

УДК 339.13.017:615.22:616.831

О.Я. Міщенко, В.Ю. Адонкіна

*Національний фармацевтичний університет*

## ФАРМАКОЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЖИВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВУ СИСТЕМУ

*У роботі наведені результати дослідження обсягу споживання антигіпертензивних препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (C09): інгібіторів АПФ і їх комбінацій (ІАПФ, C09A, C09B) та антагоністів рецепторів ангіотензину II і їх комбінацій (АРА, C09C, C09D), за допомогою АТС/DDD-методології. Визначені обсяги споживання препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (C09), протягом 2006–2009 рр. становлять відповідно 27,47 DDDs/1000/d; 30,62 DDDs/1000/d; 34,60 DDDs/1000/d і 29,88 DDDs/1000/d.*

*Обсяги споживання ІАПФ (C09A, C09B) в 85-17 разів перевищують обсяги споживання антагоністів рецепторів ангіотензину II (C09C, C09D).*

*Визначена динаміка споживання препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, обумовлена зростанням споживання комбінованих препаратів, як найбільш комплаєнтних для пацієнта.*

*Співставлення захворюваності населення України на АГ з показниками споживання ІАПФ та АРА свідчить про те, що обсяги споживання цих препаратів є неадекватними рівню захворюваності.*

**Ключові слова:** інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ); антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА); артеріальна гіпертензія, АТС/DDD-методологія

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних факторів ризику розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда (ІМ), а також серцевої і ниркової недостатності. Артеріальна гіпертензія зустрічається у 20-40% дорослого населення багатьох розвинених країн світу. Серед осіб похилого віку частота АГ перевищує 50%. За даними статистики, в Україні 30% дорослого населення страждає на АГ. Серед усіх людей з підвищеним артеріальним тиском (АТ) знають про наявність захворювання 67,8% сільських і 80,8% міських жителів, а лікуються відповідно 38,3% і 48,4%. Ефективність лікування складає 8,1% серед жителів сільської місцевості і 18,7% — серед мешканців міста. Частота артеріальної гіпертензії серед дітей та підлітків, за даними різних авторів, варіює в межах 3,6–14,3% [1, 8]. Сьогодні не викликає ніяких сумнівів необхідність тривалої, по суті довічної, медикаментозної терапії АГ, враховуючи, що навіть при зниженні (АТ) всього на 13/6 мм рт. ст. можна досягти зменшення ризику

розвитку мозкового інсульту в середньому на 40% і ризику інфаркту міокарда (ІМ) — на 16% [17].

Згідно з даними доказової медицини, препаратами першої лінії в терапії АГ є: діуретики (тіазидні і тіазидоподібні); β-адреноблокатори; антагоністи кальцію; препарати, які впливають на ренін-ангіотензинову систему: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ); антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) [4, 7, 8], які й займають значну долю в призначеннях лікарів. Кожна група антигіпертензивних препаратів (АГП) має певну нішу застосування. При виборі їх необхідно враховувати характер супутньої патології, протипоказання до препарату і його можливі побічні ефекти, індивідуальну реакцію хворого, а також вартість препаратів. При цьому важливим фактором, що визначає ефективність лікування АГ, є тривалий термін використання АГП хворими, тобто систематичне їх застосування в адекватних дозах для досягнення цільового рівня АТ. Тому обсяг споживання АГП на рівні популяції і зіставлення його з рівнем захворюваності на АГ є відбитком достатнього чи недостатнього об'єму спожитих ЛП [9, 12].

© О.Я. Міщенко, В.Ю. Адонкіна, 2011

У зв'язку з вищенаведеним, обсяг споживання антигіпертензивних препаратів відбиває тенденції у застосуванні ЛП для лікування АГ [1]. Міжнародним методом визначення обсягу споживання ліків є АТС/DDD-методологія, що заснована на визначенні кількості вжитих DDDs (defined daily dose, встановлена добова доза) ЛП з певним класифікаційним кодом АТС за певний період часу. Вираження споживання ЛП в уніфікованій міжнародній одиниці DDD з урахуванням терапевтичного призначення (АТС коду) дає змогу порівнювати обсяг та структуру споживання ЛП у різних регіонах та країнах, а, зіставляючи ці дані зі встановленими даними про захворюваність або інші наслідки використання ЛП, можна виявляти причинно-наслідкові зв'язки, робити висновки про раціональність використання ЛП [7, 10]. Поряд з іншими методами визначення обсягу споживання ЛП, за кількістю упаковок або в грошовому еквіваленті, АТС/DDD метод є найбільш адекватним для оцінки якості лікування.

#### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У теперішній час у науковій літературі є публікації [2], які відбивають обсяги споживання деяких ЛП в Україні, в тому числі і антигіпертензивних препаратів, в грошовому еквіваленті, кількості упаковок, а також кількості DDDs і DDDs/1000 осіб/день.

#### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У наведених публікаціях системного підходу і аналізу зв'язку споживання груп ЛП з їх ефективністю при АГ в даних роботах не прослідковується.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Враховуючи вищенаведене, метою нашого дослідження було визначення обсягу споживання АГП, а саме — препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (ІАПФ, АРА).

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання: провести аналіз інформації про доведену ефективність АГП, що впливають на ренін-ангіотензинову систему; дослідити динаміку споживання препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, на фармацевтичному ринку України.

#### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження динаміки споживання препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, проводили за АТС/DDD методологією,

використовуючи дані про обсяги реалізації ЛП довідково-пошукової системи «Лікарські засоби» компанії Моріон за 2006–2009 роки.

Показник кількості DDDs на 1000 жителів населення за день розраховували за формулою [6, 9]:

$$\text{DDD}_s/1000/d = \frac{\text{DDD}_s \times 1000}{\text{кількість жителів (тис. осіб)} \times 365}$$

Для цього використовували дані про кількість проданих за рік упаковок (тис. шт.), кількість діючої речовини в одній пігулці, пігулок в одній упаковці, значення DDD за даними ВООЗ (www.whocc.no). Для розрахунку кількості DDDs для комбінованих препаратів використовували значення UD (unit dose) за методикою, яка рекомендована ВООЗ (www.whocc.no) [12].

Лікарські препарати, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, стали найбільш популярною групою АГП у зв'язку з їх високою гіпотензивною активністю і незначною кількістю та тяжкістю побічних ефектів. У порівнянні з такими АГП, як  $\beta$ -адреноблокатори, препарати цієї групи є більш нейтральними в аспекті здатності спричинити метаболічні порушення. З огляду на це, ІАПФ є найбільш прийнятними для лікування пацієнтів з АГ, які мають супутні захворювання: цукровий діабет, ниркову недостатність [3, 5, 11].

Інгібітори АПФ і АРА за вираженістю гіпотензивної дії дуже подібні, проте мають ряд відмінностей за механізмом її досягнення і виявленням побічних ефектів (табл. 1) [3].

Таблиця 1

#### ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТІВ ІАПФ І АРА

АРА	ІАПФ
Селективна блокада АТ <sub>1</sub> -рецепторів	Неселективна блокада рецепторів до А II
Повне блокування негативної дії АП (на АТ <sub>1</sub> )	Блокада синтезу А II
Стимуляція захисних ефектів А II (через АТ <sub>2</sub> )	Одночасне зниження захисних ефектів АП (через АТ <sub>2</sub> )
Відсутність впливу на брадикінін	Порушення деградації брадикініну (підвищення синтезу простагліну і NO)
Органопротекторна дія	Органопротекторна дія
Незначна кількість побічних ефектів завдяки селективному механізму дії	Побічні ефекти, які пов'язані з механізмом дії (зниженням рівня А II) і не пов'язані з ним

При застосуванні інгібіторів АПФ можливі такі побічні ефекти: кашель, імпотенція, набряк Квінке, підвищення рівня креатиніну, синдром Стівенса-Джонса, фотосенсибілізація, тромбоцитопенія (циналаприл), гінекомастія, набряки

(моєксприл), наліт на язичку, загострення панкреатиту (беназеприл). Найбільш характерною відмінністю АРА від ІАПФ є відсутність такого неприємного побічного ефекту, як кашель, і менш часті прояви набряку Квінке [3, 13]. Саме ці позитивні характеристики АРА використовуються маркетингологами для диференціювання АРА щодо ІАПФ і позиціонування їх у сегменті АГП на фармацевтичному ринку.

Клінічна ефективність ІАПФ і АРА при лікуванні АГ визначена у багатьох клінічних дослідженнях [4, 14–19]. Серед них багато таких, в яких встановлена вірогідна ефективність ІАПФ не тільки за проміжними критеріями (зниження артеріального тиску), а й за «твердими» кінцевими критеріями (зниження загальної смертності, випадків інфаркту міокарда, інсульту).

