

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-07-085

Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.В. Андрусак

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: ТЕРАПЕВТИЧНА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Метою проведеного дослідження було встановлення впливу еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу та раміприлу на індекс маси міокарда та відносну товщину стінок лівого шлуночка, а також вивчення фармакоекономічного ефекту кардіопротекції. Для реалізації даної мети обстежено 293 хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу, використані загальноклінічні методи та методи фармакоекономічного аналізу. Встановлено, що зазначені інгібітори ангіо-

тензинперетворюючого ферменту впливають на параметри ремоделювання лівого шлуночка, але мають різну клінічну ефективність. Відносно індексу маси міокарда найбільш вираженим був вплив квінаприлу та раміприлу. Найоптимальнішим препаратом із позиції вартість/ефективність при тривалому лікуванні виявився раміприл.

Ключові слова: інгібітори АПФ, гіпертрофія лівого шлуночка, фармакоекономічна ефективність.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є головним фактором ризику, який пришвидшує розвиток атеросклерозу і збільшує ймовірність інфаркту міокарда (ІМ) та цереброваскулярних ускладнень. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є сильним предиктором серцево-судинної захворюваності і загальної смертності в пацієнтів із гіпертензією. Антигіпертензивне лікування, яке викликає регрес ГЛШ, знижує частоту серцево-судинних ускладнень і поліпшує показники виживання, причому це відбувається незалежно від того, наскільки знизилася показники артеріального тиску (АТ). Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за останні 20 років стали незамінними в лікуванні серцево-судинних захворювань. Головною якістю, що робить інгібітори АПФ унікальними препаратами, є їх здатність знижувати смертність і продовжувати життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за рахунок органопротекторних властивостей (кардіо-, нефро-, ангіо- та церебропротекції) [2, 5]. Результати досліджень засвідчили рівнозначну ефективність інгібіторів АПФ щодо впливу на серцево-судинні захворювання і спричинену ними смертність порівняно зі старими ефективними антигіпертензивними засобами першого ряду – діуретиками та β -адреноблокаторами (САРРР, SТОР-2, АLЛНАТ). Тривала терапія інгібіторами АПФ зменшувала частоту виникнення нових випадків цукрового діабету (САРРР, НОРЕ) [5].

Окрім того, за останні роки значно зросла увага до проблем економічної оцінки ефективності лікування гіпертонічної хвороби. Проведення фармакоекономічних досліджень дозволяє виявити клінічно ефективні та, одночасно, найбільш економічно доцільні схеми фармакотерапії, що в подальшому використовується у вигляді базису для складання стандартів лікування [4].

Мета дослідження. Виявити клінічно ефективний та економічно доцільний спосіб фармакотерапії інгібіторами АПФ хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал і методи. У період з 2006 по 2008 рр. у дослідження включено 293 пацієнти з артеріальною гіпертензією II стадії, наявною серцевою недостатністю ІА стадії та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Робота проводилася на базі обласного кардіологічного диспансеру м. Чернівці (Україна). З них 25 пацієнтам як антигіпертензивний засіб призначено раміприл («Раміприл», 5мг, Microlabs), 151 хворому – еналаприл («Енап», 10мг, KRKA), 96 – лізиноприл («Лізиноприл-ратіофарм», 10мг, Teva), 21 – квінаприл («Аккупро», 10 мг, Pfizer). Об'єктивізація стадії артеріальної гіпертензії та клінічного перебігу цукрового діабету проводилася згідно із загальноприйнятими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету [6, 7]. Ехокардіографічне дослідження виконували за стандартною методикою. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП, см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) (ТЗСЛШд, см) та міжшлуночкової перегородки (ТМШПд, см) у діастолу, розмір правого шлуночка (ПШ, см), відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММ) та індекс маси міокарда (ІММ) визначали за формулою R. Devereux та N. Reichek у модифікації ASE (American Society of Echocardiography): $MM = 0.8 * \{1.04 * [(KDP + T3CLSHd + TMShPd)^3 - (KDP)^3]\} + 0,6$ (г) [8].

