

Клинико-экономическая эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца

О.Ю. Кореннова^{1,2}, А.В. Петренко^{1,3}, М.А. Петренко³, Е.В. Курт-Коваленко³,
Е.А. Турушева³, Т.А.Нацаренус³, С.В. Алексеева², Л.Г. Машинская², М.И. Шупина¹,
Е.А. Осипова³

¹Омская государственная медицинская академия; ²Департамент здравоохранения Администрации города Омска; ³МУЗ "Городская клиническая больница №4". Омск, Россия

Clinical and cost-effectiveness of ACE inhibitors in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

O.Yu. Korennova^{1,2}, A.V. Petrenko^{1,3}, M.A. Petrenko³, E.V. Kurt-Kovalenko³,
E.A. Turusheva³, T.A. Natsarenus³, S.V. Alekseeva², L.G. Mashinskaya², M.I. Shupina¹,
E.A. Osipova³

¹Omsk State Medical Academy; ²Public Health Department, Omsk City Administration; ³City Clinical Hospital No. 4. Omsk, Russia

Цель. Сравнить клинико-экономическую эффективность лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) для выбора лекарственного препарата.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов, которым на фоне комбинированной базовой лекарственной терапии назначали периндоприл, или мозексиприл, или фозиноприл (n=20 в каждой группе), а на 7 день лечения всем пациентам был назначен рамиприл.

Результаты. Клиническая эффективность фозиноприла, мозексиприла, периндоприла и рамиприла сопоставима: в сравниваемых группах достигнуто статистически значимое снижение артериального давления к 6-му дню лечения, которое сохранялось к 38-му дню терапии рамиприлом при хорошей переносимости исследуемых лекарственных препаратов. Наибольшей экономической эффективностью по методу "минимизации затрат" отличался рамиприл.

Заключение. Технология оценки клинико-экономической эффективности препаратов одной фармакологической группы может быть использована при составлении стандартов лекарственной терапии различных заболеваний, на основании которых врач делает выбор определенного препарата для конкретного пациента.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клинико-экономическая эффективность терапии.

Aim. To compare clinical and cost-effectiveness of ACE inhibitors in patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD), aiming to guide the appropriate medication selection process.

Material and methods. The study included 60 patients, receiving standard combined pharmaceutical treatment, plus perindopril, or moexipril, or fosinopril (n=20 in each group). At Day 7, all patients were administered ramipril.

Results. Clinical effectiveness of fosinopril, moexipril, perindopril and ramipril was similar: in all groups, significant blood pressure reduction was achieved by Day 6 and sustained till Day 38 of ramipril therapy. All ACE inhibitors were well-tolerated. Maximal cost-effectiveness ("minimal cost" method) was observed for ramipril.

Conclusion. Assessing clinical and cost-effectiveness of various medications from one pharmacological group could be used for developing pharmaceutical therapy standards aimed to guide the medication selection process in individual patients.

Key words: Arterial hypertension, clinical and cost-effectiveness of the treatment.

© Коллектив авторов, 2008

Тел.: (3812) 27-20-37

Факс (3812) 27 20 30

E-mail: oukorennova@grad.omsk.ru

Введение

В арсенале современного врача имеется большое количество лекарственных средств для лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Постоянно увеличивается число представителей основных классов антигипертензивных, в т.ч. аналоговых препаратов с различной доказательной базой, клинической и экономической эффективностью. Это затрудняет выбор врача при лечении конкретного пациента [1]. Результаты региональных фармакоэкономических исследований служат основой принятия решений, как на индивидуальном, так и на управленческом уровнях [2]. Данные, полученные в таких исследованиях, должны лежать в основе включения препаратов в формулярный перечень жизненно-важных лекарственных средств, формирования заявок на лекарственное обеспечение лечебно-профилактических учреждений, а также мониторинга использования лекарственных препаратов в реальной клинической практике [3].

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ клинико-экономической эффективности препаратов одной фармакологической группы — ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) для разработки технологии выбора лекарственного препарата для лечения пациента с АГ и ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с АГ и ИБС (34 мужчины и 26 женщин), поступившие в Городской клинический кардиологический диспансер. Медиана возраста ($V_{0,5}$) пациентов — 54,0 лет ($V_{0,25}=50,0$; $V_{0,75}=57,5$). Медиана систолического артериального давления (САД) при поступлении в отделение 178,3 ($V_{0,25}=167,0$; $V_{0,75}=187,5$), диастолического (ДАД) — 104,5 ($V_{0,25}=94,0$; $V_{0,75}=111,5$) мм рт.ст. Стенокардию II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов имели 68,3%, ФК III — 31,7% пациентов. Все пациенты получали базовую лекарственную терапию, которая не менялась в ходе исследования: статины (91,6%), антиагреганты (94,2%), β_1 -адренобло-

