

## АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА АКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ТА ПОКАЗНИКИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

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

*Буковинський державний медичний університет*

## ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY OF INHIBITORS OF ANGIOTENSINREFORMING ANZYME AND INDEXES OF PHARMACOECONOMICAL EFFECTIVENESS

Ye.I.Shorikov, D.V.Shorikova, O.V.Garvasjuk

*Bukovinian State Medical University*

**Резюме.** Метою проведеного дослідження було встановлення впливу еналаприлу, раміприлу та лізиноприлу на рівень систолічного, діастолічного артеріального тиску та зміни деяких параметрів гемодинаміки (пульсовий, середньогемодинамічний тиск, загальний периферичний опір судин), а також проведення фармакоеконічного аналізу щодо антигіпертензивної активності препаратів. Для реалізації цієї мети було обстежено 173 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, використані загальноклінічні методи та методи фармакоеконічного аналізу. Встановлено, що зазначені інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту є ефективними антигіпертензивними засобами, але мають відмінності у гемодинамічних властивостях, особливо різноспрямовано впливаючи на загальний периферичний опір судин. Вплив раміприлу виявився найбільш вираженим відносно змін показників систолічного та діастолічного артеріального тиску, вплив еналаприлу – щодо розрахункових параметрів гемодинаміки. Найкращим препаратом з позиції вартість/ефективність при стаціонарному лікуванні виявився еналаприл.

**Ключові слова:** *раміприл, еналаприл, лізиноприл, артеріальний тиск, гемодинаміка, фармакоеконічна ефективність.*

**Summary.** The purpose of the conducted research was establishment of influencing of enalapril, ramipril and lizinopril on the level of systolic, diastolic and pulse pressure and change of some parameters of hemodynamic (average hemodynamic pressure, general peripheric vascular resistance), and also realization of pharmacological economic analysis in relation to antihypertensive activity of medications. For realization of this purpose it was examined 173 patients with arterial hypertension of the II stage, used general clinical methods and methods of pharmacological economic analysis. It is set that ACE-inhibitors are marked the effective antihypertensive remedies, but they have differences in hemodynamic properties, especially multidirectional influencing on general peripheric vascular resistance.

Influencing of ramipril was appeared most expressed in relation to the changes of indexes of systolic and diastolic hemodynamic arterial pressure, influencing of enalapril – in relation to the changes of parameters of . From position enalapril is the best choice of ACE remedies appeared at stationary treatment.

**Key words:** *enalapril, ramipril, lizinopril, arterial hypertension, system haemodynamics, pharmacological economic analysis.*

### Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань, а зниження підвищеного артеріального тиску (АТ) відкриває реальні перспективи для зменшення частоти ускладнень та смертності від серцево-судинних захворювань [9]. Тому в Європейських рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії одним із ключових моментів є визначення та класифікація рівнів артеріального тиску [7,8]. Лікування АГ і вибір першого антигіпертензивного засобу багато в чому залежить від конкретної клінічної ситуації. Великі надії в досягненні адекватного контролю за рівнем АТ покладаються на інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [6].

Окрім того, за останні роки значно зростає увага до проблем економічної оцінки ефективності лікування гіпертонічної хвороби [3]. Проведення фармакоеконічних досліджень дозволяє виявити клінічно ефективні та, одночасно, найбільш економічно доцільні схеми лікування, що в подальшому використовується у вигляді базису для складання стандартів лікування.

### Матеріал і методи

Обстежено 173 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії (ГХІІ), з них 58 пацієнтам в ролі антигіпертензивного засобу було призначено раміприл («Рамігексал», 5мг, Sandoz), 62 хворим – еналаприл («Енап», 10мг, KRKA), 53 – лізиноприл («Діротон», 10мг, Gedeon Richter). Досліджувались показники рівнів систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску на момент поступлення та під час виписки пацієнта. Середня тривалість лікування скла-

дала 14 днів. Окрім стандартних показників АТ, розраховувались наступні параметри гемодинаміки: 1) пульсовий артеріальний тиск (ПАТ)=САТ-ДАТ; 2) середньогемодинамічний АТ (АТ сер.)=ДАТ+0,4х(САТ-ДАТ); 3) загальний периферичний опір судин (ЗПОС)=АД сер.х1333х60/ХОК (дин\*с\*см<sup>-3</sup>), де ХОК - хвилиний об'єм крові = СОК х ЧСС, де ЧСС – частота серцевих скорочень, а відповідно СОК - систолічний об'єм крові =100+0,5х(САТ-ДАТ)-0,6хДАТ-0,6хВік.