Фармакоекономічний аналіз проведений за методом «витрати-ефективність» (cost effectiveness analysis, CEA), де за одиницю «ефективності» (Ef) прийнято частоту регресу гіпертрофії лівого шлуночка: CER (cost effectiveness ratio) = DC / Ef, де DC - прямі витрати на лікування за період спостереження (730 днів). Ефективність терапії по кожному показнику розраховувалася на одного хворого з подальшим підрахунком коефіцієнта ефективності витрат. Середня вартість лікування препаратом оцінювалася, виходячи з даних, доступних пацієнтам в аптечній мережі м. Чернівці. Розрахунок представлено у гро-

шових одиницях [3]. Для статистичного аналізу використовували пакет Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США) та Microsoft Excel-2007 [1].

Результати дослідження та їх обговорення.

Упродовж 2-річного спостереження зниження маси міокарда, індексу маси міокарда та ТЗСЛШД було вірогідним для всіх хворих, які приймали інгібітори АПФ, що включені в дослідження (еналаприл, квінаприл, лізиноприл та раміприл, $p < 0,05$). Зменшення відносної товщини стінок лівого шлуночка спостерігалось у групах пацієнтів, які приймали квінаприл та раміприл ($p < 0,05$), проте не відмічено достовірної динаміки ТМШПД у жодній із наведених груп ($p > 0,05$). Зменшення розміру лівого передсердя відмічено в пацієнтів, що приймали еналаприл та квінаприл ($p < 0,05$), а зменшення розміру правого шлуночка – у пацієнтів, яким призначався лізиноприл та раміприл ($p < 0,05$). Дані представлені в таблиці 1.

При оцінці ефективності терапії слід враховувати не лише середні зміни показників пролікованих осіб. Важливим є також вивчення показників ефективності лікування, які відображають кількість пацієнтів, що досягли мети фармакотерапії при лікуванні кожним із досліджуваних препаратів. У нашому дослідженні такими цільовими показниками були індекс маси міокарда та відносна товщина стінок лівого шлуночка.

Встановлено, що найбільший абсолютний ефект (Ef, %) щодо ІММЛШ спостерігається в групах, де призначалися квінаприл (66,7 %) та раміприл (64,0 %), дещо менший у групі лізиноприлу (47,9 %) та найнижчий серед осіб, яким призначався еналаприл (39,0 %). Відносно ВТСЛШ продемонстровано при призначенні раміприлу (52,0 %), дещо нижчу – для лізиноприлу (49,0 %), та найменшу – у квінаприлу (38,1 %) та еналаприлу (31,1 %) (табл. 2.).

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники в динаміці лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту

	Еналаприл n=151		Лізиноприл n=96		Квінаприл n=21		Раміприл n=25	
	1	2	1	2	1	2	1	2
ЛП (см)	4,64± 0,56	4,28± 0,61 p<0,05	4,30± 0,59	4,29± 0,68 p>0,05	4,40± 0,29	4,25± 0,24 p<0,05	4,35± 0,47	4,35± 0,21 p>0,05
ТЗСЛШД (см)	1,27± 0,19	1,22± 0,17 p<0,05	1,23± 0,10	1,20± 0,11 p<0,05	1,37± 0,09	1,25± 0,12 p<0,05	1,34± 0,11	1,21± 0,17 p<0,05
ТМШПД (см)	1,22± 0,15	1,22± 0,21 p>0,05	1,23± 0,15	1,23± 0,12 p>0,05	1,24± 0,16	1,23± 0,19 p>0,05	1,23± 0,14	1,22± 0,10 p>0,05
ММ (г)	241,9± 54,7	231,2± 45,8 p<0,05	244,7± 35,3	238,2± 36,4 p>0,05	257,3± 40,0	247,6± 45,2 p>0,05	256,3± 31,7	236,9± 42,0 p<0,05
ІММ (г/м ²)	127,6± 35,6	114,8± 31,2 p<0,05	124,5± 20,1	118,7± 19,2 p<0,05	138,4± 21,4	120,5± 17,4 p<0,05	129,8± 15,4	113,6± 16,9 p<0,05
ВТСЛШ	0,51± 0,13	0,50± 0,08 p>0,05	0,51± 0,08	0,50± 0,09 p>0,05	0,55± 0,05	0,50± 0,05 p<0,05	0,53± 0,09	0,48± 0,05 p<0,05
ПШ, см	2,59± 0,48	2,55± 0,54 p>0,05	2,80± 0,50	2,51± 0,39 p<0,05	2,90± 0,83	2,47± 0,24 p>0,05	2,83± 0,38	2,63± 0,39 p<0,05

