углеводного, липидного и пуринового обменов. После «отмывочного» периода в течение 4–5 дней больным была назначена комбинированная фармакотерапия. Пациенты первой группы получали эналаприл (Эналаприл, «Nemofarm»,

Словения) и верапамил SR (Изоптин SR, «Knoll», Германия), больные второй группы — эналаприл (Эналаприл, «Nemofarm», Словения) и амлодипин (Норваск, «Pfizer», США). Эналаприл назначали 2 раза в сутки (в 08:00 и в 20:00), верапамил SR и амлодипин — 1 раз в сутки (в 08:00). Начальная доза эналаприла составила 5 мг/сут., верапамил SR — 120 мг/сут., амлодипина — 2,5 мг/сут. При отсутствии достижения целевых уровней АД (140/90 мм рт. ст. или 130/85 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом) каждые 2 недели проводили постепенное титрование доз. Дозу эналаприла увеличивали на 2,5–5 мг/сут., верапамил SR — на 60 мг/сут., амлодипина — на 2,5 мг/сут. Эффективность лечения оценивали через 12 недель. Исследование завершили 144 пациента.

Перед распределением по группам и через 12 недель наблюдения пациентам проводили суточное мониторирование АД, эхокардиодоплерографию, исследовали микроальбуминурию, состояние углеводного, липидного и пуринового обменов, определяли креатинин, калий и натрий сыворотки крови. Суточное мониторирование АД осуществляли с помощью аппарата ТМ 2421 (A&D, Япония) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивали среднесуточные показатели систолического, диастолического и пульсового АД, ЧСС, а также суточный ритм АД по величине суточного индекса. Интервалы между измерениями АД днем составляли 15 минут, в период ночного сна — 30 минут. Структурно-функциональные показатели левого желудочка определяли методом двухмерной эхокардиографии на ультразвуковой системе «Acuson 128XP10» (США).

В процессе лечения определяли биохимические параметры: концентрацию глюкозы в крови и липидный спектр на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия), микроальбуминурию — количественным прямым иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (μALB-TURBI, SPINREACT).

Фармакоэкономический анализ проводили по методу «стоимость/эффективность» с использованием оригинальной базы данных [16]. Показатель «стоимость/эффективность» рассчитывали по формуле:  $CER = C/Ef$ , где CER — показатель «стоимость/эффективность», отража-

ющий затраты, приходящиеся на больного с достигнутым эффектом лечения, С — прямые медицинские затраты на 1 пациента, Ef — эффективность лечения. Стоимость лечения рассчитывали по данным, приводимым в ежемесячном издании «Фармацевтический вестник» и отражающим цены на лекарственные препараты трех наиболее крупных оптовых дистрибьютеров Алтайского края («Россибфармация», «Протек» и «СИА»).

Статистическую обработку данных проводили методом описательной статистики с помощью программы «Statistica 6.0». Сравнение значимости различия долей проведено с помощью параметрического Z-критерия с использованием поправки Йейтса на непрерывность. Достоверность различий средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Как показано в таблице 1, использование комбинаций эналаприла с верапамилем SR и амлодипином привело к статистически значимому снижению клинического систолического, диастолического и среднего АД в обеих группах исследования при отсутствии достоверных различий между группами. О гипотензивной эффективности исследуемых вариантов комбинированной терапии свидетельствует высокий процент больных, достигших целевых значений АД: 78 % в первой группе и 80 % во второй. Целевых значений систолического АД достигли 92 % больных группы эналаприла/верапамила SR и 86 % пациентов группы эналаприла/амлодипина. Целевое диастолическое АД было достигнуто у 83 % пациентов первой группы и у 94 % — второй. Выявлены статистически значимые различия в достижении целевого диастолического АД в пользу комбинации эналаприл/амлодипин ( $p < 0,05$ ).