Фармакоеконічний аналіз проведений за методом «витрати-ефективність» (cost effectiveness analysis, CEA), де за одиницю «ефективності» (Ef) прийнято частоту досягнення цільового рівня АТ хворими. Окрім того, розраховувались «гемодинамічні» одиниці «ефективності» (Ef<sub>g</sub>), які відображали відсоток вірогідних змін (в бік покращення) розрахункових показників гемодинаміки: CER (cost effectiveness ratio) = DC / Ef, де DC - прямі витрати на лікування за 14 днів. Ефективність терапії по кожному показнику розраховувалась на 1-го хворого з наступним підрахунком коефіцієнту ефективності витрат. Середня вартість лікування препаратом оцінювалась, виходячи з даних, доступних пацієнтам в аптечній мережі м.Чернівці. Додатково був проведений інформативний аналіз, із розрахунком коефіцієнту приросту ефективності витрат (ICER), що характеризує вартість однієї додаткової одиниці ефективності, за формулою ICER=DC<sub>1</sub>-DC<sub>2</sub>/Ef<sub>1</sub>-Ef<sub>2</sub>, де DC – відповідно вартість методу, а Ef – показник ефективності у кількісному вимірі («одиниці ефективності»). Розрахунок представлено у грошових одиницях [3]. Для статистичного аналізу використовували пакет Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та Mi-

crosoft Excel-2007.

**Результати та їх обговорення**

Ступінь зниження САТ був вірогідним для всіх препаратів, що досліджувались, і становив: у раміприлу - 26,7% (з 162,5±24,0 до 128,3±4,08 мм рт.ст., p<0,05), в групі еналаприлу - 28,1% (з 164,6±25,3 мм до 128,4±8,0 мм рт.ст., p<0,05), лізиноприлу - 28,5% (з 171,3±9,83 до 133,3±15,05 мм рт.ст., p<0,05). Як бачимо, найвищим після лікування залишався рівень АТ після прийому лізиноприлу, але це можна пояснити більш високими цифрами тиску (171,3 проти 162,5 та 164,6) у групі пацієнтів, що отримували даний препарат (табл.1). Стосовно ДАТ вірогідні зміни (p<0,05) отримані лише у хворих, що вживали раміприл (зі 100,0±14,1 до 84,2±9,2) та еналаприл (з 93,8±12,6 до 80,0±5,8 мм рт.ст.). Зміни пульсового тиску були вірогідними (p<0,05) в групах пацієнтів, що отримували еналаприл (з 70,8±21,4 до 48,5±8,0 мм рт.ст.) та лізиноприл (з 71,6±16,0 до 44,1±11,1 мм рт.ст., табл. 1.).

**Таблиця 1. Динаміка змін систолічного, діастолічного, пульсового артеріального тиску за застосування раміприлу, еналаприлу та лізиноприлу**

Препарат	САТ до лікув. (мм рт.ст.)	САТ після лікув. (мм ст.ст.)	ДАТ до лікув. (мм ст.ст.)	ДАТ після лікув. (мм ст.ст.)	Пульсовий АТ до лікув. (мм ст.ст.)	Пульсовий АТ після лікув. (мм ст.ст.)
Раміприл	162,5±24,0	128,3±4,08 p<0,05	100±14,14	84,16±9,17 p<0,05	62,5±20,43	44,16±9,17 p<0,05
Еналаприл	164,6±25,3	128,4±8,0 p<0,05	93,8±12,6	80,0±5,8 p<0,05	70,76±21,39	48,46±8,0 p<0,05
Лізиноприл	171,3±9,83	133,3±15,05 p<0,05	100±12,64	89,16±12,81 p>0,05	71,6±16,02	44,1±11,14 p<0,05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників

При вивченні інших гемодинамічних ефектів препаратів було встановлено наступне (табл. 2): вплив на величину АТ сер. був вірогідним в усіх випадках (при застосуванні раміприлу він знижувався на 74,1% (p<0,05), еналаприлу – на 53,63% (p<0,05), лізиноприлу – на 66,4% (p<0,05)). Зниження загального периферичного опору судин встановлено

**Таблиця 2. Зміни показників гемодинаміки за застосування раміприлу, еналаприлу та лізиноприлу**

Препарат	АТ сер. до лікув. (мм рт.ст.)	АТ сер. після лікув. (мм рт.ст.)	ЗПОС до лікув. (динт*см <sup>-3</sup> )	ЗПОС після лікув. (динт*см <sup>-3</sup> )
Раміприл	120,83±15,2	69,4±12,0 p<0,05	3843,2±1177,5	3728,3±2914,672 p>0,05
Еналаприл	117,43±14,79	63,8±7,2 p<0,05	3270,8±1265,4	2630,5±437,3 p<0,05
Лізиноприл	123,8±9,0	74,4±14,08 p<0,05	2800,8±1488,9	3006,5±978,3 p>0,05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників

(табл.2) в групі хворих, що приймали еналаприл (p<0,05), відповідну тенденцію відзначено під час застосування раміприлу (p>0,05), з відсутністю змін в групі лізиноприлу.

