

Клинико-фармакоэкономическая оценка ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и эналаприла у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию

Ю.М. Лопатин^{1*}, Е.П. Дронова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет; ²Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Clinical and pharmaco-economic assessment of ACE inhibitors perindopril and enalapril in coronary heart disease patients after coronary artery bypass graft surgery

Yu.M. Lopatin^{1*}, E.P. Dronova²

¹Volgograd State Medical University; ²Volgograd Region Cardiology Centre. Volgograd, Russia

Цель. Дать клинико-фармакоэкономическую оценку длительного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и эналаприла у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с коронарным шунтированием (КШ).

Материал и методы. 250 пациентов с ИБС были включены в открытое, проспективное, рандомизированное, клиническое исследование. I группе больных (n=125) назначали периндоприл, II группе (n=125) – эналаприл. Длительность наблюдения составила 3 года после выполнения КШ. Все больные получали стандартную терапию ИБС.

Результаты. По сравнению с эналаприлом для длительного приема периндоприла были характерны: улучшение систолической функции левого желудочка, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение частоты ишемических эпизодов.

Заключение. Назначение периндоприла пациентам с ИБС после КШ по сравнению с эналаприлом имеет очевидные преимущества, в т.ч. с точки зрения более низких материальных затрат на лечение данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, периндоприл, эналаприл.

Aim. To perform clinical and pharmaco-economic assessment of long-term therapy with ACE inhibitors perindopril and enalapril in coronary heart disease (CHD) patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. This prospective, randomized clinical trial included 250 CHD patients. Group I (n=125) received perindopril, Group II (n=125) – enalapril. The follow-up period lasted for three years after CABG intervention. All participants received standard CHD therapy.

Results. Comparing to enalapril, perindopril demonstrated improved left ventricular systolic function, increased physical stress tolerance, and reduced frequency of ischemic episodes.

Conclusion. In CHD patients after CABG, perindopril therapy is more clinically efficient and cost-effective than enalapril treatment.

Key words: Coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, perindopril, enalapril.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: lopatin@vlpost.ru

[¹Лопатин Ю.М. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, ²Дронова Е.П. – врач-кардиолог].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) по праву занимают свое место среди препаратов, способных улучшить прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). ИАПФ продемонстрировали способность снижать смертность при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии [1, 2], остром инфаркте миокарда (ОИМ) [3–5], а также у больных ИБС со стабильным течением [6,7].

Известно, что для ИАПФ характерна многосторонность действия. Среди их позитивных эффектов можно выделить антиатеросклеротическое влияние препаратов, их способность снижать пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, улучшать функцию эндотелия сосудов, предупреждать разрыв атеросклеротических бляшек, влиять на систему фибринолиза, активацию цитокинов, снижать активность нейрогуморальных систем, оказывать антиокислительное действие и целый ряд других эффектов. В какой степени эти эффекты могут оказаться полезными у больных ИБС в ранние сроки назначения ИАПФ после коронарного шунтирования (КШ), тем более что сама по себе процедура КШ сопровождается повреждением и дисфункцией эндотелия коронарных артерий (КА) и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8–11]?

Изучению возможности применения ИАПФ у пациентов ИБС, перенесших КШ, был посвящен ряд рандомизированных, клинических испытаний (РКИ), результаты которых оказались неоднозначными [12–14]. В одних из них: QUO VADIS (QUinapril On Vascular Ace and Determinants of Ischemia) [12] и APRES (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study) [13] были продемонстрированы позитивные эффекты ИАПФ, в другом – РКИ IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of angiotensin converting Enzyme) [14], наоборот, отсутствие преимуществ очень раннего назначения ИАПФ больным ИБС после КШ. В этой связи целью настоящего исследования стала клинико-фармакоэкономическая оценка применения ИАПФ периндоприла и эналаприла у пациентов с ИБС, подвергнутых КШ.

Материал и методы

В открытое, проспективное, рандомизированное исследование были включены 250 больных ИБС (230 мужчин, 20 женщин) в возрасте 33–68 лет (средний возраст $54,4 \pm 8,1$), находившихся на стационарном лечении в кардиохирургическом и кардиологическом отделениях Волгоградского областного кардиологического центра (ВОКЦ), а затем наблюдавшихся в реабилитационном отделении поликлиники этого же учреждения. Показаниями к КШ у больных ИБС, включенных в исследование, явились сохраняющиеся приступы стенокардии на фоне комбинированной антиангинальной терапии, многососудистое поражение коронарного русла, гемоди-

намически значимое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Средний функциональный класс (ФК) тяжести стабильной стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов составил $2,9 \pm 0,2$, а средний ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) – $2,2 \pm 0,1$.