Отже, проведений аналіз інформаційних джерел показав, що лікарські препарати, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, мають високий рівень доведеної ефективності. Ці препарати є важливими у гіпотензивній терапії хворих на АГ при практично усіх гемодинамічних типах і рекомендовані експертами Комітету по боротьбі з АГ Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я як препарати першого ряду.

Наступним завданням нашого дослідження було визначення обсягу споживання ІАПФ і АРА. Результати аналізу динаміки споживання групи препаратів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, за 2006-2009 роки показали (рис.1), що в Україні споживання цих препаратів має практично сталу динаміку від 27,17 DDDs/1000/d до 34,6 DDDs/1000/d. Це означає, що біля 2,7%-3,5% населення України, тобто 1,27–1,65 млн. осіб, кожен день вживають одну DDD одного з препаратів. Враховуючи, що в Україні в 2006 році зареєстровано 11 млн. хворих на АГ (за даними Центра медичної статистики) [10], а застосування препаратів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, є обов'язковим у комбінованому лікуванні більшості хворих на АГ, такі обсяги споживання цих препаратів є неадекватними рівню захворюваності населення України на АГ. Спостерігали деяке зниження обсягу споживання препаратів, які досліджували, у 2009 році щодо 2008 року, що відбиває загальну тенденцію зниження реалізації лікарських препаратів в умовах економічної кризи. При цьому обсяги споживання ІАПФ в 85–17 разів перевищують обсяги споживання АРА (рис. 1).

Лідерами споживання серед ІАПФ (С09А) і їх комбінацій з діуретиками і антагоністами кальцію (АК) (С09ВА; С09ВВ) протягом чотирьох років (рис. 2) є препарати еналаприлу (С09АА02;

С09ВА02) з обсягом 13,73; 14,71; 15,64 і 13,36 DDDs/1000/d, каптоприлу (С09АА01; С09ВА01) з обсягом 7,92; 7,36; 7,10 і 6,58 DDDs/1000/d, лізиноприлу (С09АА03; С09ВВ03) з обсягом 2,60 — 3,75 DDDs/1000/d і периндоприлу (С09АА04; С09ВА04) з обсягом відповідно 2,24; 3,28; 4,30 і 1,78 DDDs/1000/d.



Рис. 1. Обсяги споживання препаратів, які впливають на ренін — ангіотензинову систему, в кількості DDDs (встановлених добових доз) на 1000 осіб за добу (DDD/1000/d) протягом 2006–2009 років.

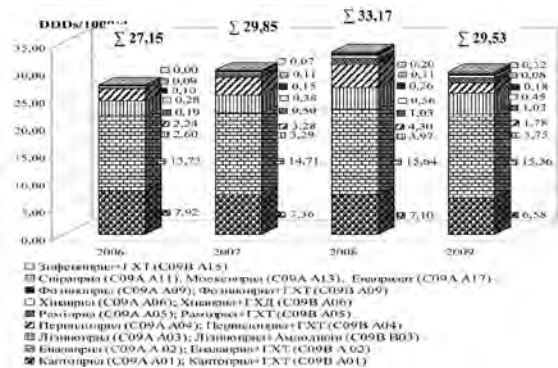


Рис. 2. Обсяги споживання інгібіторів АПФ (монопрепаратів, комбінацій з діуретиками, комбінацій з АК) в DDDs/1000/d протягом 2006–2009 років.

Для препаратів раміприлу (С09АА05; С09ВА05) характерна зростаюча динаміка споживання протягом 2006–2009 рр. відповідно 0,19; 0,50; 1,03 і 1,03 DDDs/1000/d. Споживання нових ІАПФ: хінаприлу (С09АА06), фозиноприлу (С09АА09), спіраприлу (С09А А11), моєксприлу (С09АА13) і енаприлату (С09АА17) залишається за абсолютним значенням низьким зі зростаючою динамікою у 2008 р. і спадом у 2009 р. Лише споживання зофеноприлу (С09В А15) — нового інгібітора АПФ — у 2009 р. зросло з 0,07 до 0,32 DDDs/1000/d, проте за абсолютним значенням — незначно.