Таблица 1

Показатели СМАД у пациентов на фоне терапии периндоприлом (n=20), моэксиприлом (n=20), фозиноприлом (n=20) и рамиприлом (n=60), $V_{0,5}$ ($V_{0,25}$; $V_{0,75}$)

Показатель	Исходное значение	6-й день приема периндоприла	6-й день приема моэксиприла	6-й день приема фозиноприла	6-й день приема рамиприла
Дневные часы (07:00 — 23:00)					
САДср.*	164,5 (142,5; 152,5)	149,5 (131,5; 153,5)	147,5 (134,0; 158,5)	143,5 (133,0; 152,0)	142,8 (132,0; 155,5)
ДАДср.*	97,0 (89,5; 107,0)	88,7 (80,0; 95,0)	88,4 (82,0; 96,0)	89,5 (80,0; 94,5)	88,4 (82,0; 96,0)
ИБ САД*	77,9 (62,0; 100,0)	63,6 (14,0; 88,0)	61,5 (18,0; 96,0)	54,2 (29,0; 89,0)	60,5 (18,0; 96,0)
ИБ ДАД*	71,0 (54,0; 100,0)	50,5 (8,0; 72,5)	52,7 (16,5; 77,0)	43,9 (25,5; 73,5)	52,7 (16,5; 78,0)
Вар САД*	21,6 (14,5; 28,5)	15,1 (12,0; 17,0)	14,9 (12,0; 15,0)	14,1 (11,5; 15,0)	14,5 (12,0; 15,0)
Вар ДАД*	19,3 (14,5; 28,5)	13,3 (10,0; 18,0)	13,0 (10,0; 14,0)	12,2 (10,0; 13,0)	12,8 (11,0; 14,0)
Ночные часы (23:01 — 06:59)					
САДср.*	151,4 (135,0; 170,0)	133,4 (118,0; 144,0)	132,6 (117,0; 148,0)	131,2 (115,0; 144,0)	132,6 (116,0; 145,0)
ДАДср.*	89,0 (80,5; 97,5)	79,6 (75,0; 90,0)	79,1 (68,0; 89,5)	77,9 (70,0; 90,0)	76,1 (67,0; 85,5)
ИБ САД*	78,1 (73,5; 100,0)	53,6 (12,0; 87,0)	52,3 (14,7; 83,5)	47,8 (23,0; 72,0)	54,3 (18,7; 73,5)
ИБ ДАД*	77,3 (54,0; 100,0)	42,1 (13,5; 75,0)	43,9 (5,0; 65,0)	39,6 (4,0; 63,0)	44,9 (10,0; 68,0)
Вар САД*	19,2 (12,5; 25,0)	14,1 (12,0; 16,0)	13,8 (11,0; 15,0)	13,1 (10,0; 15,0)	14,8 (10,0; 17,0)
Вар ДАД*	17,5 (11,0; 24,0)	12,0 (10,0; 18,0)	11,7 (8,0; 14,0)	11,1 (8,0; 13,0)	11,8 (8,0; 15,0)
Макс. САД*	193,3 (173,5; 210,0)	172,7 (155,0; 186,0)	172,9 (157,0; 188,0)	166,7 (155,0; 176,5)	174,9 (157,0; 187,0)
Макс. ДАД*	118,2 (109,0; 130,0)	105,2 (101,0; 114,0)	104,4 (98,0; 110,0)	103,5 (95,0; 106,0)	105,4 (98,0; 110,0)

Примечание: * — различия статистически не значимы по Н-критерию Краскела-Уоллиса ($p>0,05$); ИВ — индекс времени; Вар — вариабельность; ср. — среднее.

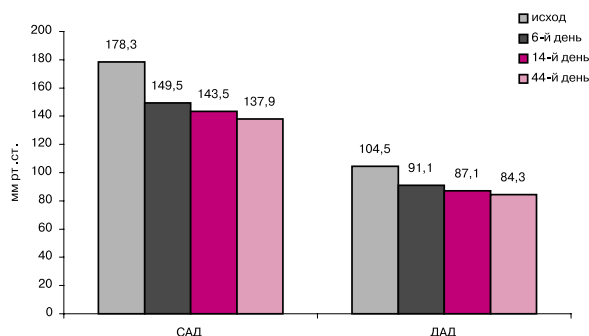


Рис. 1 Динамика САД и ДАД на фоне проводимой терапии (n=60).