Нами выявлено положительное влияние комбинированной фармакотерапии на наиболее информативные показатели суточного профиля АД. В обеих группах было отмечено статистически значимое снижение усредненных показателей систолического и диастолического АД, а также индексов времени гипертензии, как в дневные, так и в ночные часы (табл. 2). Обе комбинации препаратов

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (M ± m)

Показатели	Эналаприл/верапамил SR				Эналаприл/амлодипин				P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,4</sub>
	До лечения	Через 12 недель	Δ, %	P <sub>1,2</sub>	До лечения	Через 12 недель	Δ, %	P <sub>3,4</sub>		
	1	2			3	4				
САД (мм рт. ст.)	170,1 ± 3,6	133,8 ± 3,0	-21,3	< 0,001	172,1 ± 3,5	138,9 ± 3,1	-19,3	< 0,001	> 0,5	< 0,5
ДАД (мм рт. ст.)	101,4 ± 2,9	84,7 ± 2,1	-16,5	< 0,001	103,7 ± 2,8	82,3 ± 2,1	-20,6	< 0,001	> 0,5	< 0,5
Среднее АД (мм рт. ст.)	124,3 ± 2,9	101,1 ± 2,6	-18,7	< 0,001	126,5 ± 2,9	101,2 ± 2,7	-20,0	< 0,001	> 0,5	> 0,5

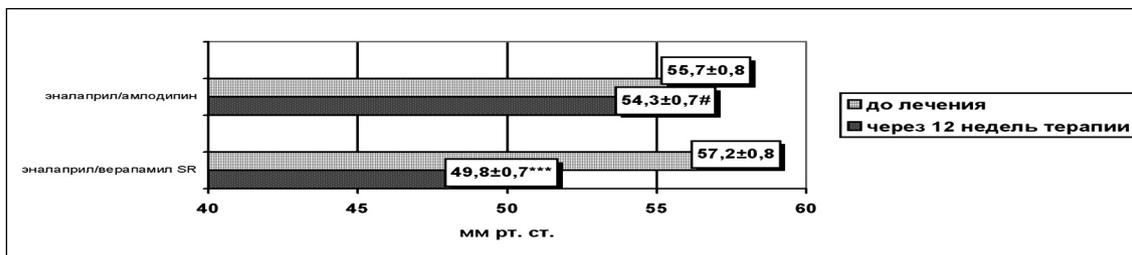
Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; Δ — степень изменения показателя в процентах; P<sub>1,3</sub> — статистическая значимость различий между указанными группами; P — уровень значимости.

ВЛИЯНИЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ  
НА СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ  
«НАГРУЗКИ ДАВЛЕНИЕМ» (M ± m)

Показатели	Эналаприл/верапамил SR				Эналаприл/амлодипин				P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,4</sub>
	До лечения	Через 12 недель	Δ, %	P <sub>1,2</sub>	До лечения	Через 12 недель	Δ, %	P <sub>3,4</sub>		
	1	2			3	4				
САД день, мм рт. ст.	149,9 ± 2,8	132,2 ± 2,5	-11,8	< 0,001	149,2 ± 2,6	133,9 ± 2,5	-10,3	< 0,001	> 0,5	> 0,5
САД ночь, мм рт. ст.	140,9 ± 2,6	124,1 ± 2,5	-11,9	< 0,001	140,0 ± 2,6	125,3 ± 2,5	-10,5	< 0,001	< 0,5	> 0,5
ДАД день, мм рт. ст.	91,6 ± 2,0	81,6 ± 2,0	-10,9	< 0,001	91,9 ± 2,0	78,8 ± 1,9	-14,3	< 0,001	> 0,5	< 0,5
ДАД ночь, мм рт. ст.	85,0 ± 1,9	75,9 ± 1,8	-10,7	< 0,001	85,9 ± 1,8	72,6 ± 1,8	-15,5	< 0,001	> 0,5	< 0,2
ИВ САД день, %	66,7 ± 1,1	39,1 ± 1,0	-41,4	< 0,001	67,2 ± 1,1	43,1 ± 1,0	-35,9	< 0,001	< 0,2	< 0,01
ИВ САД ночь, %	66,0 ± 1,1	38,2 ± 1,0	-42,1	< 0,001	66,6 ± 1,2	40,3 ± 1,1	-39,5	< 0,001	< 0,2	< 0,2
ИВ ДАД день, %	60,2 ± 1,2	39,0 ± 1,1	-35,2	< 0,001	60,5 ± 1,2	33,6 ± 1,2	-44,5	< 0,001	< 0,1	< 0,001
ИВ ДАД ночь, %	63,0 ± 1,2	40,2 ± 1,1	-36,2	< 0,001	63,9 ± 1,2	35,7 ± 1,1	-44,1	< 0,001	> 0,5	< 0,01