Пациенты с ИБС, подвергнутые КШ, были рандомизированы “методом конвертов” на две группы. В первую группу (I) вошли 125 больных; 118 мужчин и 7 женщин, средний возраст $55 \pm 1,3$ лет и давность заболевания в среднем $4,67 \pm 0,2$ года, которым в послеоперационном периоде назначали ИАПФ периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция). Во вторую группу (II) были включены 125 пациентов с ИБС; 112 мужчин и 13 женщин, средний возраст $55,6 \pm 2,1$ лет, давность заболевания – $5,6 \pm 0,8$ лет, которые в послеоперационном периоде принимали эналаприл (Эналаприл, ЗАО “Макиз-Фарма”, Россия). Назначение ИАПФ периндоприла и эналаприла в стартовых дозах 2 мг/сут. и 5 мг/сут. соответственно, продолжалось в течение 7 дней после КШ. Продолжительность наблюдения составила 3 года, в течение которых больные продолжили принимать сравнимые ИАПФ. Целевыми дозами изучаемых ИАПФ были 8 мг/сут. для периндоприла и 20 мг/сут. эналаприла. Пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию основного заболевания. Выбор лекарственных препаратов и их дозировок осуществлялся в соответствии с утвержденными внутрибольничными стандартами ведения таких больных, при этом допускался прием препаратов, предназначенных для лечения сопутствующих заболеваний в процессе предоперационной подготовки. Регистрировались сведения о дозе и кратности назначения этих медикаментов.

Затраты на лечение больных рассчитывались на основании стоимости койко-дня, лабораторного и инструментального обследования, оперативных вмешательств, амбулаторных визитов. Данные определялись по базовому тарифу цен Волгоградского Территориального фонда обязательного медицинского страхования и по ценам на платные услуги ВОКЦ, утвержденным Областным комитетом здравоохранения при администрации Волгоградской области на момент окончания каждого года с учетом коэффициента дефлятора в соответствии с Приказами Минэкономразвития РФ. Затраты на лечение пациентов с использованием таких групп препаратов как β -адреноблокаторов (β -АБ), нитратов, антагонистов кальция (АК), аспирина, нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов при условии выполнения КШ рассчитывались на конец каждого года исследования по данным прайс-листа компании “Протек” и розничным ценам на лекарственные средства в аптечной сети (аптека “Волгофарм”, “Пересвет”, “аптека 36,6”).

Для определения затратной эффективности в послеоперационном периоде использовали коэффициент затраты/эффективность $K_{ce} = C/E$. Анализ затраты/полезность определяли, применяя критерий соотношения количества лет продленной жизни к ее качеству – QALY (Quality-Adjusted-Life-Years).

Коронароангиография (КАГ) выполнялась на установке “VICOR” фирмы “SIEMENS” (Германия). При анализе коронарограммы определяли локализацию и степень поражения коронарной артерии (КА), гемодинамически значимыми считали сужение просвета КА $\geq 50\%$.

Структурно-функциональные параметры сердца оценивались с помощью эхокардиограммы (ЭхоКГ) на аппарате "ACUSON 128 XP/10 m" (США). Помимо определения стандартных показателей систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали величину миокардиального стресса ЛЖ (МСЛЖ) по формуле: $МСЛЖ = САД \cdot КСР / (4 \cdot ТЗСЛЖс) \cdot (1 + ТЗСЛЖс / КСР)$, где САД – систолическое артериальное давление, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ТЗСЛЖс – толщина задней стенки ЛЖ в систолу. Проба с физической нагрузкой (ФН) проводилась на велоэргометре (ВЭМ) фирмы "Marquette Hellige" (Германия) по протоколу "Французский стандарт".