Примітка. p – ступінь вірогідності показників

Таблиця 2

Терапевтична ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту відносно параметрів ремоделювання лівого шлуночка

Препарат	Ef % (ІММ)	Ef % (ВТСЛШ)
Еналаприл	39,0%	31,1%
Лізиноприл	47,9%	49,0%
Квінаприл	66,7%	38,1%
Раміприл	64,0%	52,0%

Таблиця 3

Середня вартість лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту

Препарат	Форми випуску	Середня вартість упаковки	Вартість 1 таблетики	Схема прийому	Середня вартість лікування
«Енап», 10мг, KRKA	табл. №20	20,0 грн	1,0 грн	5 мг x 2 р/д	730 грн
«Лізиноприл-ратіофарм», 10мг, Teva	табл. №30	39,0 грн	1,3 грн	10 мг x 1 р/д	949 грн
«Аккупро», 10 мг, Pfizer	табл. №30	63,0 грн	2,1 грн	10 мг x 1 р/д	1533 грн
«Раміприл», 5мг, Microlabs	табл. №30	42,0 грн	1,4 грн	5 мг x 1 р/д	1022 грн

Таблиця 4

Коефіцієнт ефективності витрат для еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу та раміприлу за параметрами ремоделювання лівого шлуночка

Препарат	Еф лікування одного хворого для ІММ	CER (грн) для ІММ	Еф лікування одного хворого для ВТСЛШ	CER (грн) для ВТСЛШ
Еналаприл	0,390	1871,8	0,311	2347,3
Лізиноприл	0,479	1981,2	0,490	1936,7
Квінаприл	0,667	2298,3	0,381	4023,6
Раміприл	0,640	1596,8	0,520	1965,4

Отже, за кількістю пацієнтів, в яких досягнуто позитивного клінічного ефекту щодо регресу гіпертрофії лівого шлуночка, найбільш ефективними лікарськими засобами, що вивчалися, є квінаприл та раміприл, але за параметрами ремоделювання (ВТСЛШ) виявлено більшу абсолютну ефективність при прийомі лізиноприлу та раміприлу.

За аналізу фармакоекономічних показників встановлено, що середня вартість курсу лікування квінаприлом перевищує вартість лікування еналаприлом у 2,1 раза, лізиноприлом – в 1,61 раза, раміприлом – в 1,5 раза (табл.3). При розрахунку фармакоекономічних витрат у групі, що лікувалась еналаприлом, навпаки, отримані найменші величини. Відповідно найбільшими були витрати в групі, яким призначався квінаприл (табл. 3).

При розрахунку показника «витрати-ефективність» відносно ІММЛШ у групі, що лікувалась раміприлом, були отримані найменші питомі величини. Відповідно найбільшими на одиницю ефективності були питомі витрати в групі осіб, яким призначався квінаприл. Відносно ВТСЛШ показник «витрати-ефективність» був найменшим та практично не відрізнявся при прийомі лізиноприлу та раміприлу, найбільшим – у квінаприлу. Враховуючи низьку клінічну ефективність еналаприлу порівняно з іншими інгібіторами АПФ, що включені в дослідження, його питома вага коефіцієнта фармакоекономічної ефективності досить висока, хоча вартість курсу лікування – найнижча (табл. 4).