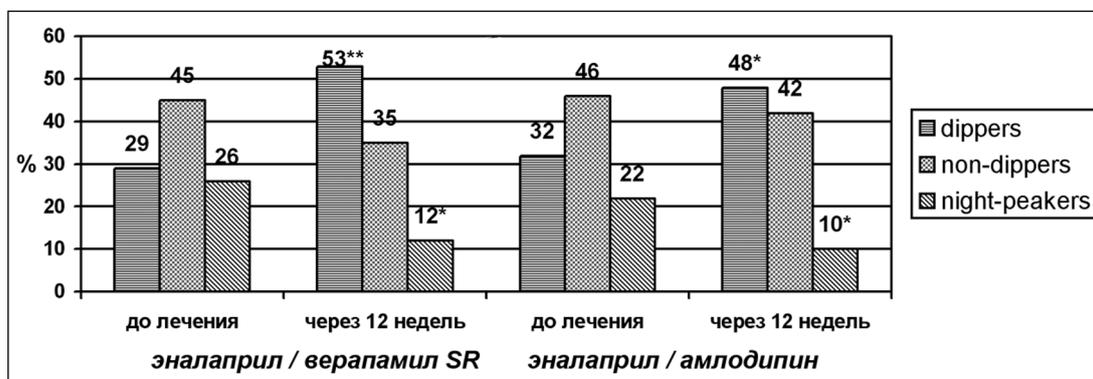
Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; Δ — степень изменения показателя в процентах; P<sub>1,3</sub> — статистическая значимость различий между указанными показателями.

Рисунок 1. Влияние двух вариантов комбинированной терапии на пульсовое артериальное давление (X ± m)



Примечания: \*\*\* — p < 0,001 — статистическая значимость различия показателей в группе эналаприла/верапамила SR до лечения и через 12 недель терапии; # — p < 0,001 — статистическая значимость различия показателей между группами через 12 недель терапии.

Рисунок 2. Влияние двух вариантов комбинированной терапии на суточный ритм систолического артериального давления



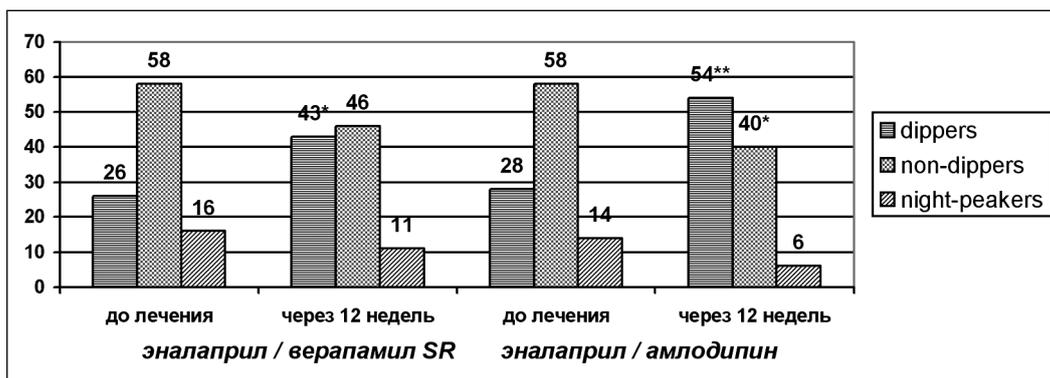
Примечания: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01 — различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения.

вызывали снижение пульсового АД. Как показано на рисунке 1, через 12 недель приема эналаприла и верапамила SR пульсовое АД достоверно уменьшилось на 12,9 % (p < 0,001). В группе эналаприла/амлодипина снижение пульсового АД в конце исследования не было статистически значимым (p < 0,1). Показатели пульсового АД

через 12 недель лечения были достоверно ниже в группе эналаприла/верапамила SR (p < 0,001).

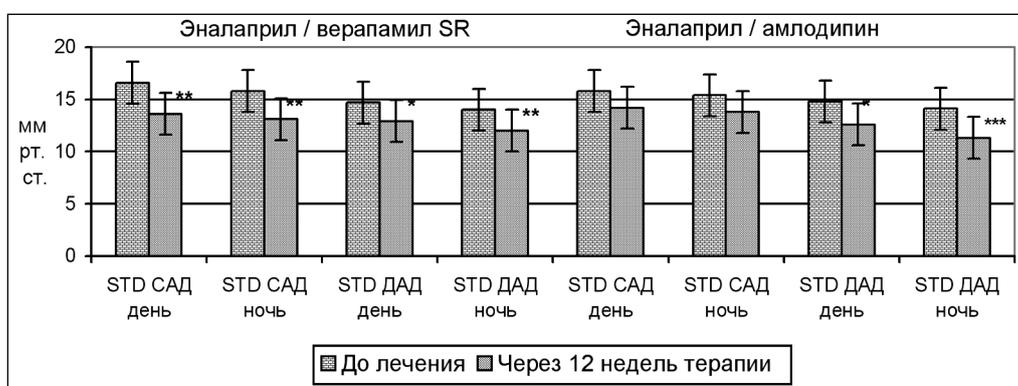
Оба варианта комбинированной терапии оказывали благоприятное влияние на суточный ритм АД. Через 12 недель приема эналаприла/верапамила SR суточный индекс систолического АД повысился с 6,0 ± 0,4 до

Рисунок 3. 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 4. Влияние двух вариантов комбинированной терапии на вариабельность артериального давления



Примечания: STD — вариабельность артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистическая значимость различия между показателями до лечения и через 12 недель терапии.

7,7 ± 0,4 ( $p < 0,01$ ), в группе эналаприла/амлодипина — с 6,0 ± 0,3 до 7,0 ± 0,3 ( $p < 0,05$ ). Число пациентов с нормальным суточным ритмом систолического АД — «dippers» — увеличилось в первой группе на 24 % ( $p < 0,01$ ), во второй — на 16 % ( $p < 0,05$ ). Число больных с неблагоприятным суточным ритмом — «night-peakers» — статистически значимо уменьшилось в группе эналаприла/верапамила SR на 14 % ( $p < 0,05$ ), в группе эналаприла/амлодипина — на 12 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Через 12 недель лечения суточный индекс диастолического АД повысился в группе эналаприла/верапамила SR с 6,3 ± 0,4 до 7,3 ± 0,3 ( $p < 0,05$ ), в группе эналаприла/амлодипина — с 6,3 ± 0,4 до 7,9 ± 0,4 ( $p < 0,01$ ). Число пациентов «dippers» увеличилось в первой группе на 17 % ( $p < 0,05$ ), во второй — на 26 % ( $p < 0,01$ ). Число больных «non-dippers» статистически значимо уменьшилось в группе эналаприла/амлодипина — на 18 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Наше исследование показало, что вариабельность систолического и диастолического артериального давления под влиянием двух вариантов комбинированной терапии изменялась неоднозначно (рис. 4). Так, в группе эналаприла/верапамила SR наблюдалось статистически значимое снижение вариабельности систолического и диастолического АД как в дневные, так и в ночные часы. В группе эналаприла/амлодипина статистически значимо изменилась только вариабельность диастолического АД: в дневные часы — с 14,8 ± 0,6 мм рт. ст. до 12,6 ± 0,6 мм

рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в ночные — с 14,1 ± 0,5 мм рт. ст. до 11,3 ± 0,4 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Изменение ЧСС под влиянием исследуемых вариантов комбинированной терапии было разнонаправленным. Применение комбинации эналаприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамилем SR привело к достоверному снижению среднесуточных значений ЧСС — с 73,6 ± 0,8 до 64,8 ± 0,8 уд./мин. ( $p < 0,001$ ), дневных — с 78,6 ± 0,9 до 67,9 ± 0,8 уд./мин. ( $p < 0,001$ ) и ночных — с 63,4 ± 0,8 до 58,7 ± 0,7 уд./мин. ( $p < 0,001$ ). Применение эналаприла с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином привело к статистически значимому увеличению ЧСС: за сутки — с 72,2 ± 0,9 до 76,5 ± 0,8 уд./мин. ( $p < 0,001$ ), в дневные часы — с 76,9 ± 0,8 до 82,4 ± 0,7 уд./мин. ( $p < 0,001$ ) и в ночные часы — с 62,7 ± 0,7 до 64,8 ± 0,7 уд./мин. ( $p < 0,05$ ).