каторы (88,4%), антагонисты кальция (75,3%), нитраты (21,3%), ИАПФ (91,8%). Каждый участник подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Методом “закрытых конвертов” больные были разделены на 3 группы по 20 человек. Группы были сопоставимы по всем указанным выше параметрам. Ранее назначенный в составе комбинированной терапии ИАПФ был заменен на один из исследуемых препаратов: пациентам I группы был назначен периндоприл, II — моэксиприл, III — фозиноприл. На 7-й день лечения всем пациентам был назначен рамиприл (Амприлан, КРКА, Словения) вместо предыдущего ИАПФ. Предложенная схема смены лекарственных препаратов основана на реальной клинической госпитальной и амбулаторной практике и с учетом фармакологических свойств исследуемых препаратов.

При оценке клинической эффективности препаратов использовались общеклиническое обследование: сбор анамнестических данных, жалоб, измерение АД, и клинко-инструментальные — суточное мониторирование АД (СМАД) методы, при поступлении пациента в отделение, на 6-е, 14-е и 44-е сутки наблюдения, т.е. трижды — в период госпитализации и через месяц после выписки из стационара. Оценка эффекта от назначенной терапии по 5-балльной шкале: крайне неудовлетворительный, удовлетворительный, хороший, очень хороший, проводили на 6-й и 44-й дни лечения. Нежелательные эффекты терапии фиксировались на 6-й, 14-й дни наблюдения.

Экономическую эффективность препаратов анализировали по методу “стоимость-эффективность”, в частности — “минимизации затрат” [3]. Была определена стоимость средней эффективной суточной дозы каждого ИАПФ при условии снижения САД на 25%, ДАД — на 10% от исходных значений. В расчет стоимости принимали средние взвешенные цены в рублях на медикаменты розничного фармацевтического рынка Омской области за 2007г [4].

При статистической обработке материала критический уровень значимости различий при проверке гипотез принят 5% ($p=0,05$). Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки, гипотез о равенстве генеральных дисперсий — критерия Левене. Средние выборочные значения количественных признаков (возраст, АД) представлены медианами ($V_{0,5}$), 25-м ($V_{0,25}$) и 75-м ($V_{0,75}$) процентилями с учетом ненормальности распределения значений в ряду при 20 случаях наблюдений в группах. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух и более несвязанных групп использовали U-критерий Манна-

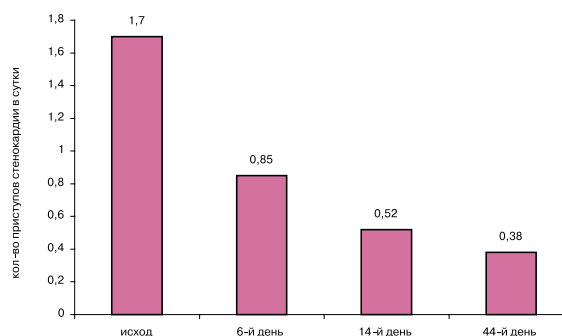


Рис. 2 Динамика количества приступов стенокардии в сутки на фоне лечения (n=60) (Н-критерий Краскела-Уоллиса, $p<0,001$).

Уитни или Н-критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении качественных данных — критерий χ^2 Пирсона [5].

Результаты

Больные предъявляли следующие жалобы, связанные с основными заболеваниями. Большинство (72,9%) имело жалобы в различных сочетаниях: на сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, пульсацию в голове, ощущение жара, озноба в теле, чувство внутренней тревоги, головную боль, тошноту, иногда рвоту. В 27,1% случаев повышение АД не сопровождалось клинической симптоматикой. Все пациенты имели клинические признаки стенокардии со средним количеством ангинальных приступов 1,7 в день.

На фоне назначенной при госпитализации в отделение терапии, включающей исследуемые ИАПФ, в целом по группе через 6 дней отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД (U-критерий Манна-Уитни, $p<0,0001$, $p<0,005$, соответственно), которое продолжало снижаться на 14-й день и достигло целевого уровня на 44-й день наблюдения (рисунок 1).

Снижение АД сопровождалось уменьшением количества жалоб у пациентов с исходно клиническими проявлениями повышения АД. На 6-й и 44-й дни лечения 91,4 и 99,2% больных, соответственно, оценили эффект проводимой терапии как удовлетворительный, хороший или очень хороший.

Значимо уменьшилось среднее количество приступов стенокардии за сутки (рисунок 2). Это, вероятно, было связано со снижением и стабилизацией АД, т.к. антиишемическая терапия не менялась.

При сравнении клинической эффективности исследуемых ИАПФ отсутствовали статистически значимые различия по уровню достигнутого САД и ДАД на 6-й день лечения периндоприлом, моэксиприлом, фозиноприлом и рамиприлом (Н-критерий Краскела-Уоллиса, $p>0,05$). Через 38 дней лечения рамиприлом наметилась тенденция к дополнительному снижению АД (рисунок 3).

Также не было выявлено статистически значимых различий в группах по основным показателям СМАД (таблица 1).

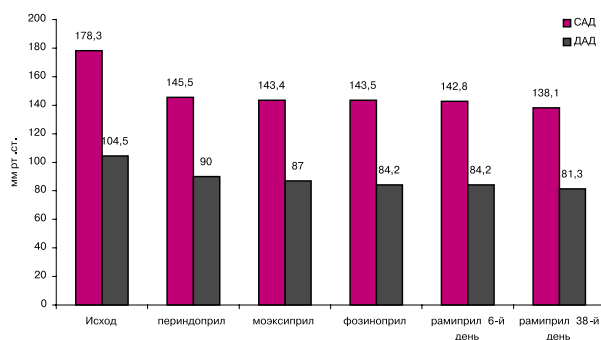


Рис. 3 Динамика САД и ДАД по отношению к исходным на фоне лечения периндоприлом (n=20), моксиприлом (n=20), фозиноприлом (n=20) и рамиприлом (n=60).

Нежелательные явления в виде сухого кашля отмечены у 2 больных на фоне приема моксиприла, у 2 — фозиноприла. При назначении периндоприла и рамиприла нежелательные эффекты отсутствовали. Указанная частота развития кашля в небольших группах не позволяет сделать вывод о различиях в переносимости исследуемых ИАПФ.

В конце периода наблюдения (44-й день) 36 пациентов (60,0%) высказали твердое желание продолжать назначенное лечение, 18 (30,0%) определили свое желание как возможное и 6 (10,0%) отказались от продолжения лечения рамиприлом. Сомнения или нежелание продолжать прием назначенного ИАПФ были связаны с отсутствием рамиприла в перечне жизненно важных лекарственных препаратов, что для льготной категории граждан оказалось решающим.

Полученные клинические результаты фармакотерапии пациентов с АГ и ИБС достигнуты при использовании следующих средних суточных доз исследуемых ИАПФ: периндоприла 7,1 мг/сут., моксиприла 20,1 мг/сут., фозиноприла 25,9 мг/сут.,

рамиприла 9,75 мг/сут. Стоимость средних эффективных суточных доз препаратов составила для периндоприла 14,1, моксиприла 14,1, фозиноприла 12,4, рамиприла 6,53 рублей, соответственно.

Заключение

Клиническая эффективность фозиноприла, моксиприла, периндоприла и рамиприла сопоставима: в сравниваемых группах достигнуто статистически значимое снижение АД к 6-му дню лечения, которое сохранялось к 38 дню терапии рамиприлом при хорошей переносимости исследуемых лекарственных препаратов. Это сопровождалось уменьшением количества жалоб, включая достоверное снижение частоты приступов стенокардии. Такой эффект, вероятно, связан со стабилизацией АД на целевых уровнях у большинства больных.

Наибольшей экономической эффективностью по методу “минимизации затрат” отличался рамиприл, на втором месте — фозиноприл, на третьем — периндоприл и моксиприл.

Для части льготной категории граждан главным моментом в принятии решения о продолжении назначенного эффективного лечения является только наличие препарата в перечне жизненно важных лекарственных средств, что следует учитывать при подборе индивидуальной базовой терапии.

Предложенная технология оценки клинико-экономической эффективности препаратов одной фармакологической группы может быть использована при составлении территориально-адаптированных стандартов лекарственной терапии различных заболеваний, на основании которых врач делает выбор определенного препарата конкретному пациенту.

Литература

1. Остроумова О.Д., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии. Артер гипертензия 2002; 8(6): 193-9.
2. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. Классы гипотензивных препаратов: стратегия и тактика выбора первого препарата. Сердце 2002; 5(5): 220-9.
3. Воробьев П.А., Аксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. Ньюдиамед 2004: 404 с.
4. Приложение к Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 02.10.2006 г. № 2240-Пр/06.
5. Петри А. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В.П. Леонова. А. Петри, К. Сэбин. Москва “ГЭОТАР МЕД” 2003; 144 с.

Поступила 18/03-2008