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ Microsoft XN, StatSoft Statistica 6.0, программы BIOSTAT. Проводился дисперсионный анализ повторных измерений. Для определения степени значимости переменной в отношении непрерывных показателей использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, для дискретных показателей – критерий χ^2 . Изменения считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографические характеристики пациентов с ИБС, включенных в исследование, представлены в таблице 1. По большинству анализируемых параметров достоверные отличия между больными, принимающими периндоприл (группа I) и пациентами, включенными в группу эналаприла (группа II), отсутствовали. Исключение составили лишь достоверно большая частота случаев предшествующей транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) со стентированием в I группе – 10 случаев по сравнению с 3 выполненными процедурами во II группе.

По данным КАГ не было выявлено достоверных различий по степени и характеру поражения КА в сравниваемых группах. Многососудистое поражение КА обнаружено у 108 (86,4%) пациентов с ИБС, принимавших периндоприл, в группе эналаприла – у 111 (88,8%), однососудистое поражение отмечено у 17 (13,6%) и 14 (11,2%) больных, соответственно. В I группе поражения ствола ЛКА, передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ), диагональной ветви (ДВ), ветви тупого края (ВТК) и правой КА (ПКА) наблюдались у 23 (18,4%), 112 (89,6%), 76 (60,8%), 41 (32,8%), 33 (26,4%) и 93 (74,4%) пациентов, соответственно. Во II группе поражения ствола ЛКА, ПМЖВ, ОВ, ДВ, ВТК и ПКА наблюдались в 24 (19,2%), 108 (86,4%), 76 (60,8%), 40 (32%), 48 (38,4%) и 95 (76%) случаях, соответственно.

Структура оперативных вмешательств, проведенных больным ИБС, отражена в таблице 2. Большинству пациентов в группах I и II была выполнена полная реваскуляризация миокарда – в 81,6% и 79,2% случаев, соответственно. Следует подчеркнуть, что у 17 больных I группы и 18 пациентов II группы, КШ сочеталось с резекцией анев-

Таблица 1
Характеристики больных ИБС, подвергшихся КШ в группах I и II

| Показатель | Группа I (n=125) | Группа II (n=125) |
|---|---------------------|----------------------|
| Возраст, годы | 55,0±1,3 | 55,6±2,1 |
| Мужской пол, n (%) | 118 (94,4%) | 112 (89,6%) |
| Длительность заболевания, лет | 4,7±0,2 | 5,6±0,8 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 111 (88,8%) | 105 (84%) |
| предшествующая ТЛБАП, n (%) | 10 (5,3%)* | 3 (2,4%) |
| ФК стенокардии | 2,85±0,01 | 3,06±0,01 |
| Аневризма ЛЖ, n (%) | 17 (13,6%) | 18 (14,4%) |
| ФК ХСН | 2,2±0,01 | 2,3±0,01 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 119 (95,2%) | 118 (94,4%) |
| Сахарный диабет, n (%) | 28 (22,4%) | 30 (24%) |
| Ожирение, n (%) | 34 (27,2%) | 41 (32,8%) |
| Курение, n (%) | 43 (34,4%) | 44 (35,2%) |
| САД, мм рт.ст. | 116,3±5,5 | 115,7±5,1 |
| ДАД, мм рт.ст. | 71,4±3,9 | 71,9±5 |
| ЧСС, уд./мин | 67,6±2,4 | 69,5±4,1 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,3±0,02 | 5,5±0,02 |
| Исходная медикаментозная терапия, n (%) | 96,8% | 96,8% |
| Аспирин | 59,2% | 55,2% |
| Статины | 100% | 100% |
| ИАПФ | 96,8% | 96% |
| β-АБ | 45,6% | 46,4% |
| АК | 93,6% | 96% |
| Нитраты | 62,4% | 52,8% |
| Триметазидин МВ | 32,2% | 30,8% |

Примечание: * - достоверность отличий $p < 0,05$.

ризмы ЛЖ. В группе I достоверно чаще проводили эндартерэктомию из КА – 12 случаев vs 3 во II группе.

По таким характеристикам оперативных вмешательств как время искусственного кровообращения (ИК) и время пережатия аорты достоверных отличий между группами не получено. Время ИК у пациентов I группы составило 107,6±12,3 мин, II группы – 119,4±4,5 мин. Время пережатия аорты – 62,4±2,5 мин и 66,5±2,3 мин, соответственно.