Отже, підсумовуючи вищенаведене, можна зазначити, що, в цілому, всі досліджувані інгібітори АПФ ефективно знижують артеріальний тиск, викликають приблизно однакові гемодинамічні ефекти, проте, в нашому дослідженні не встановлено вірогідних змін ДАТ та показника ЗПОС при застосуванні лізиноприлу.

При оцінці ефективності антигіпертензивної терапії слід враховувати не лише середні зміни показників пролікованих хворих. Важливим є також вивчення показників ефективності лікування, які відображають кількість пацієнтів, що досягли цільового рівня АТ при лікуванні кожним з досліджуваних препаратів. Для оцінки ефективності змін розрахункових показників враховувались випадки зі зниженням їх до середнього рівня.

Дані про ефективність лікування наведені у таблицях 3 та 4. Встановлено, що найбільший абсолютний ефект спостерігається в групі раміприла, як по САТ, так і по ДАТ, а найменший – в групі лізиноприла, причому при використанні цього засобу ефективність складає менше 50%. Цікавим є те, що абсолютна ефективність раміприлу по ДАТ є більшою, ніж по САТ. Найбільшу абсолютну ефективність стосовно розрахункових гемодинамічних показників можна відзначити в групі, де призначався еналаприл (табл.4). Зокрема, абсолютний ефект по ЗПОС складав 83,3% для еналаприлу, 67,6% для раміприлу, 38,5% - за застосування лізиноприлу.

**Таблиця 3. Антигіпертензивна ефективність інгібіторів АПФ відносно змін систолічного та діастолічного тиску**

Препарат	Ef% (САТ)	Ef% (ДАТ)
Раміприл	78,6%	85,7%
Еналаприл	66,7%	58,3%
Лізиноприл	46,2%	46,2%

Отже, за кількістю хворих, в яких досягнутий цільовий рівень систолічного та діастолічного АТ найбільш ефективним засобом з-поміж розглянутих є раміприл, за «гемодинамічними» показниками абсолютна ефективність еналаприлу переважає всі наведені засоби, проте лізиноприл за ефективністю зниження АТ та впливу на параметри системної гемодинаміки поступається іншим досліджуваним препаратам.

**Таблиця 4. Антигіпертензивна «гемодинамічна» ефективність інгібіторів АПФ**

Препарат	Ef% (АТ сер.)	Ef% (ЗПОС)
Раміприл	92,9%	67,6%
Еналаприл	91,7%	83,3%
Лізиноприл	92,3%	38,5%

Під час аналізу фармакоекономічних показників було встановлено, що середня вартість курсу лікування раміприлом перевищує вартість лікування еналаприлом у 2,1 рази та лізиноприлом у 1,73 (табл.5). При розрахунку показника «витрати-ефективність» в групі, що лікувалась еналаприлом, були отримані найменші питомі величини. Відповідно, найбільшими на одиницю ефективності були питомі витрати в групі хворих, де призначався раміприл.

Враховуючи низьку клінічну ефективність лізиноприлу, питома вага коефіцієнту фармакоекономічної ефективності останнього була наближеною до відповідного коефіцієнту для раміприлу, хоча вартість курсу лікування була спів-

Таблиця 5. Фінансові затрати при використанні інгібіторів АПФ

Препарат	Форми випуску	Середня вартість упаковки	Серед. варт. 14-денного лікув.
«Рамігексал», 5мг, Sandoz	табл. 5мг №30	61,2	30,7
«Енап», 10мг, KRKA	табл. №20	20,6	14,3
«Діротон», 10мг, Gedeon Richter	табл. 10 мг №28	35,4	17,7

ставимою з вартістю лікування еналаприлом (табл. 6).

Після оцінки фармакоекономічних показників препаратів щодо їх впливу на розрахункові гемодинамічні параметри було встановлено (табл. 7), що застосування еналаприлу супроводжується найменшою питомою вагою показника ефективності витрат. Привертає увагу найбільший коефіцієнт «витрати-ефективність» за застосування лізиноприлу порівняно з іншими препаратами (табл. 7), що вивчаються.

