

УДК 339.13.017:615.22:616.831

КЛОПІДОГРЕЛЬ У ПОРІВНЯННІ З АСПІРИНОМ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ І СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АСПЕКТ

О.Я.Міщенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьєва

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоеконічний аналіз; клопідогрель; ацетилсаліцилова кислота; вторинна профілактика; інсульт

CLOPIDOGREL VERSUS ASPIRIN FOR THE SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE: PHARMACOECONOMIC ASPECT

O.Ya.Mishchenko, V.Yu.Adonkina, Yu.K.Terentyeva

National University of Pharmacy

Key words: pharmacoeconomic analysis; clopidogrel; acetylsalicylic acid; secondary prevention; stroke

Aspirin, dipyridamole and clopidogrel are three widely used antithrombotic drugs for the purpose of the secondary prevention of stroke. Based on the results of many clinical studies it has been shown that aspirin and clopidogrel are effective, but both have potentially serious side effects, however, clopidogrel is more expensive than aspirin. The article presents the results of the evaluation of cost-effectiveness of using antiplatelet agents of clopidogrel compared to aspirin in patients with atherosclerosis with ischemic stroke (IS), myocardial infarction (MI) and peripheral artery disease for prevention of acute ischemic stroke and cardiovascular mortality according to the results of CAPRIE randomized clinical research. For pharmacoeconomic analysis such methods as mathematical modeling and decision tree analysis «cost – effectiveness» have been used. The results of CAPRIE randomized clinical trial have shown that the long-term use of clopidogrel in patients with atherosclerotic vascular disease is more effective than aspirin in reducing the combined risk of IS, MI, or cardiovascular death. The common safety profile of clopidogrel is the same as for aspirin. The results of pharmacoeconomic analysis indicate that the use of clopidogrel as an antiplatelet agent in patients with cardiovascular disease for prevention of stroke compared to acetylsalicylic acid is more expensive for the payer, but provides additional effectiveness – two surviving lives when treating 1 000 patients.

Інсульт – одна з основних причин смертності, а також захворювання, яке призводить до тривалої втрати працездатності. Близько 15 млн людей на рік страждають від інсульту в усьому світі. Більше 5 млн з них вмирають і 5 млн залишаються непрацездатними, стаючи важкою ношею для сім'ї і для суспільства в цілому [5, 6, 7, 8]. За попередніми розрахунками до 2020 р. втрата працездатності населення планети з причини інсульту складе приблизно 61 млн років. Саме тому профілактика інсульту є найважливішим завданням клінічної медицини.

Сучасні рекомендації з терапії пацієнтів, які перенесли транзиторні ішемічні атаки (ТІА) або ішемічний інсульт (ІІ), включають різні підходи, об'єднані

спільною метою, яка полягає в зниженні ризику повторного інсульту та інших серйозних судинних подій [5, 6, 7, 8]. Ці заходи спрямовані на зміну способу життя, а саме: припинення паління, регулярні фізичні навантаження, дієта з низьким вмістом солі і жиру, а також зниження і контроль артеріального тиску, гіполіпідемічна і антитромботична терапія. Антитромботична терапія відіграє важливу роль у профілактиці вторинних інсультів. У зв'язку з цим у всіх клінічних рекомендаціях прописується використання антитромботичних препаратів для пацієнтів, які перенесли ТІА або ІІ артеріального генезу [5-8].

З метою вторинної профілактики інсульту найбільш часто використовуються три антитром-

ботичних препарати: аспірин, дипіридабол і клопідогрель. За результатами багатьох клінічних досліджень встановлено, що аспірин і клопідогрель є ефективними препаратами, але обидва мають потенційно серйозні побічні ефекти, проте клопідогрель дорожчий, ніж аспірин.

У зв'язку з вищенаведеним актуальною є фармакоеконічна оцінка клопідогрелю у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК).

