

УДК: 339.13.017:615.22:616.831

**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА АНТИАГРЕГАНТУ
КЛОПІДОГРЕЛЮ У ПОРІВНЯННІ З АСПІРИНОМ ДЛЯ ВТОРИННОЇ
ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ І
СЕРЦЕВО–СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ**

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

Кафедра фармакоелекономіки

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

feknfau@ukr.net

У статті наведені результати фармакоелекономічної оцінки антиагреганту клопідогрелю у порівнянні з аспірином для вторинної профілактики ішемічного інсульту і серцево–судинної смертності. За результатами клінічного дослідження CAPRIE встановлено, що тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж аспірин у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є таким, як і аспірин. Використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих на серцево–судинні захворювання з метою профілактики інсульту в порівнянні з аспірином є більш витратним для платника, проте гарантує додаткову ефективність- два додатково збережених життя при лікуванні 1000 хворих.

Ключові слова: фармакоелекономічний аналіз, клопідогрель, ацетилсаліцилова кислота, інсульт.

Вступ. 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 [2,3,9,10].

За попередніми розрахунками до 2020 року втрата працездатності населення планети з причини інсульту складе приблизно 61 млн. років. Саме тому профілактика інсульту є найважливішим завданням клінічної медицини.

Одним з підходів у зниженні захворюваності інсультом є запобігання розвитку повторного інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки (ТІА) або мікроінсульту, які є достовірними попередниками подальшого розвитку інсульту, особливо протягом перших кількох днів чи місяців. Відповідно до сучасних уявлень ризик раннього рецидиву інсульту дуже високий (табл. 1). мікроінсульт і ТІА набувають усе більшого значення з точки зору надання невідкладної допомоги, яка включає необхідність екстренної діагностики і терапії, а також довгострокове спостереження з метою зниження рецидивів. У пацієнтів, які перенесли ТІА або інсульт, в найближчий період після нього ймовірність рецидиву цереброваскулярної події вища, ніж ймовірність кардіоваскулярної події або пошкодження периферичних артерій, тоді як у більш віддалений період (через 10 років) переважає ризик судинних подій [1,4,5,6,7,8]. Саме тому у пацієнтів з ішемічним інсультом (ІІ) і ТІА запобігання розвитку повторного інсульту і коронарних подій має величезне клінічне значення.

Сучасні рекомендації з терапії пацієнтів, які перенесли ТІА або ішемічний інсульт, включають різні підходи, об'єднані спільною метою, яка полягає в зниженні ризику повторного інсульту і інших серйозних судинних подій [6,7,8]. Ці заходи спрямовані на зміну способу життя, а саме: припинення куріння, 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 посібниках рекомендовано використання антитромботичних препаратів для пацієнтів, які перенесли ТІА або ІІ артеріального генезу.

З метою вторинної профілактики інсульту найбільш часто використовуються три антитромботичних препарати: аспірин, дипіридамол 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.

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

Метою даного дослідження була оцінка ефективності витрат використання антиагреганту 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 CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [5].

Методи досліджень. У дослідженні були використані такі методи фармакоеконімічного аналізу: дерево рішень та аналіз «витрати-ефективність». Дерево рішень - метод математичного моделювання клінічних ситуацій, коли зіставляються наслідки для хворого і економічні витрати, які можуть виникнути внаслідок вибору однієї з альтернативних медичних технологій [4]. Горизонт моделювання – 1,91 рік.

Ймовірності розвитку подій (нефатального інсульту та серцево–судинної 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 ішемічного інсульту 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 на групах пацієнтів з атеросклеротичними судинними захворюваннями, що про-

являються у вигляді ІІ, нещодавно перенесеного ІМ або симптоматичним ураженням периферичних артерій. У дослідженні приймали участь 19185 пацієнтів, з більш ніж 6300 в кожній клінічній групі. Пацієнти були набрані протягом 3 років, а середня тривалість спостереження 1,91 року [5].

Результати дослідження (табл. 1) показали, що пацієнти, які отримували клопідогрель мали ризик смерті 5,83% у порівнянні з 5,96% у групі з аспірином. 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 [5].

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 міокарду (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‰

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 ($p=0,26$) [5].

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 шлунково–кишкового тракту ($BP=0,84$; 95% ДІ від 0,8 до 0,9) по-

рівняно 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 судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є, як мінімум, не гіршим, що і аспірину в середній дозі 325 мг.

Для обґрунтування економічної доцільності профілактики нефатального інсульту клопідогрелем використовували метод «витрати-ефективність» та математичне моделювання «дерево рішень» (рис. 1).