Таблиця 6. Коефіцієнт ефективності витрат для раміприлу, еналаприлу та лізиноприлу за систолічним та діастолічним артеріальним тиском

Препарат	Еф лікув. 1-го хворого для САТ	CER (грн.) для САТ	Еф лікув. 1-го хворого для ДАТ	CER (грн.) для ДАТ
Раміприл	0,786	39,06	0,857	35,82
Еналаприл	0,667	21,14	0,583	24,19
Лізиноприл	0,462	31,69	0,462	31,69

Таблиця 7. Коефіцієнт ефективності витрат (CER) для раміприлу, еналаприлу та лізиноприлу за середнім артеріальним тиском та загальним периферичним опором судин

Препарат	Еф лікування 1-го хворого за серед. АТ	CER (грн.) за серед. АТ	Еф лікування 1-го хворого за ЗПОС	CER (грн.) за ЗПОС
Раміприл	0,929	33,47	0,676	36,85
Еналаприл	0,917	15,17	0,833	20,86
Лізиноприл	0,923	19,17	0,385	45,97

Таким чином, виходячи з даних фармакоекономічного аналізу, можна зробити наступні висновки: при практично однаковій собівартості лікування еналаприл є ефективнішим від лізиноприлу (CER еналаприл < CER лізиноприл, Еф еналаприл > Еф лізиноприл). Щодо порівняння еналаприлу з раміприлом, то показники CER та Еф раміприлу перевищують аналогічні еналаприлу. Така ж тенденція відзначена під час порівняння раміприлу з лізиноприлом (CER раміприл > CER лізиноприл, Еф раміприл > Еф лізиноприл).

Додатково був розрахований коефіцієнт приросту витрат (ICER) при використанні більш дорогавартісного методу лікування (раміприлу). Для визначення ICER було обрано величину ДАТ та отримані наступні данні: ICER раміприл-лізиноприл =  $(30,7 - 17,7) / (0,857 - 0,462) = 32,91$  грн., що незначно перевищує вартість додаткового курсу лікування 1 пацієнта раміприлом і фактично наближається до вартості упаковки лізиноприлу (табл. 6-7). Таким чином, досягнення ефективного зниження тиску одного додаткового пацієнта потребує витрат, які дорівнюють вартості ще одного курсу лікування раміприлом. При розрахунку ICER раміприл/еналаприл було встановлено, що приблизно вартість у 4 рази перевищує вартість курсу лікування еналаприлом (табл. 6-7). Тобто

вартість зниження тиску на одного додаткового хворого при вживанні раміприлу, перевищує вартість двох упаковок еналаприлу (табл. 5), хоча і має більш значно виражений клінічний ефект, а отже вибір засобу лікування з поміж двох наведених цілком залежить лише від власного вибору лікувального закладу або пацієнта.

### Висновки

Підсумовуючи вищенаведене можна зазначити наступне: 1) Раміприл, еналаприл, лізиноприл є ефективними засобами для стартового зниження підвищеного артеріального тиску в умовах стаціонару, проте лізиноприл менш ефективно знижує рівень діастолічного артеріального тиску. 2) Інгібітори АПФ мають відмінності у гемодинамічних властивостях, різноспрямовано впливаючи на загальний периферичний опір судин, де найкращий ефект встановлено для еналаприлу. 3) За частотою досягнення цільового рівня артеріального тиску найбільш доцільною технологією в умовах стаціонару є використання раміприлу. 4) Економічно найбільш доцільною технологією зниження артеріального тиску і АПФ в умовах стаціонару є використання еналаприлу.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є оцінка ефективності використання інгібіторів АПФ відносно їх впливу та витрат у досягненні прогностично обумовлених результатів лікування, особливо таких жорстких «кінцевих точок» як загальна та серцево-судинна смертність, прогресування та виникнення ускладнень гіпертонічної хвороби.

### Література

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / С.П. Свіщенко, А.Е. Багрий, Л.М. Єна [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2009. - №1. Режим доступу до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/338>.
2. Ташук В.К. Вплив тривалої терапії раміприлом та лозартаном на структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.К. Ташук, С.І. Шоріков, Д.В. Шорікова // Український кардіологічний журнал. - 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. Шорікова Д.В. Особливості впливу раміприлу та лозартану на показники системного протеолізу в хворих на гіпертонічну II стадії / Д.В. Шорікова, С.І. Шоріков // Одеський медичний журнал. - 2009. - №1. - С. 75-77.
5. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension: A Cluster Randomized, Controlled Trial / R.D. Feldman, G. Y. Zou, M. K. Vandervoort [et al.] // Hypertension. – 2009. - Vol. 53. – P.: 646-653.
6. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Cardiovascular Disease (Expert Consensus Document on) Authors J. Lopez-Sendon (Chairperson), K. Swedberg, J. McMurray, J. Tamargo, A. P. Maggioni, H. Dargie, M. Tendera, F. Waagstein, J. Kjekshus, P. Lechat, C. Torp-Pedersen EHI 2004; 25: 1454-1470.
7. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Foth Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2375-2414.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension 2007 / European Heart Journal - 2007. - Vol. 28. - №12. – P.: 1462-1536.
9. Wang W., Lee E.T., Fabsitz R.R. et al. A Longitudinal Study of Hypertension Risk Factors and Their Relation to Cardiovascular Disease The Strong Heart Study // Hypertension. - 2006. - Vol. 47. - P. 403.

Одержано 27.05.2009 року.