ФАРМАКОИКОНОМИКА НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНАТА ТЕРАПИЯ С КОМБИНИРАНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ АНГИОТЕНЗИН II АНТАГОНИСТИ И ДИУРЕТИЦИ

М. Манова[1], А. Савова[1], М. Димитрова[1], С. Георгиева[2] и Г. Петрова[1]

[1]Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София
[2]УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

PHARMACOECONOMICS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY WITH FIXED-DOSE COMBINATIONS PRODUCTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS AND DIURETICS

M. Manova[1], A. Savova[1], M. Dimitrova[1], S. Georgieva[2] and G. Petrova[1]

[1]Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia
[2]UMHAT “Aleksandrovska”, Medical University – Sofia

Резюме: *Високото кръвно налягане се асоциира с около 6% от смъртните случаи в световен мащаб и е най-честият рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. През последните 30 години терапията на хипертонията се подобри значително, което доведе до забележимо намаляване на смъртността от инфаркт, инсулт и коронарна болест на сърцето. Ангиотензин II антагонистите са доказано ефикасни при лечението на хипертония. Голяма част от проучванията показват, че пациентите с хипертония се нуждаят от две или повече антихипертензивни лекарствени продукта, за да се постигне контрол върху артериалното налягане. Това доведе до разработването на комбинирани лекарствени продукти, които позволяват намаление на дозите или подобрение на съгласието на болните и придържането към лекарствената терапия. Хидрохлортиазидът е тиазиден диуретик, често използван в комбинация с други антихипертензивни лекарства, включително ангиотензин II антагонисти. Комбинирането на ангиотензин рецепторен блокер с хидрохлортиазид доказано повишава антихипертензивната ефективност и на двата продукта в сравнение с което и да е от лекарствата самостоятелно. В материала са анализирани фармакоикономическите характеристики на употребата на комбинирани продукти, съдържащи ангиотензин II антагонисти и хидрохлортиазид на българския пазар. Комбинираната терапия между ангиотензин II антагонистите и хидрохлортиазид предоставя допълнителни възможности за терапия на пациентите с хипертония, като разходите за терапия с по-новите поколения комбинирани продукти са съпоставими.*

Ключови думи: *фармакоикономика, олмесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, хидрохлортиазид, ефикасност, безопасност, ефикасност, безопасност*

Summary: *High blood pressure is associated with about 6% of deaths worldwide and is the most common risk factor for cardiovascular disease. Over the past 30 years, treatment of hypertension has significantly improved, resulting in a marked reduction in mortality from heart attack, stroke and coronary heart disease. Angiotensin II antagonists have proven efficacy in the treatment of hypertension. Majority of studies have shown that most patients with hypertension will need two or more antihypertensive medications to achieve blood pressure control. This led to the development of combination drug products that allow reduced doses or improvement of patient’s compliance and adherence to drug therapy. Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic which is often used in combination with other antihypertensive drugs including angiotensin II antagonists. The combination of an angiotensin receptor blocker with hydrochlorothiazide has demonstrated increased antihypertensive effectiveness of both products, in comparison with any of the drugs alone. The aim of this analysis was to evaluate the pharmacoeconomic characteristics of combination products containing angiotensin II antagonists and hydrochlorothiazide used on the Bulgarian market. The combination therapy between angiotensin II antagonists and hydrochlorothiazide provides additional treatment options for patients with hypertension and the cost of therapy with the more recently approved combination products is comparable.*

Key words: *pharmacoeconomics, olmesartan, valsartan, losartan, irbesartan, hydrochlorothiazide, efficacy, safety*

Въведение

Високото артериално налягане се асоциира с около 6% от смъртните случаи в световен мащаб [1] и е най-честият рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. През последните 30 години терапията на хипертонията се подобри значително, което води до забележимо намаляване на смъртността от инфаркт, инсулт и коронарана болест на сърцето [2]. По-голямата част от пациентите с хипертония остават недостатъчно контролирани в почти всички държави, което води до забавяне на темпа на намаляване на смъртността, причинена от сърдечно-съдови фактори [3, 4, 5]. Пациентите с хипертония са изложени на значително по-голям риск от заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания.