Виходячи з проведеного дослідження, можна сказати, що при односпрямованих змінах параметрів ремоделювання лівого шлуночка на тлі призначення різних інгібіторів ангіотензинперетво-

рюючого ферменту при тривалому спостереженні за хворими на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет, отримані різні показники клінічної та фармакоекономічної ефективності. За даними клінічної ефективності щодо ІММ ЛШ у власному дослідженні, інгібітори АПФ можна розташувати у такому порядку: Еф квінаприл>Еф раміприл>Еф лізиноприл>Еф еналаприл. Відносно ВТСЛШ: Еф раміприл>Еф лізиноприл>Еф квінаприл>Еф еналаприл. За даними фармакоекономічного аналізу, можна зробити такі висновки: при схожій собівартості лікування раміприл є ефективнішим за квінаприл відносно ІММ ЛШ (CER раміприл > CER квінаприл). Щодо порівняння еналаприлу з лізиноприлом, то показники CER лізиноприлу перевищують аналогічні еналаприлу.

Висновки

1. Еналаприл, лізиноприл, квінаприл та раміприл є ефективними засобами щодо регресу гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із цукровим діабетом 2-го типу.

2. Незважаючи на вірогідну динаміку середніх показників, інгібітори АПФ мають відмінності у клінічній ефективності щодо параметрів ремоделювання лівого шлуночка: відносно індексу маси міокарда найкращий ефект встановлений у раміприлу та квінаприлу, а щодо відносної товщини стінок лівого шлуночка – у раміприлу та лізиноприлу.

3. Економічно найбільш доцільним для тривалого застосування з метою кардіопротекції у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу є призначення раміприлу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є оцінка ефек-

тивності використання інгібіторів АПФ відносно їх впливу та витрат у досягненні прогностично зумовлених результатів лікування, особливо таких жорстких «кінцевих точок», як загальна та серцево-судинна смертність, прогресування та виникнення ускладнень гіпертонічної хвороби.

Література

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312 с.
2. Ташук В.К. Влияние тривалої терапії раміприлом та лосартаном на структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.К. Ташук, Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 4. – С. 63-67.
3. Фармакоэкономика / [Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Герасимова О.А. и др.], под ред. Л.В. Яковлевой. – Харьков: Изд-во НФаУ, 2007. – 108 с.
4. Шоріков Є.І. Антигіпертензивна активність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та показники

фармакоэкономической эффективности / Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.В. Гарвасюк // Арх. клін. мед. – 2009. – № 2 (15). – С. 78-80.

5. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Cardiovascular Disease (Expert Consensus Document) / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryde'n, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 88-136.
8. Murilo F. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy / F. Murilo, B.B. Duncan, E.P. Luis // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Е.И. Шориков, Д.В. Шорикова, А.В. Андрусак

Резюме. Целью проведенного исследования было определение влияния эналаприла, лизиноприла, квинаприла и рамиприла на индекс массы миокарда и относительную толщину стенок левого желудочка, а также изучение фармакоэкономического эффекта кардиопротекции. Для реализации данной цели было обследовано 293 больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа, использованы общеклинические методы и методики фармакоэкономического анализа. Установлено, что изучаемые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента влияют на параметры ремоделирования левого желудочка, но имеют различную клиническую эффективность. Наиболее выраженным было влияние квинаприла и рамиприла на индекс массы миокарда. Наиболее оптимальным препаратом с позиции стоимость/эффективность при длительном лечении оказался рамиприл.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, гипертрофия левого желудочка, фармакоэкономическая эффективность.

INFLUENCE OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ON THE ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2: THERAPEUTIC AND PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY

E.I. Shorikov, D.V. Shorikova, O.V. Adrusiak

Abstract. The purpose of the research carried by the authors was to establish the influence of enalapril, lizinopril, quinapril and ramipril on myocardial mass index, relative thickness of the wall of the left ventricle as well as a study of the pharmacoeconomic effect of cardioprotection. To realize this goal 293 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of type 2 were examined, clinical methods and the methods of a pharmacoeconomic analysis were used. It has been established that the mentioned inhibitors of the angiotensin converting enzyme influence on the parameters of remodelling of the left ventricle, but they have different clinical effectiveness. In relation to the index of the myocardial mass the effect of quinapril and ramipril was the most marked one. The most optimal agent from the point of view of the cost/effectiveness with a prolonged treatment turned out to be ramipril.

Key words: ACE-inhibitors, left ventricle hypertrophy, pharmacoeconomic efficacy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 209-212

Надійшла до редакції 15.04.2013 року