В раннем послеоперационном периоде (14 дней после КШ) средние суточные дозы ИАПФ периндоприла и эналаприла составили 3,4±0,02 мг и 8,9±0,02 мг, соответственно. При этом АД в двух сравниваемых группах больных ИБС составило 104,6±2,8/70,8±2,1 мм рт.ст. и 106,4±4,6/72,7±4,4 мм рт.ст., соответственно; ЧСС – 63,2±2,1 уд/мин и 65,9±3,1 уд/мин, соответственно. В группе периндоприла к моменту выписки из стационара, а затем к 1, 2 и 3 годам наблюдения уровень АД равнялся 108,4±3,4/68,4±1,8, 110,4±5,1/70,3±4,1, 112,3±4,9/68,3±3,8 и 117,3±3,6/71,2±2,9 мм рт.ст., а ЧСС – 64,4±1,8, 65,0±2,1, 62,3±4,0 и 62,0±2,2 уд/мин, соответственно. В группе эналаприла к моменту выписки из стационара, а затем к 1, 2 и 3 годам наблюдения АД составило

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств у больных ИБС

| | Количество пациентов (%) | |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------|
| | Группа I (n=125) | Группа II (n=125) |
| Полная реваскуляризация | 102 (81,6%) | 99 (79,2%) |
| КШ с ИК | 80 (64%) | 84 (67,2%) |
| КШ без ИК | 14 (11,2%) | 17 (13,6%) |
| КШ + резекция аневризмы ЛЖ | 17 (13,6%) | 18 (14,4%) |
| КШ + каротидная эндартерэктомия | 2 (1,6%) | 3 (2,4%) |
| эндартерэктомия из КА | 12 (9,6%)* | 3 (2,4%) |

Примечание: * – достоверность отличий $p < 0,05$.

105,7±3,8/70,8±3,2, 108,6±4,1/68,2±3,3, 110,6±3,1/68,2±3,1 и 115,3±3,1/69,4±2,9 мм рт.ст., а ЧСС – 66,8±3,3, 68,0±4,4, 64,3±5,2 и 63,9±2,9 уд/мин, соответственно. К завершению исследования средние суточные дозы периндоприла и эналаприла – 7,1±0,03 мг и 18,5±0,1 мг, соответственно.

Следует подчеркнуть, что практически все пациенты с ИБС до включения в исследование находились на терапии ИАПФ. В экспериментальном исследовании было показано, что назначение ИАПФ квинаприла на протяжении 7 дней с последующими 90-минутной коронарной окклюзией, 45-минутной кардиоплегией и 180-минутной реперфузией обеспечивает достоверно меньшую потребность в кардиоверсии, лучше восстанавливает нарушения региональной сократимости, более полно предохраняет эндотелий-зависимую вазомоторную функцию КА и уменьшает размер ИМ [15]. Эти данные согласуются с результатами РКИ QUO VADIS [12], в котором было показано, что назначение этого ИАПФ за 27 дней до КШ, а затем его прием на протяжении 1 года обеспечивает достоверное (по сравнению с плацебо) снижение частоты развития ишемических событий.

Однако, в настоящем исследовании, назначение двух различных ИАПФ (периндоприла, энала-

прила) в раннем послеоперационном периоде (до 14 дней) привело к достоверным различиям в частоте развития ряда ишемических событий. Признаки электрической нестабильности миокарда: ригидный синусовый ритм, атриовентрикулярная (АВ) диссоциация, миграция водителя ритма, частые желудочковые и предсердные экстрасистолы, внутривентрикулярные, АВ- и синоатриальные блокады реже наблюдались в I группе – в 2,4% случаев vs 6,4% во II группе ($p < 0,05$). В I группе реже наблюдались пароксизмы фибрилляции предсердий, чем во II – 4% и 21,6% случаев, соответственно ($p < 0,05$). При этом гемодинамически значимые нарушения ритма сердца фиксировались у 21 (16,8%) больного I группы и у 35 (28%) пациентов из II группы. Признаки ишемии миокарда – эпизоды депрессии сегмента ST на ЭКГ без увеличения фракции МВ КФК в динамике и с отрицательным качественным тестом на тропонин, в раннем послеоперационном периоде также реже встречались у больных ИБС I группы – в 4,4% случаев vs 12% во II ($p < 0,05$).

Динамика снижения ФК стенокардии и ХСН у больных ИБС отражена на рисунке 1. Снижение ФК стенокардии имело высоко достоверный характер ($p < 0,001$): в группе I с 2,85±0,1 до 0,08±0,01 к 1 мес. наблюдения и до 0,3±0,03 к концу периода наблюдения; в группе II – с 3,06±0,1 до 0,17±0,01 к 1 мес. и до 0,41±0,02 к концу периода наблюдения. В I группе было отмечено достоверное снижение ФК ХСН с 2,2±0,02 до 1,4±0,03 ($p < 0,01$) к концу периода наблюдения, в то время как в группе II снижение ФК ХСН носило менее выраженный характер; за период наблюдения – с 2,3±0,02 до 2±0,02 ($p > 0,05$).

Изменения большинства структурно-функциональных параметров сердца в двух группах больных не носили статистически значимого характера. Вместе с тем, было отмечено, что фракция выброса (ФВ) ЛЖ в I группе увеличилась за период наблюдения на 15,5% – с 50,2±1,6% к 1 мес. до 53,4±1,1% и к

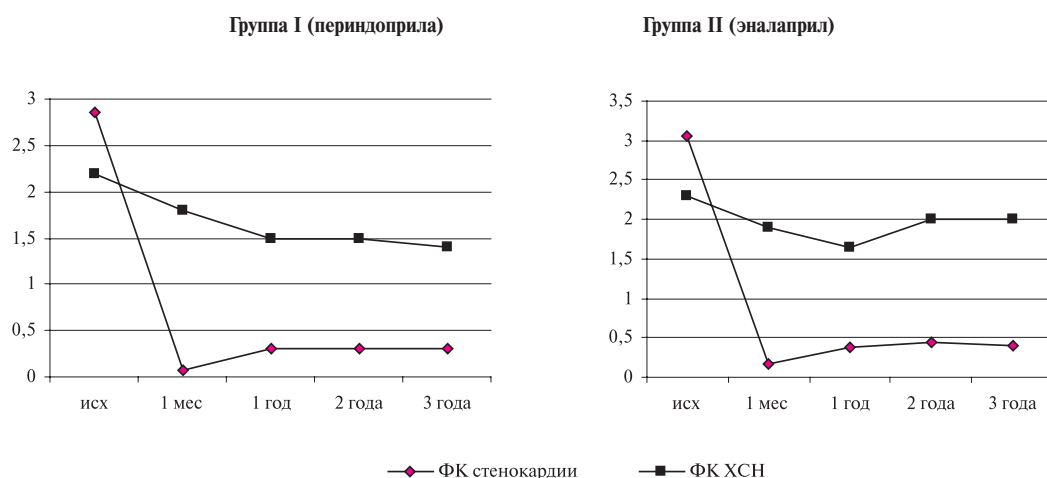


Рис. 1 Динамика снижения ФК стенокардии и ХСН у больных ИБС в группах I и II.

концу периода наблюдения до $58 \pm 0,7\%$; во II группе динамика этого показателя носила менее значимый характер, всего $6,7\%$ – с $49,5 \pm 2\%$, к концу 1 мес. – до $53,3 \pm 0,2\%$ и к концу периода наблюдения – до $52,8 \pm 1,5\%$ (рисунок 2).

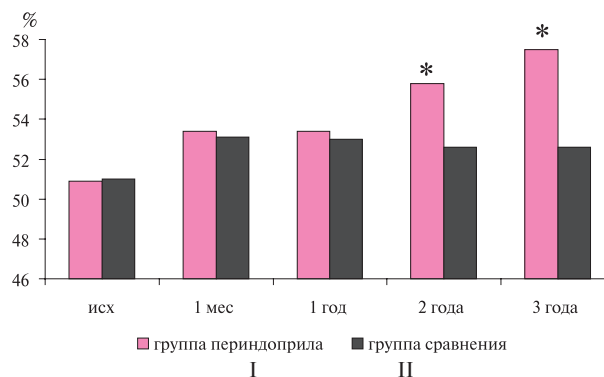
Следует подчеркнуть, что прирост ФВ ЛЖ в I группе пациентов (по сравнению с исходным значением показателя) ко второму и третьему годам лечения был достоверным. У $13,6\%$ больных в этой группе КШ сочеталось с резекцией аневризмы ЛЖ. Тем не менее, у этих пациентов удалось продемонстрировать увеличение ФВ ЛЖ на терапии периндоприлом.