Аналіз структури споживання ІАПФ (рис. 3) свідчить, що в середньому споживання комбінованих препаратів протягом аналізованого періоду становить 44%–46%, проте для певних препаратів питома частка комбінованих засобів різна.

Серед лідерів споживання у групі каптоприлу обсяг споживання його комбінацій з діуретиками становить 86%–88%, еналаприлу — 27,4%–34%, лізиноприлу відповідно — 12,3%–17,3%, периндоприлу — 66%–38,2%. Пік зростання питомої частки споживання комбінованих препаратів (ІАПФ + діуретики) спостерігали у 2008 році.

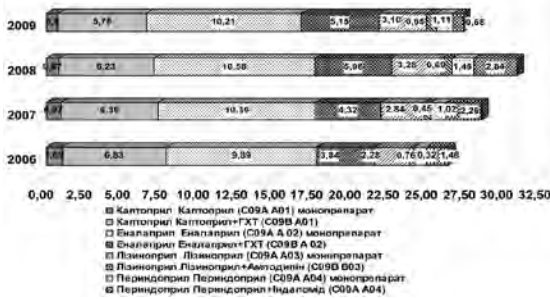


Рис. 3. Обсяги споживання препаратів — лідерів ІАПФ: в DDDs/1000/d протягом 2006-2009 років.

Споживання препаратів групи АРА залишається стабільно низьким з тенденцією до росту на рівні 0,32; 0,77; 1,38 і 1,69 DDDs/1000/d (рис. 4). При цьому спостерігається і ріст споживання по кожному препарату: лозартану (C09CA01) з 0,07 до 0,56 DDDs/1000/d і лозартану+діуретики (C09DA01) з 0,05 до 0,62 DDDs/1000/d; кандесартану (C09CA06) з 0,07 до 0,15 DDDs/1000/d і кандесартану+діуретики (C09DA06) з 0,001 до 0,03 DDDs/1000/d; епросартану (C09C A02) з 0,05 до 0,07 DDDs/1000/d; ірбесартану (C09C A04) з 0,01 до 0,03 DDDs/1000/d; телмісартану (C09C A07) з 0,01 до 0,03 DDDs/1000/d. У загальній структурі споживання АРА і їх комбінацій питома частка лозартану і його комбінацій зростає з 37,5% до 69,8% за останій рік. Ріст споживання ймовірно пов'язаний з посиленням промислової активності фармацевтичних компаній, які просувають ці препарати.

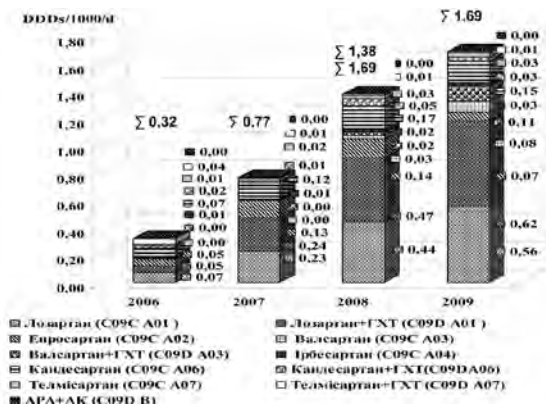


Рис. 4. Обсяги споживання антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА) в DDDs/1000/d за 2006–2009 роки.

Подальший аналіз споживання даних груп препаратів протягом наступних років дасть можливість виявити тенденції, які відбудуться в Україні в умовах функціонування і розвитку формулярної системи.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Визначені за допомогою АТС/DDD — методології обсяги споживання препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, становлять відповідно 27,47 DDDs/1000/d; 30,62 DDDs/1000/d; 34,60 DDDs/1000/d і 29,88 DDDs/1000/d протягом 2006-2009 років.

Співставлення обсягів споживання двох підгруп препаратів ІАПФ і АРА II показало, що обсяги споживання ІАПФ в 85-17 разів перевищують обсяги споживання антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) відповідно протягом 2006-2009 років.

Визначена динаміка споживання препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, обумовлена зростанням споживання комбінованих препаратів, як найбільш комплаєнтних для пацієнта.