Най-голямото проучване за ефектите на хипертонията по отношение на сърдечно-съдовия риск е метаанализ, който показва линейна връзка между риска от сърдечно-съдови заболявания и повишаване на систолното артериално налягане, като всяко увеличение от 20 mm Hg е свързано с удвояване на сърдечно-съдовия риск при пациенти на възраст от 40 до 60 г. [6]. Ползата от намаляване на артериалното налягане е понижаване на заболяемостта и смъртността при хипертония, които са ясно показани по време на клинични изпитвания. Адекватното лечение на хипертонията редуцира честотата на инсулт с 35-40%, на инфаркт на миокарда с 20-25% и на сърдечна недостатъчност с > 50% [7]. При пациенти с неусложнена хипертония минималната цел на терапията е систолно кръвно налягане < 140 mm Hg и диастолно кръвно налягане < 80 mm Hg [8].

Ангиотензин II антагонистите са доказано ефикасни при лечението на хипертония [9] и имат профил на поносимост, сходен до плацебо [10]. Първоначалната употреба на тези лекарствени продукти показва повишаване на дългосрочните резултати при пациентите в сравнение с лекуваните с ACE инхибитори, калциеви антагонисти, бета-блокери или тиазидни диуретици [11]. Голяма част от проучванията показват, че пациентите с хипертония се нуждят от два или повече антихипертензивни лекарствени продукта, за да се постигне контрол върху артериалното налягане [12, 13, 14, 15]. Това доведе до разработването на комбинирани лекарствени продукти, които позволяват намаление на дозите или подобрение на съгласието на болните и придържането към лекарствената терапия.

Хидрохлортиазид е тиазиден диуретик, който често се използва в комбинация с други антихипертензивни лекарства, включително ангиотензин II антагонисти [16, 17]. Той повлиява ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което го прави подходящ за комбинация с медикаменти, действащи на тази система [18, 19, 20, 21, 22].

Комбинирането на ангиотензин-рецепторен блокер с хидрохлортиазид доказано повишава антихипертензивната ефективност и на двата продукта в сравнение с което и да е от лекарствата, самостоятелно [23, 24, 25]. Метаанализ на комбинираната терапия показва, че появата на нежелани събития е била помалка, отколкото може да се очаква от лекарства с адитивен ефект [26]. Предимство на комбинираните продукти е, че се подобрява значително дългосрочното придържане към предписаната терапия средно с 26% [27].

Целта на разработката е да се анализират фармакоикономическите характеристики на употребата на българския пазар на комбинирани продукти съдържащи ангиотензин II антагонисти и хидрохлортиазид.

Методи

При провеждането на фармакоикономическия анализ бяха използвани следните методи:

Анализ на литературните данни за ефикасност, безопасност и стойностна ефективност на базата на публикувани клинични проучвания, в които се сравняват всички налични на българския пазар комбинации, а не само някои от тях. Проведено беше търсене в базата данни PUBMED, SCOPUS с ключови думи: safety, efficacy, cost-effectiveness, Valsartan, Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Hydrochlorothiazide и бяха систематизирани откритите проучванията според изследваните клинични показатели и основните резултати.

Анализът на разходите за лекарствена терапия е по данни от Позитивния лекарствен списък за включените в Приложение 1 и реимбурсирани комбинации Losartan/

Hydrochlorothiazide, Valsartan/Hydrochlorothiazide, Irbesartan/Hydrochlorothiazide, Olmesartan/Hydrochlorothiazide. Изчислени са разходите за терапия на пациент на година.

Резултати

Анализ на публикуваните клинични проучвания за терапевтична ефикасност и безопасност на комбинацията Olmesartan и Hydrochlorthiazide

Резултатите от проучване за фармакокинетиката на Olmesartan + Hydrochlorothiazide показват, че в клиничната практика има доказателства за мощен и удобен режим с фиксирана доза от двата лекарствени продукта [28].