Была обнаружена отчетливая тенденция к уменьшению МСЛЖ. Величина МСЛЖ в I группе до КШ составила $181,5 \pm 4,6$ ед, а через 1 мес. и далее 1, 2 и 3 года терапии – $178,8 \pm 3,7$ ед, $163,9 \pm 3,6$ ед, $164,4 \pm 3,6$ ед и $160,1 \pm 3,2$ ед, соответственно; причем к третьему году лечения различия носили достоверный характер ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением показателя. В свою очередь у пациентов с ИБС II группы отмечали достоверный рост ($p < 0,05$) величины МСЛЖ, начиная уже с первого мес. после КШ; через 1 мес. и 1, 2 и 3 года лечения – $179,9 \pm 3,3$ ед, $186,9 \pm 2,9$ ед, $188,6 \pm 2,8$ ед и $189,5 \pm 2,9$ ед, соответственно, при исходном значении показателя $179,2 \pm 4,1$ ед.

Увеличение продолжительности нагрузочной пробы у больных ИБС, включенных в исследование, было отмечено в каждой группе, однако только у пациентов, принимавших периндоприл, изменения носили достоверный характер – с $8,7 \pm 0,03$ мин до $17 \pm 0,04$ мин ($p < 0,05$) (рисунок 3).

За период наблюдения, равный 3 годам, отмечено, что возобновление стенокардии имело место у 17 ($14,3\%$) пациентов I группы и у 22 ($19,3\%$) больных II группы ($p < 0,05$). В I группе за время наблюдения 1 ($0,8\%$) больному выполнена шунтография и ТЛБАП со стентированием стенозированного аутовенозного шунта, 1 ($0,8\%$) пациенту – резекция аневризмы брюшного отдела аорты. Во II группе 3 ($2,7\%$) пациентам проведено ТЛБАП в связи с наличием у 3 ($2,7\%$) больных гемодинамически значимых поражений аутовенозных шунтов. 2 ($1,8\%$) больным были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС), 1 ($0,9\%$) выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование и 2 ($1,8\%$) имплантированы постоянные ЭКС.

В самом крупном исследовании ($n=2553$), посвященном обсуждаемой проблеме – IMAGINE [14], не удалось продемонстрировать преимущество очень раннего назначения ИАПФ квинаприла больным ИБС, перенесшим КШ. Время появления сердечно-сосудистых событий на 15% больше в группе пациентов, лечившихся квинаприлом. Частота развития артериальной гипотонии в группе квинаприла достоверно, более чем в 2 раза была выше, чем у больных, получавших плацебо. Такая же ситуация

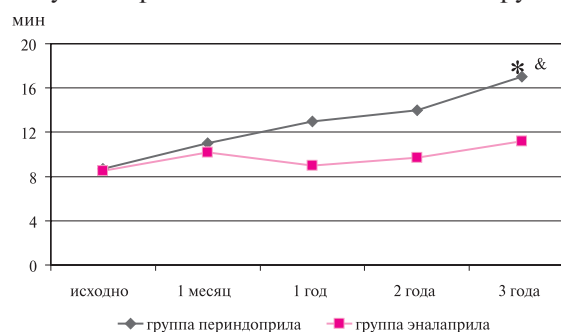


Примечание: * - $p < 0,05$, достоверность отличий в группе по сравнению с исходным значением.

Рис. 2 Динамика ФВ ЛЖ в двух группах больных ИБС.

имела место и в отношении частоты развития кашля. Тем не менее, результаты этого РКИ не противостоят современным рекомендациям о целесообразности назначения ИАПФ больным со стабильной ИБС [16,17]. Не случайно, в редакционной статье [18] журнала Circulation, в котором были опубликованы результаты РКИ IMAGINE [14], подчеркивается необходимость назначения ИАПФ всем больным, перенесшим КШ, выбирая при этом такой режим дозирования препарата, который сведет к минимуму эпизоды артериальной гипотонии [15]. В настоящем исследовании у пациентов с ИБС, принимающих периндоприл (группа I), не было зафиксировано ни одного клинически значимого эпизода артериальной гипотонии, а в группе II (группа эналаприла) это состояние отмечалось у $8,8\%$ больных.