Метою даного дослідження була оцінка ефективності витрат використання антиагреганта клопідогрелю у порівнянні з АСК у хворих з атеросклерозом судин з перенесеним ІІ, інфарктом міокарда (ІМ) та ураженням периферичних артерій для профілактики гострого ішемічного інсульту (ГІІ) та серцево-судинної смертності за результатами клінічного дослідження

Таблиця 1

Результати дослідження CAPRIE (зниження абсолютного ризику)

Показники	Групи хворих, яких лікували		Зниження абсолютного ризику клопідогрелем
	клопідогрелем	аспірином	
Усі випадки смерті	5,83%	5,96%	- 1,2‰
Нефатальний інфаркт міокарда (ІМ)	2,35%	2,82%	- 4,6‰
Серцево-судинні події	9,78%	10,65%	- 8,7‰ (p=0,043)
Серцево-судинна смерть	3,65%	3,94%	- 3,0‰
Нефатальний інсульт	4,22%	4,49%	- 2,7‰

CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [4].

Матеріали та методи

У дослідженні були використані такі методи фармакоеконічного аналізу, як дерево рішень та аналіз «витрати – ефективність». Дерево рішень – метод математичного моделювання клінічних ситуацій, коли співставляються наслідки для хворого та економічні витрати, які можуть виникнути внаслідок вибору однієї з альтернативних медичних технологій [2]. Горизонт моделювання – 1,91 рік.

Ймовірності розвитку подій (нефатального інсульту та смерті) визначали за результатами дослідження CAPRIE (табл. 1).

Вартість фармакотерапії антиагрегантними препаратами розраховували з урахуванням середньої ціни за упаковку станом на березень 2013 року за даними інформаційно-пошукової системи «Моріон». Вартість витрат на лікування нефатального інсульту використали за даними літератури [1], де врахована вартість фармакотерапії лікування ІІ в гострий період, лікування ускладнень та непрямі витрати, пов'язані з доглядом за хворими, які цього потребують.

Результати та їх обговорення

Дослідження CAPRIE – рандомізоване, сліпе, міжнародне клінічне випробування було призначене для порівняльної оцінки ефективності клопідогрелю

(75 мг один раз на день) і аспірину (325 мг один раз на день) для вторинної профілактики ризику ІІ, ІМ або серцево-судинної смерті та для оцінки їх безпечності. Дослідження було проведене у групах пацієнтів з атеросклеротичними судинними захворюваннями, що проявляються у вигляді ІІ, нещодавно перенесеного ІМ або симптоматичного ураження периферичних артерій. У дослідженні брали участь 19185 пацієнтів, з більш ніж 6300 осіб у кожній клінічній групі. Пацієнти були набрані протягом 3 років, а середня тривалість спостереження складала 1,91 року [4].

Результати дослідження показали, що пацієнти, які отримували клопідогрель, мали ризик смерті 5,83% у порівнянні з 5,96% у групі пацієнтів, які приймали аспірин (табл. 1). Було показано, що прийом клопідогрелю приводив до зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (інсульту, ІМ або судинної смерті) на 8,7% (95% ДІ від 0,3 до 16%) ефективніше порівняно з аспірином (p=0,043). На тлі клопідогрелю абсолютний ризик серцево-судинної смертності, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту був вірогідно нижчим відповідно на 3,0%, 4,6% та 2,7%, ніж на тлі аспірину [4].

Аналіз результатів у підгрупі пацієнтів (n = 6431) з попереднім ІІ показав, що прийом клопідогрелю знижував відносний ризик серйозних судинних подій на 7,3%; 95% ДІ від -5,7 до 18,7% (дані не наведені в табл. 1)

значніше у порівнянні з аспірином (p=0,26) [4].

При порівнянні показників безпечності клопідогрелю і аспірину відзначено, що прийом клопідогрелю викликав значно меншу кількість гастроінтестинальних кровотеч (BP=0,71; 95% ДІ від 0,6 до 0,9) і симптомів з боку верхніх відділів ШКТ (BP=0,84; 95% ДІ від 0,8 до 0,9) порівняно з аспірином. Однак, клопідогрель більш часто асоціювався з виникненням шкірної висипки (BP=1,32; 95% ДІ від 1,2 до 1,5) та діареї (BP=1,34; 95% ДІ від 1,2 до 1,6) порівняно з аспірином. Отже, немає істотних відмінностей у препаратів за показником безпеки.