Нами выявлена высокая частота гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом — 74 %. Как видно из таблицы 3, через 12 недель лечения показатели, характеризующие выраженность гипертрофии левого желудочка: индекс массы миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, — достоверно не менялись. Нарушение диастолической функции левого желудочка I типа было выявлено у 59,3 % больных. Применение комбинированной терапии эналаприлом/верапамилем SR и эналаприлом/

Таблица 3

## ВЛИЯНИЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (M ± m)

Показатели	Эналаприл/верапамил SR		Эналаприл/амлодипин	
	До лечения	Через 12 недель	До лечения	Через 12 недель
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	124,60 ± 3,28	123,08 ± 3,34	125,51 ± 3,73	123,79 ± 4,01
ТМЖП, мм	11,70 ± 0,15	11,60 ± 0,16	11,79 ± 0,17	11,70 ± 0,16
ТЗСЛЖ, мм	11,36 ± 0,15	11,32 ± 0,17	11,50 ± 0,17	11,45 ± 0,16
Е/А	0,74 ± 0,01	0,89 ± 0,02***	0,73 ± 0,01	0,79 ± 0,02**#

**Примечания:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистическая значимость различия показателей до лечения и через 12 недель терапии; # —  $p < 0,01$  — статистическая значимость различия показателей между группами через 12 недель терапии.

Таблица 4

## ВЛИЯНИЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА МИКРОАЛЬБУМИУРИЮ (M ± m)

Показатели	Эналаприл/верапамил SR				Эналаприл/амлодипин			
	До лечения	Через 12 недель	Δ, %	P <sub>1,2</sub>	До лечения	Через 12 недель	Δ, %	P <sub>3,4</sub>
	1	2			3	4		
МАУ всех больных, мг/сут.	83,9 ± 5,7	54,5 ± 4,0	-35	< 0,001	85,2 ± 4,3	57,1 ± 4,0	-33	< 0,001
МАУ больных с СД, мг/сут.	109,3 ± 7,3***	63,4 ± 4,8*	-42	< 0,001	105,2 ± 6,3***	64,2 ± 4,5	-39	< 0,001
МАУ больных без СД, мг/сут.	71,2 ± 4,5	49,2 ± 3,7	-31	< 0,001	77,0 ± 4,9	53,9 ± 4,1	-30	< 0,001

**Примечания:** МАУ — микроальбуминурия; СД — сахарный диабет; Δ — степень изменения показателя в процентах; P<sub>1,2</sub> — статистическая значимость различий между указанными показателями; \* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистическая значимость различий показателей между пациентами с сахарным диабетом и больными без сахарного диабета.

Таблица 5

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Показатели	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub>
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<sub>1</sub> — коэффициент «стоимость/эффективность» для эналаприла/верапамила SR; K<sub>2</sub> — коэффициент «стоимость/эффективность» для эналаприла/амлодипина; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени, СИ — суточный индекс, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения.

амлодипином в течение 12-ти недель сопровождалось положительными изменениями показателей расслабления левого желудочка, свидетельствующими о перестройке структуры диастолического наполнения. Показатель Е/А достоверно увеличился в обеих группах: в группе эналаприла/верапамила SR — на 20,3 % ( $p < 0,001$ ), в группе эналаприла/амлодипина — на 8,2 % ( $p < 0,01$ ). Через 12 недель Е/А в группе эналаприла/верапамила SR стало достоверно выше, чем в группе эналаприла/амлодипина ( $p < 0,01$ ).