Ранее фармакоэкономические аспекты применения ИАПФ у больных с КШ, не были предметом специального изучения, хотя вполне очевидно, что ведение таких пациентов требует достаточно больших материальных затрат. При анализе общих затрат в исследуемых группах средняя сумма общих, прямых, медицинских затрат в периоперационном периоде у пациентов I группы составила $237112,6 \pm 3863,4$ руб., во II группе – $239828,8 \pm 5456,4$ руб. Из них затраты на медикаментозную терапию составили в I группе –



Примечание: * - $p < 0,05$, достоверность отличий в группе по сравнению с исходным значением; & - $p < 0,05$ достоверность отличий между группами.

Рис. 3 Динамика времени ФН в двух группах больных ИБС (по данным ВЭМ).

Средние прямые медицинские затраты у больных ИБС с КШ в исследуемых группах за весь период наблюдения

| | Группа I (n=125) | Группа II (n=125) |
|---|-------------------|-----------------------|
| периоперационные затраты, руб. | 237112,6±498,3 | 239828,8±5456,4 |
| средний койко-день, дни | 11,6±0,7 | 13,05±0,8 |
| стоимость госпитализаций, руб. | 5536,6±388,6 | 7426,1±535,5*** |
| стоимость амбулаторных визитов, руб. | 1690,1±59,3 | 1731,5±61,6 |
| стоимость повторных операций, руб. | 2124±22,6 | 5908,8±750*** |
| стоимость медикаментозной терапии, руб. | 38442,9±1338,6* | 34625,3±1661,7 |
| суммарная стоимость/3 года, руб. | 59548,3±1858,7* | 54087,1±3759,7* |
| QALY | 86272,4 руб./QALY | 102824,4 руб./QALY*** |

Примечание: *- p < 0,05, ***- p < 0,001 – достоверность отличий.

27102,2±1176 руб., а во II группе – 31911,7±1308 руб.

В I группе средний общий койко-день в периоперационном периоде равен 32±1,5 дня, во II – 35,3±1,2; койко-день в реанимационном отделении – 2,7±0,2 суток и 4,2±0,4, соответственно; послеоперационный койко-день – 19,8±0,7 и 21,7±0,8 суток, соответственно.

Дополнительные расходы во время оперативного вмешательства в группе I составили 1121,2±28,9 руб.: реторакотомия проведена у 5 (4%) больных, решунтирование – у 4 (3,2%), установка внутриаортального баллонного контрпульсатора – у 2 (1,6%). Во II группе дополнительные расходы составили 3692,5±290,4 руб.: реторакотомия проведена у 14 (11,2%) больных, решунтирование – у 7 (5,6%) пациентов, установка внутриаортального баллонного контрпульсатора – у 7 (5,6%) пациентов.

В I группе в течение 3 лет наблюдения госпитализация потребовалась в 42 случаях, средний койко-день составил 11,6±0,7 дня, шунтографии и ТЛБАП со стентированием стенозированного аутовенозного шунта выполнены 1 (0,8%) пациенту и 1 (0,8%) – резекция аневризмы брюшного отдела аорты. За 3 года количество амбулаторных визитов составило 11,2±0,4.

Во II группе в течение 3 лет наблюдения госпитализация потребовалась в 66 случаях, средний койко-день 13,05±0,8 дня. Всего за время наблюдения 3 (2,7%) пациентам выполнена ТЛБАП в связи

с наличием у 3 (2,7%) больных гемодинамически значимых поражений аутовенозных шунтов: 1 (1,05%) пациенту в течение 1 года после КШ, 1 (1,05%) – на 2 году и 3 (3,1%) – на 3 году наблюдения. Двум (1,8%) пациентам были имплантированы ЭКС, 1 (0,9%) выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование и 2 (1,8%) имплантированы постоянные ЭКС. За 3 года количество амбулаторных визитов – 11,2±0,2.

Средние прямые медицинские затраты за весь период наблюдения за больными, включенными в исследование, представлены в таблице 3. Пациенты ИБС, находящиеся на терапии периндоприлом, достоверно реже требовали госпитализации в стационар, что отразилось в более низких затратах на госпитализации и повторные оперативные вмешательства.

Стоимость лечения на амбулаторном этапе наблюдения у пациентов в I группе в течение 3 лет составила – 38442,6±1338,6 руб., во II группе – 34625,3±1661,7 руб. Структура затрат на медикаментозную терапию представлена в таблице 4. Следует заметить, что частота назначения препаратов при базисной терапии на протяжении 3 лет наблюдения не отличалась в сравниваемых группах.