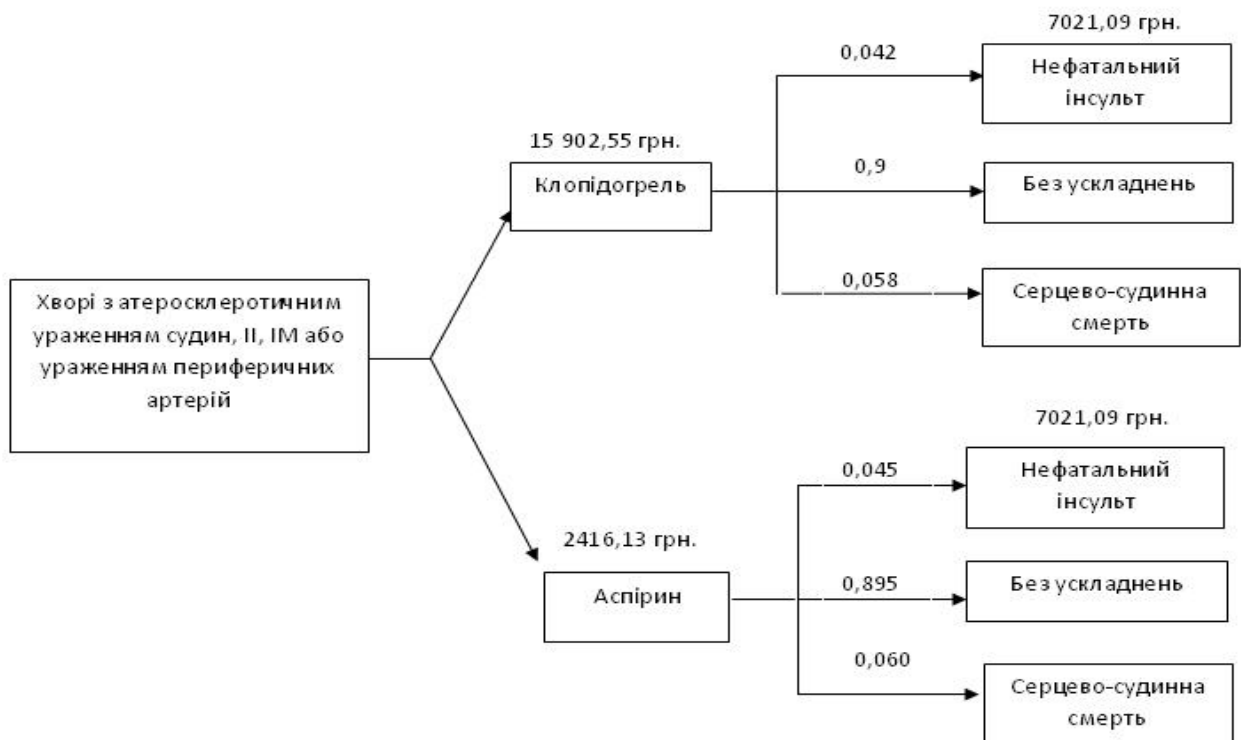


Рис. 1. Модель «дерево рішень» терапії хворих серцево-судинними захворюваннями з використанням клопідогрелю або аспірину на основі клінічного дослідження CAPRIE [5].

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

Таблиця 2

Вартість антиагрегантної терапії

Назва препарату	Форма випуску	Ціна за упаковку, грн.	Денна доза, мг	Термін лікування, роки	Вартість лікування, грн.
Клопідогрель	таб. 75 мг 28	638,84	75 мг	1,91	15902,55
Аспірин	таб.100 мг №56	59,73	325 мг	1,91	2416,13

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

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: $7021,09 \times 0,045 + 2416,13 = 2732,07$ грн. (табл. 3)

Таблиця 3

Результати аналізу “витрати-ефективність” за результатами РКД CAPRIE

Показник	1схема: АСК, 325 мг	2 схема: клопідогрель, 75 мг
Вартість фармакотерапії (грн. на 1000 хворих)	2732, 07	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, 45	17 194, 73
Вартість додаткової одиниці ефективності (ICER), грн. на 1 додатково збережене життя		8 097 354

Отже, використання клопідогрелю потребує значно більших витрат.

Аналіз кількості виживших пацієнтів згідно з деревом рішень становить відповідно 942 для клопідогрелю та 940 для аспірину на кожному 1000 пролікованих хворих протягом 1,91 року. При більших витратах результатом викори-

стання клопідогрелю у 1000 хворих дає 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 аспірину становить 8 097 354 грн. / 1 додатково збережене життя.

Отже, використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих на серцево–судинні захворювання з метою профілактики інсульту в порівнянні з аспірином є більш витратним для платника, проте не гарантує додаткову ефективність, бо результат дещо більшої ефективності не є статистично значущим.

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 і не гарантує додаткову ефективність- два додатково збережених життя при лікуванні 1000 хворих не є статистично значущим показником.

Перелік використаної літератури:

1. Адонкіна В.Ю. Фармакоєкономічна оцінка схем нейропротекторної терапії хворих з гострим ішемічним інсультом / В.Ю. Адонкіна, О.Я. Міщенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т.7, №3. – С.195–199.

2. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Ван Гейн Ж. и др. – Политехника, Санкт–Петербург. 1998. – 629 с.
3. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта / М.А. Пирадов // Вестник РАМН. – 2003. – № 12. – С. 12–19.
4. Фармакоэкономика: учебн. пособ. для студ. вузов / [Л.В. Яковлева, Н.В. Бездетко, О.А. Герасимова и др.] – Х.: НФаУ, 2007. – 176 с.
5. 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.
6. European Stroke Organisation. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke, 2008.
7. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: a Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups (2007).
8. 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.
9. International trends in mortality from stroke, 1968–1994 / C. Sarti, D. Rastenyte, Z. Cepaitis et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 7. – P. 1588–1601.
10. Stroke unit care and outcome. Results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales and Northern Ireland) / A.D. Rudd, A. Hofman, P. Irwin, et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 103–106.