Таким чином, тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж аспірину у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або серцево-судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є, як мінімум, не гіршим, ніж у аспірину в середній дозі 325 мг.

Для обґрунтування економічної доцільності профілактики нефатального інсульту клопідогрелем використовували метод «витрати – ефективність» та математичне моделювання «дерево рішень» (рис.).

При розрахунку вартості антитромботичної терапії використовували середньозважені ціни на препарати (табл. 2).

Вартість витрат на лікування нефатального інсульту складала 7021,09 грн на одного хворого за один курс [1].

Таблиця 2

Вартість антиагрегантної терапії

Назва препарату	Форма випуску	Ціна за упаковку, грн	Денна доза, мг	Термін лікування, роки	Вартість лікування, грн
Клопідогрель	табл. 75 мг №28	638,84	75	1,91	15902,55
Аспірин	табл. 100 мг № 6	59,73	325	1,91	2416,13

Таблиця 3

Результати аналізу «витрати – ефективність» за результатами рандомізованого клінічного дослідження CAPRIE

Показник	1 схема: АСК, 325 мг	2 схема: клопідогрель, 75 мг
Вартість фармакотерапії (грн на 1000 хворих)	2 732 070	16 197 440
Кількість збережених життів на 1000 хворих, (Ef)	940	942
Додаткова одиниця ефективності (кількість додатково збережених життів)		2
Витрати-ефективність (CER), грн на 1 збережене життя	2906,46	17 194,73
Вартість додаткової одиниці ефективності (ICER), грн на 1 додатково збережене життя		6 732 685

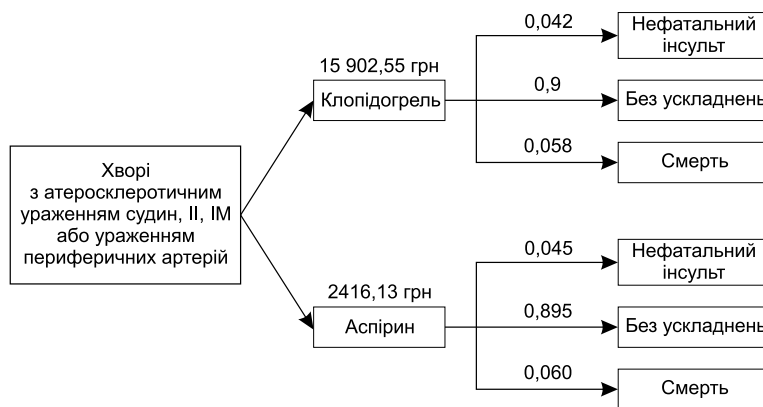


Рис. Модель «дерево рішень» терапії хворих із серцево-судинними захворюваннями з використанням клопідогрелю або аспірину на основі клінічного дослідження CAPRIE [4]

З використанням механізму розрахунку витрат за моделлю «дерево рішень» витрати на схему лікування одного хворого клопідогрелем: $7021,09 \times 0,042 + 15902,55 = 16197,44$ грн; витрати на схему лікування одного хворого аспірином: $7021,09 \times 0,045 + 2416,13 = 2732,070$ грн (табл. 3).

Отже, використання клопідогрелю потребує значно більших витрат.

Аналіз кількості пацієнтів, які вижили, згідно з деревом рішень становить відповідно 942 для клопідогрелю та 940 для ас-

пірину на кожному 1000 пролікованих хворих протягом 1,91 року. При більших витратах результатом використання клопідогрелю у 1000 хворих є два додатково збережених життя у порівнянні з АСК.

Співвідношення витрати – ефективність для клопідогрелю становить 17194,73 грн / 1 збережене життя. Співвідношення витрати – ефективність для АСК становить 2906,45 грн / 1 збережене життя.

Інкрементальний показник витрати – ефективність для клопідогрелю по відношенню до ас-

пірину становить 6 732 685 грн / 1 додатково збережене життя.

Отже, використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих із серцево-судинними захворюваннями з метою профілактики інсульту в порівнянні з аспірином є більш витратним для платника, проте забезпечує додаткову ефективність.

ВИСНОВКИ

1. За результатами клінічного дослідження CAPRIE встановлено, що тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж аспірину у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є таким, як і аспірину.

2. Використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих на серцево-судинні захворювання з метою профілактики інсульту в порівнянні з аспірином є більш витратним для платника, але забезпечує додаткову ефективність – два додатково збережених життя при лікуванні 1000 хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адонкіна В.Ю., Міщенко О.Я. // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, №3. – С. 195-199.
2. Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Герасимова О.А. и др. Фармакоэкономика: Учеб. пособ. для студ. вузов. – Х.: НФаУ, 2007. – 176 с.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, №9038. – P. 1329-1339.
5. European Stroke Organization. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke, 2008.
6. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 457-507.
7. Rudd A.D., Hofman A., Irwin P. et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 103-106.
8. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z. et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, №7. – P. 1588-1601.

КЛОПІДОГРЕЛЬ У ПОРІВНЯННІ З АСПІРИНОМ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ І СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АСПЕКТ

О.Я.Міщенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьєва

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоеконічний аналіз; клопідогрель; ацетилсаліцилова кислота; вторинна профілактика; інсульт

З метою вторинної профілактики інсульту найбільш часто використовуються три антитромботичних препарати: аспірин, дипіридабол і клопідогрель. За результатами багатьох клінічних досліджень встановлено, що аспірин і клопідогрель є ефективними, але обидва мають потенційно серйозні побічні ефекти, проте клопідогрель дорожчий, ніж аспірин. Наведені результати оцінки ефективності витрат використання антиагреганта клопідогрелю у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою у хворих з атеросклерозом судин з перенесеним ішемічним інсультом (ІІ), інфарктом міокарда (ІМ) та ураженням периферичних артерій для профілактики гострого ішемічного інсульту (ГІІ) та серцево-судинної смертності за результатами рандомізованого клінічного дослідження CAPRIE. Для фармакоеконічного аналізу були використані такі методи, як математичне моделювання дерева рішень та аналіз «витрати – ефективність». За результатами рандомізованого клінічного дослідження CAPRIE встановлено, що тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж ацетилсаліцилової кислоти у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є таким, як і аспірин. Результати фармакоеконічного аналізу свідчать, що використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих на серцево-судинні захворювання з метою профілактики інсульту в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою є більш витратним для платника, проте гарантує додаткову ефективність – два додатково збережених життя при лікуванні 1000 хворих.

КЛОПІДОГРЕЛЬ В СРАВНЕНИИ С АСПИРИНОМ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

О.Я.Міщенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьєва

Національний фармацевтичний університет

Ключевые слова: фармакоеконічний аналіз; клопідогрель; ацетилсаліцилова кислота; вторичная профілактика; інсульт

С целью вторичной профилактики инсульта наиболее часто используются три антитромботических препарата: аспирин, дипиридабол и клопидогрель. По результатам многих клинических исследований установлено, что аспирин и клопидогрель эффективны, но оба имеют потенциально серьезные побочные эффекты, однако клопидогрель дороже, чем аспирин. Приведены результаты оценки эффективности затрат использования антиагрегантов клопидогреля по сравнению с ацетилсалициловой кислотой у больных с атеросклерозом сосудов с перенесенным ишемическим инсультом (ИИ), инфарктом миокарда (ИМ) и поражением периферических артерий для профилактики острого ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности по результатам рандомизированного клинического исследования CAPRIE. Для фармакоеконіческого анализа были использованы следующие методы: математическое моделирование дерева решений и анализ «затраты – эффективность». По результатам рандомизированного клинического исследования CAPRIE установлено, что длительное применение клопидогреля у больных с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями является более эффективным, чем ацетилсалициловой кислоты в снижении комбинированного риска ИИ, ИМ или сердечно-сосудистой смерти. Общий профиль безопасности клопидогреля является таким, как и аспирин. Результаты фармакоеконіческого анализа свидетельствуют, что использование клопидогреля как антиагрегантного средства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики инсульта по сравнению с ацетилсалициловой кислотой является более затратным для плательщика, однако гарантирует дополнительную эффективность – две дополнительно сохраненные жизни при лечении 1000 больных.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (57) 706-23-46. E-mail: mischoksana@yandex.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.