Резултатите от проучването OLMEBEST [29], включващо около 2300 пациенти, потвърждават ефикасността на стандартна поддържаща доза Olmesartan 20 mg на ден и предполагат, че за пациенти, които не показват достатъчно задоволителен отговор, антихипертензивната ефикасност може да се повиши чрез добавяне на ниска доза хидрохлортиазид. Във всяка от двете рандомизирани групи, са наблюдавани допълнителни намаления на систолното и диастолното кръвно налягане в сравнение с монотерапия. Rump и сътр. установяват, че лечението с Olmesartan 20 mg на ден плюс Hydrochlorothiazide 12,5 mg дневно след 12 седмици води до 43% дял на пациентите с кръвно налягане < 140/90 mm Hg [30], което е в съответствие с резултатите от OLMEBEST за групата, получаваща комбинирана терапия. Лечението с Olmesartan 20 mg на ден води до поддържане на артериалното налягане в препоръчителните граници < 140/90 mm Hg при почти две трети от лекуваните пациенти. За пациенти, които не са достигнали нормализиране на диастолното кръвно налягане с Olmesartan 20 mg на ден, включването на Hydrochlorothiazide 12,5 mg на ден позволява на близо 60% от пациентите да достигнат препоръчителните нива < 140/90 mm Hg.

При проучването на Chrysant и кол. резултатите показват, че намаляването на систолно/диастолно артериално налягане на 8-ата седмица, сравнено с началото на изпитването е 3.3/8.2 mm Hg, 20.1/16.4 mm Hg, и 26.8/21.9 mm Hg за placebo, Olmesartan/Hydrochlorothiazide 20/12.5 mg, и респективно Olmesartan/Hydrochlorothiazide 40/25 mg, [31]. Терапиите са добре поносими и антихипертензивната ефикасност на комбинацията Olmesartan и Hydrochlorothiazide се подобрява с увеличаване на дозата.

При проучване, сравняващо комбинираната терапия, данните показват, че лечението с по-високи дози от всеки компонент, води до съществено намаление от изходното ниво на систолното кръвно налягане средно с 26 mm Hg, когато Olmesartan съответно 20 mg и 40 mg, са били добавени към 25 mg Hydrochlorothiazide, за диастолното налгане намалението е било средно 20 mm Hg. Делът на пациентите с отговор на лечението е по-висок при комбинираната терапия в сравнение с който и да е от компонентите, самостоятелно. Процентите на отговорящи на терапията са били значително по-високи при получаващите Olmesartan/Hydrochlorothiazide комбинирана терапия в сравнение с тези, които получават същите дози на Olmesartan или Hydrochlorothiazide с плацебо. Повече от 90% от пациентите, лекувани с Olmesartan/Hydrochlorothiazide 20 mg/25 mg или 40 mg/25 mg, са отговорили на терапията [32]. Добавянето на Hydrochlorothiazide към Olmesartan не увеличава честотата на нежелани събития, като пациентите, третирани с комбинирана терапия Olmesartan/Hydrochlorothiazide, са получили нежелани събития като главоболие, замайване и световъртеж.

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване прави сравнение при пациенти с умерена до тежка есенциална хипертония, като резултатите показват, че при болни, приемали Olmesrtan 20 mg/ Hydrochlorothiazide 12.5 mg (n = 308), се получава по-голямо намаление на артериалното налягане, отколкото при пациенти, лекувани с Losartan 50 mg/ Hydrochlorothiazide 12,5 mg (n = 305). До 12-ата седмица диастолното кръвно налягане в седнало положение намалява със 17,6 и 16,5 mm Hg. Освен това на 12-ата седмица делът на контролираните пациенти (кръвно налягане < 140/90 mm Hg), е 43,2% срещу 32,1%, а намаляването на пулса е по-голямо с Olmesartan/Hydrochlorothiazide отколкото с Losartan/Hydrochlorothiazide, което показва,

че Olmesrtan 20 mg/Hydrochlorothiazide 12,5 mg предлага по-добър контрол на кръвното налягане при пациенти с умерена до тежка хипертония [33].

Комбинацията от 20 mg Olmesrtan с Hydrochlorothiazide осигурява значително по-добро 24-часово понижение на кръвното налягане, отколкото монотерапия с Olmesartan при пациенти с лека до умерена хипертония. Освен това увеличаването на дозата Hydrochlorothiazide от 12,5 до 25 mg е разумна стъпка, за да се постигне подобър дневен и нощен контрол на кръвното налягане [34].