Известно, что задача фармакоэкономического анализа состоит в определении соотношения между стоимостью лечения и его эффектом. Поэтому с экономической точки зрения более приемлемой является схема лечения с меньшими затратами на единицу эффективности. При сравнительном анализе затратной эффективности в исследуемых группах, в качестве положительных результатов рассматривалось отсутствие летальных исходов, острых коронарных синдромов, повторных оперативных вмешательств, возобновление стенокардии. Было установлено, что в периоперационном периоде у пациентов I группы увеличились положительные результаты на 16% при снижении общих затрат на 2716,2 руб. В периоперационном периоде для получения единицы результата в группе пациентов, принимавших периндоприл, необходимо было затратить

Таблица 4

Стоимость медикаментозной терапии у больных ИБС в исследуемых группах за период наблюдения

| Группы препаратов | I группа | II группа |
|----------------------|---------------|--------------|
| антиагреганты, руб. | 2243,3±237* | 1937,2±394,7 |
| β-АБ, руб. | 5517,7±343,9 | 5604,1±394 |
| АК, руб. | 2416,5±174,2 | 2531,7±334* |
| нитраты, руб. | 1547,5±127,1 | 1549,1±161 |
| ИАПФ руб. | 7152,6±466,1* | 4609,4±106,1 |
| статины, руб. | 12727±507 | 11884,3±713 |
| Триметазидин МВ, руб | 3821±113 | 3193,1±192,3 |

Примечание: *p < 0,05 – достоверность отличий.

2719,2 руб., а во II группе – 3368,4 руб., соответственно, что больше на 649,2 руб.

Через 3 года наблюдения в I группе пациентов увеличилось количество положительных результатов на 16,2% случаев на фоне роста общих затрат на 5461,2 руб. За весь период наблюдения для получения единицы результата в I группе необходимо было затратить 3516,5 руб., во II – 4300,3 руб., что больше на 783,8 руб.

В качестве меры результата эффекта терапии был проанализирован показатель “полезность” или QALY. В I группе – результат за период наблюдения составляет $(4-0,6)=3,4$ QALY при стоимости курса 293326,3 руб. Коэффициент “затраты-полезность” – 86272,4 руб./QALY. Во II группе – результат составил $(3,39 - 0,6)=2,79$ QALY при стоимости курса 286880,1 руб. Коэффициент “затраты-полезность” – 102824,4 руб./QALY. Наименьшие затраты на год

жизни с учетом показателя “полезность” имели место в I группе пациентов, лечившихся периндоприлом.

В заключение необходимо подчеркнуть, что процедуры по реваскуляризации миокарда становятся все более доступными для больных ИБС. В этой связи оптимизация медикаментозного ведения этой категории больных весьма актуальна. Назначение периндоприла (Престариума А®) пациентам с ИБС после КШ имеет очевидные преимущества по сравнению с эналаприлом, в т.ч. и с точки зрения более низких материальных затрат на лечение. Результаты, полученные в настоящем исследовании на относительно небольшом количестве больных ИБС, диктуют необходимость дальнейшего изучения целесообразности раннего назначения ИАПФ после КШ, в т.ч. в рамках крупных, многоцентровых РКИ.

Литература

1. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988; 62: 60A-6.
2. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
3. Pfeffer MAA, Braunwald E, Moe LA, et al. (on behalf of the SAVE investigators). Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with LVD after myocardial dysfunction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
4. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
7. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
8. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 45-68.
9. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and treatment. *Circulation* 1998; 97: 16-31.
10. Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *JACC* 1991; 17: 1081-3.
11. Sasaki Y, Suehiro S, Becker AE, et al. Role of endothelial denudation and smooth muscle cell differentiation in neointimal formation of human vein grafts after coronary artery bypass grafting: therapeutic implications. *J Heart* 2000; 83: 69-75.
12. Oosterga M, Voors AA, Pinto YM, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 542-6.
13. Knoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post-revascularization study (APRES). *JACC* 2000; 35: 881-8.
14. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, et al. for the IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008; 117: 24-31.
15. Lazar HL, Bao Y, Rivers S, et al. Pre-treatment with angiotensin-converting inhibitors attenuates ischemic reperfusion injury during coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1522-7.
16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
17. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, второй пересмотр. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 4.
18. Lazar HL. All Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients Will Benefit From Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* 2008; 117: 6-8.

Поступила 19/02-2009