Частота микроальбуминурии у пациентов с артериальной гипертензией при наличии метаболического синдрома составила 73 %. Уровень микроальбуминурии был выше у больных с сахарным диабетом (табл. 4).

Через 12 недель комбинированной терапии микроальбуминурия уменьшилась статистически значимо под влиянием обоих вариантов двухкомпонентной терапии, как у пациентов с сахарным диабетом, так и у больных, не имеющих диабета.

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. Уровень С-пептида также статистически значимо не изменился, что косвенно может подтверждать отсутствие влияния эналаприла/верапамила SR и эналаприла/амлодипина

на инсулинорезистентность. Обе комбинации не влияли на содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также ЛПВП. В то же время в конце исследования индекс атерогенности, отражающий соотношение ЛПНП и ЛПВП, статистически значимо уменьшился: в группе эналаприла/верапамила SR с  $5,47 \pm 0,16$  до  $5,01 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ), в группе эналаприла/амлодипина — с  $5,65 \pm 0,15$  до  $5,11 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует в пользу антиатерогенной активности исследуемых вариантов комбинированной фармакотерапии. Мы не получили статистически значимого влияния обоих вариантов комбинированной терапии на содержание мочевого кислоты, креатинина, калия и натрия сыворотки крови.

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 гипотензивных лекарственных средств. 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 —  $150,0 \pm 6,77$  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 5, при использовании эналаприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамилом SR получены более низкие коэффициенты «стоимость/эффективность» по влиянию на все показатели, выбранные для фармакоэкономического анализа.

### Выводы

Таким образом, нами получено, что различные варианты комбинированной терапии с использованием ингибитора АПФ эналаприла с недигидропиридиновым или дигидропиридиновым антагонистами кальция у больных с артериальной гипертензией при наличии метаболического синдрома оказывают выраженное гипотензивное действие, нормализующее влияние на основные параметры суточного профиля АД, снижают уровень микроальбуминурии и индекс атерогенности. Выявлены фармакодинамические преимущества комбинации эналаприла с верапамилом SR по влиянию на пульсовое АД, ЧСС, а также диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией при наличии метаболических нарушений. Показано отсутствие влияния эналаприла в сочетании с верапами-

лом или амлодипином на уровень гликемии, С-пептида, мочевого 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 гипертензии и метаболическом синдроме.

### Литература

1. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В. Артериальная гипертензия и антагонисты кальция. М.: МАКС Пресс 2005. — 428 с.
2. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertension*. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
3. Моисеев В.С. Антагонисты кальция при артериальной гипертензии // *Клин. фармакология и терапия*. — 2006. — Т. 15, № 3. — С. 32–36.
4. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной терапии // *Кардиология*. — 2004. — Т. 4. — С. 95–100.
5. Конради А.О. Изменение концепции лечения АГ при метаболическом синдроме: от препаратов выбора к оптимальной лекарственной комбинации // *Артериальная гипертензия*. — 2008. — Т. 1. — С. 65–70.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Особенности суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями // *Клин. фармакология и терапия*. — 1995. — Т. 3. — С. 50–51.
7. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена // *Артериальная гипертензия*. — 2002. — Т. 1. — С. 12–16.
8. Sundström J., Lind L., Nyström N. et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to insulin resistance syndrome in the elderly // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 595–600.
9. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии // *Сердце*. — 2002. — Т. 5. — С. 228–231.
10. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735–2752.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Как достичь гармонии в лечении артериальной гипертензии // *Consilium Medicum*. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 35–37.
12. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2399–2403.
13. Price D.A., De Oliveria J.M., Fisher N.D. et al. The state and responsiveness of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type II diabetes mellitus // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 348–355.
14. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension: insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of «syndrome X» // *Am. J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 6 (Suppl. 4). — P. 1235–1245.
15. Сидоренкова Н.Б., Пляшешников М.А. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Барнаул: изд-во «Пикет» 2000. — 174 с.
16. Пронин С.П., Манукян А.В., Сидоренкова Н.Б. и др. «Клинико-экономический анализ фармакотерапии (КЛЭАФТ)» // *Свидетельство Роспатента № 2005620236 г об официальной регистрации базы данных*, 2005.