Публикувани фармакоикономически проучвания

Според клиничното ръководство на NICE за хипертонията [35] за комбинираното лечение на хипертония при пациенти под 55 години се препоръчва терапия с ACE инхибитор + диуретик или Ca-антагонист или същите комбинации с блокер на ангиотензиновите рецептори. Разходите за тези пациенти са в размер на 161 727 000 британски лири. Директните годишни разходи за лечение на усложненията от хипертонията (разходи за лечение на инсулти) са в размер на 2 834 000 британски лири, а индиректните годишни разходи са в размер на 4 180 000 британски лири. Изчислено е, че значително намаляване на случаите на инсулт (28-44%) и исхемична болест на сърцето (20-35%) може да се постигне чрез понижаване на систолното налягане на болни с хипертония до 140 mm Hg. При пациентите на възраст 40-69 години с хипертония, понижаване на систоличното кръвно налягане с 20 mm Hg е свързано с намаляване наполовина на риска от смърт [36]. Спестяването на разходи е в размер на 255 млн. британски лири от избегнати инсулти и 25 млн. британски лири от избегната исхемична болест на сърцето.

Комбинираните лекарства обикновено са с по-ниска цена, отколкото компонентите им самостоятелно. Комбинираните форми водят до по-висок процент на къмплайънс, което при лекарствата, действащи на сърдечно-съдовата система би намалило инсултите с 80%, а инфарктите – с 88% [37]. Още повече при факта, че отделните компоненти в комбинирания продукт (Olmesartan и Hydrochlorothiazide) са стойностно ефективни, то комбинацията, която е с по-ниски разходи, също би била стойностно ефективна [38, 39].

Доказателства от научен преглед [40] показват, че инхибиторите на ангиотензиновите рецептори водят до намаляване на разходите и стойностно ефективно лечение, в сравнение с други конвенционални възможности за лечение на пациенти с хипертония.

Saito и сътр. [41] анализират стойностната ефективност на Olmesrtan за лечение на лека до умерена хипертония при пациенти със или без диабет. Авторите ползват детерминистичен марков модел за оценка на стойностната ефективност на шест първоначални схеми на лечение – блокер на ангиотензиновите рецептори с прибавяне на калциеви антагонисти, ако монотерапията е недостатъчна; калциев антагонист с прибавяне на блокер на ангиотензиновите рецептори; блокер на ангиотензиновите рецептори с допълнителен диуретик, калциев антагонист с добавяне на диуретик; диуретик с добавяне на калциеви антагонисти; диуретик с добавяне на блокер на ангиотензиновите рецептори. При пациентите без диабет очакваната преживяемост и разходите са били сходни в 6-те терапевтични групи. Анализът показва, че от пациентите със съпътстващ диабет, стойностната ефективност в групата първоначално олмесартан плюс калциев антагонист е била значително по-висока по отношение и на по-ниски разходи, и на по-добра преживяемост, което предполага, че този режим е подобър от другите.

Проучването на Boersma и сътр. оценява разходите и стойностната ефективност на лечението с ангиотензинови блокери при пациенти с есенциална хипертония и сравнява дозирането на лекарствените продукти по време на клиничните изпитвания и реалната употреба. Стойностната ефективност е оценена въз основа на публикуваните клинични изпит-

вания, сравняващи намаляването на кръвното налягане от Olmesartan, Losartan, Valsartan и Irbesartan. Намаляването на артериалното налягане след 8-седмично лечение е използвано за оценка на сърдечно-съдовите усложнения след 1 и 5 години, използвайки модела Framingham. Разходите в Холандия и разходите за усложненията са дисконтирани съответно с 4% и 1.5%, а стойностната ефективност е изчислена като нетни разходи за предотвратени усложнения. При проучването за лекарствената употреба са използвани данни от аптеките за отпуснатите лекарствени продукти, оценени са разликите в дозовия режим и съответстващите разходи за заболяване в Холандия. След 8-седмична употреба резултатите показват, че лечението с Olmesartan сравнено с Losartan, Valsartan и Irbesartan показва значително намаляване на кръвното налягане (11.5 mm Hg към 8.2, 7.9 mm Hg и 9.9 mm Hg [$p < 0.05$], респективно) и следователно в по-голяма степен предотвратява усложненията. Стойностната ефективност на Olmesartan, Losartan, Valsartan и Irbesartan е оценена съответно на 39 100 евро, 77 100 евро, 70 700 евро и 50 900 евро за предотвратени сърдечно-съдови усложнения. Инкременталният анализ показва по-добри резултати за Olmesartan, с по-ниски разходи и по-малко усложнения сравнено с останалите три продукта [42].

Разходи за терапия с комбинирани продукти, съдържащи ангиотензин II антагонисти, в частност Olmesartan и хидрохлортиазид, на българския пазар

Сравнението на разходите за фармакотерапия с комбинираните лекарства е извършено за комбинациите между Losartan/Hydrochlorothiazide, Valsartan/Hydrochlorothiazide и Irbesartan/Hydrochlorothiazide, на база данни от публикуваните фармакоикономически проучвания.

На табл. 1 са представени разрешените за употреба в България лекарствени продукти с INN Losartan/Hydrochlorothiazide, които имат определена цена от МЗ. Годишните разходи на пациент са изчислени по данни от КХП за препоръчвана доза от продукта дневно и варират от 59 лв до 141 лв.

От разрешените за употреба продукти и включени в Позитивния лекарствен списък, НЗОК заплаща 50% от референтната за ДДД стойност. Нивото на заплащане варира от 3,44 до 8,05 лв.

Годишните разходи за терапия на пациент с продукт, съдържащ комбинация между Valsartan и Hydrochlorothiazide, варират между 102 лв. до 535 лв. (табл. 2).

Таблица 1. *Цени и разходи за терапия с разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Losartan + Hydrochlortiazide*

INN	**Наименование на лекарствения продукт**	**CIP цена на производител без ДДС (лв.)**	**Разходи за терапия на пациент на година (лв.)**
Losartan/Hydrochlorothiazide	LORISTA HD 100 mg/ 25 mg 28 film-coated tablets	10,82	141, 05
Losartan/Hydrochlorothiazide	LORISTA H 50 mg/12,5 mg 28 film.coated tablets	6,28	81,86
Losartan/Hydrochlorithiazide	Lorista HL 100 mg/12.5 mg 30 film coated tablets	9,15	111,32
Losartan potassium/Hydrochlorothiazide	CO-HYPERTONIC 50mg/12,5mg 30 film coated tablets	6,85	83,34
Losartan potassium/Hidrochlorothiazide	RASOLTAN PLUS 50 mg/12,5 mg 30 film coated tablets	6,32	76,89
Losartan potassium/Hidrochlorothiazide	Lozap H 50 mg/12.5 mg 30 film coated tablets	6,85	83,34
Losartan potassium/Hydrochlorothiazide	Tores 50 mg/12.5 mg 30 film coated tablets	4,83	58,76

Таблица 2. *Цени и разходи за терапия с разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Valsartan + Hydrochlorothiazide*

INN	Наименование на лекарствения продукт, форма и активно вещество	CIP цена на производител без ДДС (лв.)	Разходи за терапия на пациент на година (лв.)
Valsartan/Hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 160/25 film-coated tablet 160 mg/25 mg x 14	20,54	535,51
Valsartan/Hydrochlorothiazide	VALTENSIN Plus 160 mg/ 25 mg film coated tablets x 28	14,00	182,50
Valsartan/Hydrochlorothiazide	SARTEG HCT 160 mg/25 mg film.coated tablets x 28	11,73	152,91
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Co - Valsacor 160/25 mg film coted tablets x 28	9,70	126,45
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Co-Sartoval 160 mg/25 mg film-coated tablets x 28	14,65	190,97
Valsartan/Hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 160/12,5 film-coated tablet 160 mg/12,5 mg x 14	20,54	535,51
Valsartan/Hydrochlorothiazide	VALTENSIN Plus 160 mg/ 12.5 mg film coated tablets x 28	14,00	182,50
Valsartan/Hydrochlorothiazide	SARTEG HCT 160 mg/12,5 mg film.coated tablets x 28	11,73	152,91
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Co - Valsacor 160/12,5 mg film coated tablets x 28	9,70	126,45
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Valzap H 160 mg/ 12.5 mg film-coated tablets x 28	9,86	128,53
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Valsavil COMP 160mg/12,5mg film-coated tabl. X 30 tabl.	10,03	122,03
Valsartan/Hydrochlorothiazide	SARTEG HCT 80 mg/12,5 mg film.coated tablets x 28	7,82	101,94
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Co-Valsacor 80 mg/12,5 mg film-coated tablets x 28	7,82	101,94
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Valtensin Plus film-coated tablets 320 mg/25 mg x 28	22,32	290,96
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Valtensin Plus film-coated tablets 320 mg/12,5 mg x 28	21,22	276,62
Valsartan/Hydrochlorothiazide	Co-Valstor 160mg / 12,5mg film-coated tablets x 30	14,65	178,24

От разрешените за употреба продукти с INN Valsartan/Hydrochlorothiazide 16 са включени в ПЛС за реимбурсиране от НЗОК, като нивото на заплащане варира от 3,48 лв. до 16,61 лв. в зависимост от дозовата форма.

От разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Irbesartan + Hydrochlorothiazide се реимбурсират 2 дозови форми, за които годишните разходи за терапия на пациент варират между 315 лв. и 473 лв. (табл. 3).

На табл. 4 са представени годишните разходи с комбинацията Olmesartan/Hydrochlorothiazide, които варират между 468 лв. и 588 лв.

Таблица 3. *Цени и разходи за терапия с разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Irbesartan + Hydrochlorothiazide*

INN	Наименование на лекарствения продукт, формата и активното вещество	CIP цена на производител без ДДС (лв.)	Разходи за терапия на пациент на година (лв.)
Irbesartan/ Hydrochlorothiazide	CO-IRBESSO 150mg/12,5mg film-coated tablets x 30	25,90	315,12
Irbesartan/ Hydrochlorothiazide	CO-IRBESSO 300mg/12,5mg film-coated tablets x 30	38,90	473,28

Таблица 4. *Цени и разходи за терапия с разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Olmesartan/ Hydrochlorothiazide*

INN	Наименование на лекарствения продукт, форма и активно вещество	CIP цена на производител (лв.)	Разходи за терапия на пациент на година (лв.)
Olmesartan Medoxomil + Hydrochlorothiazide	Olmesta tabl 20 mg+ 12,5mg	39,00	468
Olmesartan Medoxomil + Hydrochlorothiazide	Olmesta tabl 40 mg+12,5mg	49,00	588

Поради различията в дозовите форми, както и в броя на таблетките в отделните опаковки, са изчислени годишните разходи на пациент и са представени графично на фиг. 1. Най-ниски са разходите при комбинацията Valsartan с Hydrochlorthiazide. За трите други комбинирани продукта, съдържащи Losartan, Irbesartan и Olmesartan в комбинация с Hydrochlorthiazide, годишните разходи за терапия са с малки разлики.

Заключение

Комбинираната терапия с ангиотензин II антагонистите и хидрохлортиазид предоставя допълнителни възможности за терапия на пациентите с хипертония, като разходите за терапия с по-новите поколения комбинирани продукти са съпоставими.

Библиография

1. Murray, C. J. et A. D. Lopez. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. – Lancet, **349**, 1997, 1436-1442.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Reflections on hypertension control rates. – Arch. Intern. Med., **162**, 2002, 131-132.
3. Burt, V. L. et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. – Hypertension, **26**, 1995, 60-69.
4. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, Md: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program; NIH publication № 98-4080. 1997.
5. Cooper, R. et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the National Conference on CVD Prevention. – Circulation, **102**, 2001, 3137-3147.
6. Lewington, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. – Lancet, **360**, 2002, 1903-1913.
7. Chobanian, A. V. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. – JAMA, **289**, 2003, 2560-2572.
8. [ESH–ESC] European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. – J. Hypertens., **21**, 2003, № 6, 1011-1053.
9. Burnier, M. et H. R. Brunner. Angiotensin II receptor antagonists. – Lancet, **355**, 2000, 637-645.
10. Mazzolai, L. et M. Burnier. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. – Drug Saf., **21**, 1999, 23-33.
11. Conlin, P. R. et al. Four-year persistence patternsamong patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other artihypertensive drug classes. – Clin. Ther., **23**, 2001, 1999-2010.
12. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. – Br. Med. J., **317**, 1998, 703-713.
13. Hansson, L. et al. for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. – Lancet, **351**, 1998, 1755-1762.
14. Kusek, J. W. et al. Effect of blood pressure control and antihypertensive drug regimen on quality of life: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. – Control Clin. Trials, **17**, 1996, Suppl. 4, 40S-46S.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). – JAMA, **288**, 2002, 2981-2997.
16. Schrijver, G. et M. H. Weinberger. Hydrochlorothiazide and spironolactone in hypertension. – Clin. Pharmacol. Ther., **25**, 1979, 33-42.
17. Pickkers, P. et al. Thiazideinduced vasodilation in humans is mediated by potassium channelactivation. – Hypertension, **32**, 1998, 1071-1076.
18. Chrysant, S. G., for the Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group: Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination: a large multicenter study. – Arch. Intern. Med., **154**, 1994, 737-743.
19. Chrysant, S. G. et al. Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose com-

binations, on blood pressure in patients with hypertension. – Arch. Fam. Med., **5**, 1996, 17-24.
20. Chrysant, S. G., A. A. Fox et M. Stimpel. Comparison of moexipril, a new ACE inhibitor, to verapamil-SR as add-on therapy to low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. – Am. J. Hypertens., **8**, 1995, 418-421.
21. Chrysant, S. G. Perindopril/hydrochlorothiazide dose combinations for the treatment of hypertension: a multicenter study. – J. Clin. Pharmacol., **37**, 1997, 47-52.
22. Chrysant, S. G. Fixed low-dose drug combination for the treatment of hypertension. – Arch. Fam. Med., **7**, 1998, 370-376
23. Benz, J. R. et al. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. – J. Hum. Hypertens., **12**, 1998, 861-866.
24. Kochar, M. et al. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. – Am. J. Hypertens., **12**, 1999, 797-805.
25. Dahlof, B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. – Lancet, **359**, 2002, 995-1003.
26. Law, M. R. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. – BMJ, **326**, 2003, 1427.
27. Bangalore, S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. – Am. J. Med., **120**, 2007, № 8, 713-719.
28. Kreutz, R. J. Bolbrinker et M. Huber. Pharmacokinetics of olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide combination in healthy subjects. – Clin. Drug Invest., **26**, 2006, № 1, 29-34.
29. Barrios, V. et al. Blood pressure goal achievement with olmesartan medoxomil-based treatment: additional analysis of the OLMeBesT study. – Vasc. Health Risk Manag., **5**, 2009, 723-729.
30. Rump, L. et al. Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. – J. Hum. Hypertens., **20**, 2006, 299-301.
31. Chrysant, S. G. et al. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. – Am. J. Hypertens., **17**, 2004, 252-259.
32. Ruilope, L. M. Clinical efficacy and safety of olmesartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with essential hypertension. – Vasc. Health Risk Manag., **4**, 2008, № 6, 1237-1248.
33. Rump, L. C. et al. Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. – J. Human Hypertens., **20**, 2006, 299-301.
34. Sellin, L. et al. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mildto-moderate hypertension. – J. Hypertens., **23**, 2005, 2083-2092.
35. www.nice.org.uk/CG034publicinfo
36. Epidemiologyand prevention of ischaemic heart disease', www.wolfson.qmul.ac.uk/ epm/students/epphy3/Ihd2003.pdf
37. All-in one pills for heart disease. – Harvard Heart Letter, 2004, 3.
38. Heaton, A. H. et al. Pharmacoeconomic comparison of loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. – Med. Interface, **9**, 1996, 101-107.
39. Simons, W. R. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting: olmesartan medoxomil compared with losartan, valsartan and irbesartan. – Pharmacoeconomics, **21**, 2003, 61-74.
40. Theodoratou, D. et al. Analysis of published economic evaluations of angiotensin receptor blockers. – Hellenic J. Cardiol., **50**, 2009, 105-118.
41. Saito, I., M. Kobayashi et Y. Matsushita. Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. – Nippon Ishikai Zasshi, **48**, 2005, 574-585.
42. Boersma, C. et al. Cost effectiveness of angiotensin receptor blocker monotherapy in patients with hypertension in the Netherlands: a comparative analysis using clinical trial and drug utilization data. – Am. J. Cardiovasc. Drugs, **10**, 2010, № 1, 49-54.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

М. Манова
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав" № 2
1000 София

✉ *Address for correspondence:*

M. Manova
Faculty of Pharmacy
Medical University
2, Dunav St.
Bg – 1000 Sofia