Співставлення захворюваності населення України на АГ з показниками споживання ІАПФ та АРА свідчить про те, що обсяги споживання цих препаратів є неадекватними рівню захворюваності.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Жарінов О.Й. Ураження головного мозку при артеріальній гіпертензії. Особливості антигіпертензивної терапії / О.Й. Жарінов // Здоров'я України. — 2005. — № 23 — 24. — С. 36.
2. Кармалита Е.Е. Потребление лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии / Е. Е. Кармалита, К. Л. Юрьев // Український медичний часопис. — 2007. — Т. 61, № 5. — С. 63–72.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. — М.: Практика, — 2006. — 1648 с.
4. Мареев В.Ю. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в клинической практике в начале XXI века. Яркий свет в конце длинного тоннеля [Электронный ресурс] / В.Ю. Мареев // Consilium-medicum. — 2001. — Т. 3, вып. 2. — Режим доступа к журналу: media/consilium/01\_02/73.shtml : Sunday, 22-Apr-2001 15:02:15 MSD
5. Преображенский Д. В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / Д.В. Преоб-

- раженский, Б.А. Сидоренко // Русский мед. журнал. — 1999. — № 7. — С. 340–344.
6. Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие / Под редакцией В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2005. — 336 с.
  7. Станиславова С. А. Ингибиторы АПФ с позиции доказательной медицины / [Электронный ресурс] // Здоровья України. — 2003. — № 7. — Режим доступа к журналу: <http://health-ua.com/articles/219.html>
  8. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии / Д. В. Преображенский, Б. С. Сидоренко, И. М. Шатунова и др. // Российский кардиологический журнал. — 2004. — № 4. — С. 5–13.
  9. Фармакоэкономика (учебное пособие) / Л.В. Яковлева, Н.В. Бездетко, О.А. Герасимова и др. — Харьков: НФаУ. — 2007. — 176 с.
  10. Центр медичної статистики (2007). Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2005-2006 роки. Міністерство охорони здоров'я України. — Київ. — 2007. — С. 86–91.
  11. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 19–23.
  12. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances / WHO // Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. — 1999. — P. 23–33.
  13. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure. A report from the ATLAS study / J.G. F. Cleland, K. Thygesen, B.F. Uretsky et al. // Eur. Heart J.

**УДК 339.13.017:615.22:616.831**

**О.Я. Мищенко, В. Ю. Адонкина**

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ  
НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ**

В работе приведены результаты исследований объема потребления антигипертензивных препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), с помощью АТС/DDD-методологии.

Объемы потребления препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему, на протяжении 2006-2009 гг. составляют соответственно 27,47 DDDs/1000/d; 30,62 DDDs/1000/d; 34,60 DDDs/1000/d и 29,88 DDDs/1000/d. Объемы потребления ИАПФ в 85-17 раз превышают объемы потребления антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Установленная динамика потребления препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему, обусловлена ростом потребления комбинированных препаратов, как наиболее комплаентных для пациента. Сопоставление заболеваемости населения Украины артериальной гипертензией с показателями потребления ИАПФ и АРА свидетельствуют о том, что потребление этих препаратов не адекватны уровню заболеваемости.

**UDC 339.13.017:615.22:616.831**

**Mischenko O. Ya., V. Yu. Adonkina**

**PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ANTIHYPERTENSIVE PREPARATIONS  
ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM CONSUMPTION**

In this paper the results of researches of volume consumption antihypertensive preparations, acting on the renin-angiotensin system: ACE inhibitors (ACEI) and antagonists of receptors angiotensin II (ARA), using ATC/DDD-methodology, are resulted.

The received volumes of preparations acting on the renin-angiotensin system consumption throughout 2006-2009 years are 27,47 DDDs/1000/d; 30,62 DDDs/1000/d; 34,60 DDDs/1000/d and 29,88 DDDs/1000/d. The values of ACE inhibitors consumption in 85-17 time exceed by volumes of antagonists of receptors angiotensin II consumption (ARA). The established dynamics of preparations acting on the renin-angiotensin system consumption, is caused by growth of the combined preparations consumption, as the most complaientive for the patient.

Comparison of incidence of the Ukrainian population with arterial hypertension and the consumption of ACEI and ARA suggests that consumption of these drugs are not adequate to the level of morbidity.

**Key words:** angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI); antagonists of receptors angiotensin II (ARA II); evidence based efficiency; arterial hypertension; consumption; ATC/DDD- methodology

*Адреса для листування:*

кафедра фармакоєкономіки  
Національного фармацевтичного університету  
м. Харків, вул.Блюхера,4  
Тел. 7520347, 0965020971.

Надійшла до редакції: