

О. Р. ЛЕВИЦЬКА, Б. П. ГРОМОВИК

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ МАЛОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Метою роботи є фармакоеконічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії (АТТ) при гострому малому ішемічному інсульті (ІІ) за методом «витрати-ефективність».

Матеріали та методи. Результати отримані з використанням системного, аналітико-порівняльного, логічного і фармакоеконічного методів та даних про терапевтичну еквівалентність чи біоеквівалентність лікарських засобів (ЛЗ) з трьох джерел: «Orange Book» (США), протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ і «Rx index – Довідника еквівалентності лікарських засобів» (Україна), результатів систематичного огляду і метааналізу подвійної АТТ для запобігання раннього повторного ІІ, а також інформації про мінімальні закупівельні ціни на ЛЗ.

Результати. За даними «Orange Book» (США), протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ і «Rx index – Довідника еквівалентності лікарських засобів» (Україна) обчислено показник «витрати-ефективність» та інкрементальний показник ефективності витрат для тих антитромбоцитарних ЛЗ, для яких була наявна інформація про терапевтичну еквівалентність і біоеквівалентність, оскільки в іншому випадку екстраполювання результатів клінічної ефективності оригінальних ЛЗ на генерики було б не коректним.

Висновки. На підставі даних «Orange Book» (США), протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ і «Rx index – Довідника еквівалентності лікарських засобів» (Україна) систематизовано інформацію про еквівалентність зареєстрованих в Україні ЛЗ клопідогрелю та АСК. Шляхом фармакоеконічного аналізу встановлено, що станом на липень 2018 р. спостерігається клініко-еконічна перевага застосування у монотерапії гострого малого ІІ генеричного засобу (Ацекор кардіо, таб. кишковорозч. по 100 мг, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) у порівнянні з оригінальним ЛЗ (Аспірин кардіо®, таб. в/о, кишковорозч. по 100 мг, Байер АГ, Німеччина); необхідність додаткового залучення невеликих коштів притаманна для 10 з 11 комбінацій ефективнішої і витратнішої подвійної АТТ гострого малого ІІ (клопідогрель + АСК). Вона коливається у межах від 14,49 грн/од. ефективн. (Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 60, ПАТ «Фармак», Україна + АСК) до 29,91 грн/од. ефективн. (Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка + АСК); для комбінованого ЛЗ Коплавікс®, таб. в/о 75 мг/75 мг № 28 Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) при зіставленні з чотирма ЛЗ АСК найнижчий, але значимий у грошовому еквіваленті, інкрементальний показник (185,77 грн/од. ефективн.) характерний для Коплавіксу у порівнянні з Аспірином кардіо®, таб. в/о кишковорозч. 100 мг № 28, Байер АГ (Німеччина).

Ключові слова: фармакоеконіка; ішемічний інсульт; подвійна антитромбоцитарна терапія

О. Р. LEVYTSKA, B. P. HROMOVYK

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN ACUTE MINOR ISCHEMIC STROKE

Aim. To make a pharmacoeconomic assessment of dual antiplatelet therapy (DAPT) in acute minor ischemic stroke by cost-effectiveness analysis.

Materials and methods. The results were obtained using systemic, analytical and comparative, logical and pharmacoeconomic methods and data on therapeutic equivalence or bioequivalence of pharmaceuticals from three sources: the Orange Book (USA), protocols of the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency and the Rx index, the Directory of Equivalence of Pharmaceuticals (Ukraine), the results of systematic review and meta-analysis of DAPT to prevent early recurrent ischemic stroke as well as information on the minimum purchase prices of pharmaceuticals.

Results. According to data obtained from the Orange Book (USA), protocols of the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency and the Rx index, the Directory of Equivalence of Pharmaceuticals (Ukraine), a cost-effectiveness index and an incremental indicator of cost-effectiveness were calculated for those antiplatelet pharmaceuticals for which there was information available on therapeutic equivalence and bioequivalence, since otherwise the extrapolation

of the results of the clinical effectiveness of the original pharmaceuticals for generic drugs would not have been appropriate.

Conclusions. Based on data from the Orange Book (USA), protocols of the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency and the Rx index, the Directory of Equivalence of Pharmaceuticals (Ukraine), information on the equivalence of registered pharmaceuticals in Ukraine such as Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid (ASA) was systematized. Through pharmacoeconomic analysis it was established that as of July 2018: Clinical and economical advantage was observed for application of monotherapy in acute minor ischemic stroke with a use of a generic (Acecor Cardio, 100 mg, Intestine Soluble Tablets, Pharmaceutical company Mikrokhim Ltd., Ukraine) compared to the original pharmaceutical (Aspirin Cardio, 100 mg, Film-coated Intestine Soluble Tablets, Bayer AG, Germany); the need for additional involvement of small funds is inherent in 10 out of 11 combinations of more effective and more expensive DAPT of acute minor ischemic stroke (Clopidogrel + ASA). It ranges from 14.49 UAH per unit of effectiveness (Trombonet, 75 mg, Film-coated Tablets № 60, Farmak JSC, Ukraine + ASA) to 29.91 UAH per unit of effectiveness (Clopidogrel Zentiva, 75 mg, Film-coated Tablets № 30, Zentiva, Czech Republic + ASA); for CoPlavix, a combination pharmaceutical (Intestinal Soluble Tablets, 75 mg/75 mg, № 28, Sanofi Winthrop Industrie, France) compared with four ASA pharmaceuticals the incremental cost-effectiveness ratio is the lowest, although still significant (185.77 UAH per unit of effectiveness); this is typical in comparison to Aspirin Cardio (100 mg, Film-coated Intestinal Soluble Tablets № 28, Bayer AG, Germany).

Key words: pharmacoeconomics; ischemic stroke; dual antiplatelet therapy

О. Р. Левицкая, Б. П. Громовик

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ МАЛОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Целью работы является фармакоэкономическая оценка двойной антитромбоцитарной терапии (АТТ) при остром малом ишемическом инсульте (ИИ) по методу «затраты – эффективность».

Материалы и методы. Результаты получены с использованием системного, аналитико-сравнительного, логического и фармакоэкономического методов и данных о терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности лекарственных средств (ЛС) из трех источников: «Orange Book» (США), протоколов Комитета по ЛС для человека Европейского агентства лекарственных и «Rx index – Справочника эквивалентности лекарственных средств» (Украина), результатов систематического обзора и метаанализа двойной АТТ для предотвращения раннего повторного инсульта, а также информации о минимальных закупочных ценах на ЛС.

Результаты. По данным «Orange Book» (США), протоколов Комитета по ЛС для человека Европейского агентства лекарственных и «Rx index – Справочника эквивалентности лекарственных средств» (Украина) вычислен показатель «затраты-эффективность» и инкрементальный показатель эффективности затрат для тех антитромбоцитарных ЛС, для которых имелась информация о терапевтической эквивалентности и биоэквивалентности, поскольку в противном случае экстраполирование результатов клинической эффективности оригинальных ЛС на генерики было бы не корректным.

Выводы. На основании данных «Orange Book» (США), протоколов Комитета по ЛС для человека Европейского агентства лекарственных и «Rx index – Справочника эквивалентности лекарственных средств» (Украина) систематизирована информация об эквивалентности зарегистрированных в Украине лекарственных средств клопидогреля и АСК. Путем фармакоэкономического анализа установлено, что по состоянию на июль 2018 г. наблюдается клинико-экономическое преимущество применения в качестве монотерапии острого малого ИИ генерического средства (Ацекор кардио, таб. кишечнораств. по 100 мг, ООО НПФ «Микрохим», Украина) по сравнению с оригинальным ЛС (Аспирин кардио®, таб. п/о, кишечнораств. по 100 мг, Байер АГ, Германия); необходимость дополнительного привлечения небольших денежных средств характерна для 10 из 11 комбинаций эффективной и затратной двойной АТТ острого малого ИИ (клопидогрель + АСК). Она колеблется в пределах от 14,49 грн/ед. эффективн. (Тромбонет®, таб. п/о 75 мг № 60, ПАО «Фармак», Украина + АСК) до 29,91 грн/ед. эффективн. (Клопидогрель-Зентива, таб. п/о 75 мг № 30 Зентива, Чехия + АСК); для комбинированного ЛС Коплавикс®, таб. п/о 75 мг/75 мг № 28 Санофи Винтроп Индастрия (Франция) при сопоставлении с четырьмя ЛС АСК самый низкий, но значимый в денежном эквиваленте, инкрементальный показатель (185,77 грн/ед. эффективн.) характерен для Коплавикса в сравнении с Аспирином кардио®, таб. п/о кишечнораств. 100 мг № 28, Байер АГ (Германия).

Ключевые слова: фармакоэкономика; ишемический инсульт; двойная антитромбоцитарная терапия

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Антитромбоцитарні лікарські засоби (ЛЗ) відіграють важливу роль у лікуванні та вторинній профілактиці ішемічного інсульту (ІІ) [1-4], особливо окремої його клінічної форми під назвою «малий інсульт» (загальноприйнятий термін у різних країнах, але не включений до МКХ-10), тобто гострого ішемічного ураження мозку, при якому неврологічний дефіцит утримується понад одну добу, але повністю регресує упродовж 21 доби [5]. При цьому важливою є комбінація ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і клопідогрелю. Така подвійна антитромбоцитарна терапія (АТТ) настійливо рекомендується до утвердження у світовій клінічній практиці.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Останнім часом з накопиченням доказових даних спостерігається еволюція поглядів на роль подвійної АТТ при гострому ІІ від негативного [1-3] до позитивного відношення [4, 6-8].

Результати сучасних досліджень лягли в основу нових рекомендацій американських асоціацій серця та інсульту (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA (2018) для хворих з малим ІІ. У них йдеться зокрема про те, що у хворих, які мали малий ІІ, лікування впродовж 21 дня подвійною АТТ (клопідогрель + АСК), яка розпочалася впродовж 24 годин, може бути корисним для ранньої вторинної профілактики інсульту на період до 90 днів від появи симптомів [4].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Як відомо, вже проводилося дослідження економічної доступності антитромботичної терапії ІІ [9], фармакоекономічна оцінка клопідогрелю у порівнянні з АСК для вторинної профілактики ІІ та смертності у хворих з серцево-судинними захворюваннями [10], вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів [11], розгляд антитромбоцитарних ЛЗ з позицій соціальної фармації [12]. Проте публікації, які б стосувалися фармакоекономічної оцінки подвійної АТТ при гострому малому ІІ за останні п'ять років, відсутні в доступних джерелах літератури, що і зумовило актуальність наших досліджень.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета статті – фармакоекономічна оцінка подвійної АТТ при гострому малому ІІ за методом «витрати-ефективність».

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ринок антитромбоцитарних ЛЗ АСК та клопідогрелю представлений оригінальними та значною кількістю генеричних ЛЗ. Найвагоміша перевага генеричних ЛЗ – відносно низька вартість. Утім генеричні ЛЗ повинні мати доведену фармацевтичну, біологічну та терапевтичну еквівалентність оригінальному ЛЗ. ЛЗ вважають терапевтично еквівалентними, якщо вони зареєстровані як ефективні і безпечні; фармацевтично еквівалентні; біоеквівалентні; мають належне маркування; виготовлені за вимогами належної виробничої практики (GMP). ЛЗ, визнані терапевтичними еквівалентами, можуть повністю взаємно замінювати один одного, зважаючи на те, що замінений ЛЗ забезпечить аналогічний клінічний ефект та профіль безпеки [13]. Проте не завжди генеричні антитромбоцитарні ЛЗ є терапевтично еквівалентними оригінальним ЛЗ [14-16]. Відомості про терапевтичну еквівалентність чи біоеквівалентність ЛЗ можна знайти у різних джерелах: «Orange Book» (США) [13], протоколах Комітету з ЛЗ для людини (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Європейського агентства ЛЗ (European Medicines Agency) [17], а також у «Rx index – Довіднику еквівалентності лікарських засобів» (Україна) [18].

В «Orange Book» наведені ЛЗ, що були зареєстровані Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) з оцінкою терапевтичної еквівалентності [13]. При цьому використана система буквених кодів, які описують терапевтичну еквівалентність. Якщо перша буква коду ЛЗ є А, то препарат вважається терапевтично еквівалентним іншому фармацевтично еквівалентному ЛЗ, якщо В – то цей ЛЗ терапевтично нееквівалентний іншим фармацевтично еквівалентним ЛЗ.

У протоколах Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ зроблено висновок стосовно біоеквівалентності ЛЗ та наведені рекомендації щодо його застосування у Європі [17].

У «Rx index – Довіднику еквівалентності лікарських засобів» (Україна) код А присвоюється ЛЗ, зареєстрованим за повним досьє, у тому числі оригінальним ЛЗ; Б – ЛЗ, що терапевтично еквівалентні іншим фармацевтично еквівалентним ЛЗ, а їх еквівалентність була доведена шляхом проведення дослідження *in vivo* – біоеквівалентності; Б1 – ЛЗ, що терапевтично еквівалентні іншим фармацевтично еквівалентним ЛЗ, а їх еквівалентність не підлягає доведенню або була доведена шляхом проведення дослідження *in vitro* – тест на розчинення; В – ЛЗ, терапевтична еквівалентність яких не вивчалася; Г – генеричні ЛЗ, які отримали дозвіл на маркетинг на підставі порівняльних клінічних досліджень [18].

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЛЗ КЛОПІДОГРЕЛЮ ТА АСК

ЛЗ клопідогрелю та АСК, які зареєстровані в Україні	«Orange Book», США	Протокол Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ	Rx index – Довідник еквівалентності ЛЗ (Україна)
Клопідогрель			
<i>Агрель</i> 75 мг, таб. в/о 75 мг № 28, Асіно Фарма АГ, Швейцарія		+	
<i>Атерокард</i> , таб. в/о, по 75 мг, ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна			
<i>Атрогрел</i> , таб. в/о 75 мг № 30, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна			
<i>Клодія</i> , таб. в/о 75 мг, Алвоген ІПКО, Люксембург			
<i>Клопідогрел-Тева</i> , таб. в/о 75 мг, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль	АВ	+	
<i>Клопідогрель</i> , таб. в/о 75 мг, ТОВ «Дослідний завод «ДНЦЛЗ», Україна			
<i>Клопідогрель</i> , таб. в/о 75 мг, ТОВ «Дослідний завод «ДНЦЛЗ», Україна			
<i>Клопідогрель-Зентіва</i> , таб. в/о 75 мг, Зентіва, Чеська Республіка		+	
<i>Лопірел</i> , таб. в/о 75 мг, Актавіс Груп, Ісландія			Б
<i>Медогрель</i> , таб. в/о, по 75 мг № 30, Медокемі ЛТД, Кіпр			
<i>Нугрел</i> , таб. в/о 75 мг, Мікро Лабс Лімітед, Індія			
<i>Плавікс</i> ®, таб. в/о 75 мг, Санофі Вінтроп Індастрія, Франція	АВ	+	А
<i>Плазеп</i> , таб., в/о, по 75 мг № 30, МСН Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія			
<i>Платогріл</i> ®, таб. в/о 75 мг, ТОВ «Кусум Фарм», Україна			
<i>Тромбонет</i> ®, таб. в/о, по 75 мг, ПАТ «Фармак», Україна			Г
<i>Фламогрель</i> 75, таб. в/о 75 мг, Ананта Медікер, Велика Британія			Б
АСК			
<i>Акард</i> , таб. кишковорозч. 75 мг, 150 мг, «Польфарма» С.А., Польща			
<i>Аспірин кардіо</i> ®, таб. в/о кишковорозч. 100 мг, Байер АГ, Німеччина		+	А
<i>Ацекор кардіо</i> , таб. кишковорозч. 100 мг, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна			Б1
<i>Кардіомагніл</i> , таб. в/о 75 мг, 150 мг, Такеда ГмбХ, Австрія			
<i>Кардісейв</i> ®, таб. в/о 75 мг № 50, ПАТ «Фармак», Україна			
<i>Лоспірин</i> ®, таб. в/о кишковорозч. 75 мг, ТОВ «Кусум Фарм», Україна			
<i>Тромбо АСС 75 мг</i> , таб. в/о кишковорозч. 75 мг, Валеант Фармасьютикалз, Україна			
Комбінований ЛЗ (клопідогрель + АСК)			
<i>Коплавікс</i> ®, таб. в/о 75 мг/75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастрія, Франція		+	

З урахуванням сказаного вище ми систематизували інформацію про еквівалентність ЛЗ клопідогрелю та АСК, які на момент дослідження (липень 2018 р.) були зареєстровані в Україні. При цьому виявлено, що 7 з 16 ЛЗ клопідогрелю, 2 з 7 ЛЗ АСК та комбінований ЛЗ Коплавікс® наявні в одному з аналізованих переліків. Утім лише оригінальний ЛЗ Плавікс® присутній в усіх переліках.

З урахуванням даних табл. 1 ми розрахували показник «витрати-ефективність» (cost / effectiveness ratio, CER) та інкрементальний показник ефективності витрат (incremental cost / effectiveness ratio, ICER, коефіцієнт приросту ефективності витрат) [19] для тих антитромбоцитарних ЛЗ, для яких була наявна інформація про терапевтичну еквівалентність і біоеквівалент-

ність, оскільки в іншому випадку екстраполювати результати клінічної ефективності оригінальних ЛЗ на генерики не вельми коректно. Джерелом інформації про ефективність подвійної АТТ при гострому малому ІІ стали результати систематичного огляду та метааналізу Zhou X. та ін. [8], згідно з даними яких ефективність подвійної АТТ для запобігання ранньому повторному (упродовж 3 місяців) інсульту становила 91,6 %, а монотерапії АСК – 89 %.

Інформацію про мінімальні закупівельні ціни ЛЗ станом на липень 2018 р. отримали за допомогою програмного комплексу «Аптека» [20].

Вартість 21-денного курсу розраховували, виходячи з умов, що для АСК навантажувальна доза становила 300 мг (на 1-й день), підтримувальна – 100 мг на добу (решту днів). АСК + кло-

МАТРИЧНА ПРОЕКЦІЯ ЗНАЧЕНЬ ПОКАЗНИКА «ВИТРАТИ-ЕФЕКТИВНІСТЬ» ДЛЯ ПОДВІЙНОЇ АТТ

ЛЗ клопідогрелю	Вартість одиниці дозы, грн	ЛЗ АСК			
		Аспірин кардіо®, таб. в/о, кишковорозч. по 100 мг (Байер АГ, Німеччина)		Ацекор кардіо, таб. кишковорозч. по 100 мг (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна)	
		№ 28	№ 56	№ 50	№ 100
		Вартість одиниці дози, грн / CER, грн/од. ефективн.			
		1,79 / 0,46	1,51 / 0,39	0,97 / 0,25	0,41 / 0,11
Значення CER для подвійної АТТ, грн/од. ефективн.					
Плавікс®, таб. в/о 75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастрія (Франція)	20,86	5,91	5,84	5,71	5,57
Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка	3,24	1,30	1,23	1,09	0,95
Агрель 75 мг, таб. в/о 75 мг № 28, Асіно Фарма АГ, Швейцарія	3,19	1,29	1,21	1,08	0,94
Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 90, Зентіва, Чеська Республіка	2,86	1,20	1,13	0,99	0,85
Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 30, ПАТ «Фармак», Україна	2,52	1,10	1,04	0,90	0,76
Клопідогрел-Тева, таб. в/о 75 мг № 30, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль	2,36	1,07	0,99	0,86	0,72
Лопірел, таб. в/о 75 мг № 30, Актавіс Груп, Ісландія	2,29	1,05	0,98	0,84	0,70
Лопірел, таб. в/о, по 75 мг № 90, Актавіс Груп, Ісландія	2,20	1,03	0,96	0,82	0,68
Клопідогрел-Тева, таб. в/о 75 мг № 90, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль	2,17	1,02	0,95	0,81	0,67
Фламогрель 75, таб. в/о 75 мг № 100, Ананта Медікер, Велика Британія	1,64	0,88	0,81	0,67	0,53
Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 60, ПАТ «Фармак», Україна	1,57	0,86	0,79	0,65	0,51

підогрель: навантажувальна доза обох ЛЗ становила по 300 мг, підтримувальна для АСК – 100 мг, для клопідогрелю – 75 мг. Для комбінованого ЛЗ Коплавікс (клопідогрель + АСК) навантажувальна доза становила 300 мг/300 мг, а підтримувальна – 75 мг/75 мг.

Розраховані значення показника «витрати-ефективність» для подвійної АТТ ЛЗ клопідогрелю та АСК, а також монотерапії ЛЗ АСК представлено в табл. 2.

Для комбінованого ЛЗ Коплавікс®, таб. в/о 75 мг/75 мг № 28 Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) фармакоеконімічні характеристики наступні: вартість одиниці дози – 21,84 грн, показник CER – 5,72 грн/од. ефективн.

Як видно з даних табл. 2, монотерапія АСК характеризується нижчими у порівнянні з подвійною АТТ значеннями показника CER, що закономірно, позаяк вартість її одиниці дози низька, хоча клінічна ефективність є на 2,6 % меншою. При цьому спостерігається клініко-еконімічна перевага застосування у монотерапії

генеричного засобу (Ацекор кардіо, таб. кишковорозч. по 100 мг, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) у порівнянні з оригінальним ЛЗ (Аспірин кардіо®, таб. в/о, кишковорозч. по 100 мг, Байер АГ, Німеччина).

Найнижче значення показника CER для подвійної АТТ притаманне генеричному ЛЗ Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 60, ПАТ «Фармак», Україна, найвище – для оригінальних ЛЗ Плавікс та Коплавікс.

Далі нами для оцінки ефективнішого і витратнішого методу лікування (подвійної АТТ) обчислено інкрементальний показник ефективності витрат – коефіцієнт приросту ефективності витрат, тобто додаткову суму, яку необхідно витратити для одержання додаткової одиниці ефективності [19]. Результати представлені в табл. 3.

Аналіз коефіцієнта ICER дає змогу стверджувати, що для досягнення додаткової одиниці ефективності подвійної АТТ у порівнянні з монотерапією АСК необхідність додаткового залу-

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ВАРТОСТІ ДОДАТКОВОЇ ОДИНИЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ
ПОДВІЙНОЇ АТТ У ПОРІВНЯННІ З МОНОТЕРАПІЄЮ АСК

Варіанти подвійної АТТ	Значення ICER, грн/од. ефект.
Плавікс®, таб. в/о 75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) + АСК	192,55
Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка + АСК	29,91
Агрель 75 мг, таб. в/о, по 75 мг № 28, Асіно Фарма АГ, Швейцарія + АСК	29,45
Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 90, Зентіва, Чеська Республіка + АСК	26,40
Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 30, ПАТ «Фармак», Україна + АСК	23,26
Клопідогрель-Тева, таб. в/о 75 мг № 30, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль + АСК	21,78
Лопірел, таб. в/о 75 мг № 30, Актавіс Груп, Ісландія + АСК	21,14
Лопірел, таб. в/о 75 мг № 90, Актавіс Груп, Ісландія + АСК	20,31
Клопідогрель-Тева, таб. в/о 75 мг № 90, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль + АСК	20,03
Фламогрель 75, таб. в/о 75 мг № 100, Ананта Медікер, Велика Британія + АСК	15,14
Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 60, ПАТ «Фармак», Україна + АСК	14,49

чення невеликих коштів притаманна для 10 комбінацій. Він коливається у межах від 14,49 грн/од. ефективн. (Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 60, ПАТ «Фармак», Україна + АСК) до 29,91 грн/од. ефективн. (Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка + АСК).

У випадку застосування схеми Плавікс®, таб. в/о 75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) + АСК необхідно додатково залучити значно більше коштів (192,55 грн/од. ефективн.).

Схожі суми необхідно залучати при застосуванні ЛЗ Коплавікс®, таб. в/о 75 мг/75 мг № 28 Санофі Вінтроп Індастрія (Франція). Інкрементальний показник комбінованого ЛЗ має такі значення: 185,77 грн/од. ефективн. (у порівнянні з Аспірином кардіо®, таб. в/о кишковорозч. 100 мг № 28, Байер АГ, Німеччина); 188,24 грн/од. ефективн. (у порівнянні з Аспірином кардіо®, таб. в/о кишковорозч. 100 мг № 56, Байер АГ, Німеччина); 193,02 грн/од. ефективн. (у порівнянні з Ацекором кардіо, таб. кишковорозч. 100 мг № 50, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) і 197,97 грн/од. ефективн. (у порівнянні з Ацекором кардіо, таб. кишковорозч. 100 мг № 100, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. На підставі даних «Orange Book» (США), протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ і «Rx index – Довідника еквівалентності лікарських засобів»

(Україна) систематизовано інформацію про еквівалентність зареєстрованих в Україні ЛЗ клопідогрелю та АСК.

2. За допомогою фармакоекономічного аналізу встановлено, що станом на липень 2018 р.:
 - спостерігається клініко-економічна перевага застосування у монотерапії гострого малого ІІ генеричного засобу (Ацекор кардіо, таб. кишковорозч. по 100 мг, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) у порівнянні з оригінальним ЛЗ (Аспірин кардіо®, таб. в/о, кишковорозч. по 100 мг, Байер АГ, Німеччина);
 - існує необхідність додаткового залучення невеликих коштів, що притаманна для 10 з 11 комбінацій ефективнішої і витратнішої подвійної АТТ гострого малого ІІ (клопідогрель + АСК). Вона коливається у межах від 14,49 грн/од. ефективн. (Тромбонет®, таб. в/о 75 мг № 60, ПАТ «Фармак», Україна + АСК) до 29,91 грн/од. ефективн. (Клопідогрель-Зентіва, таб. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка + АСК);
 - для комбінованого ЛЗ Коплавікс®, таб. в/о 75 мг/75 мг № 28 Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) при зіставленні з чотирма ЛЗ АСК найнижчий, але значимий у грошовому еквіваленті, інкрементальний показник (185,77 грн/од. ефективн.) характерний при порівнянні з Аспірином кардіо®, таб. в/о кишковорозч. 100 мг № 28, Байер АГ (Німеччина).

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke. European Stroke Organisation (ESO) [Electronic resources]. – 2008. – Available at : <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>
2. Рекомендації щодо ведення хворих з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

- допомоги при ішемічному інсульті» [Електронний ресурс]. – 2012. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html
3. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів, розроблених на засадах доказової медицини» (інсульт) [Електронний ресурс]. – 2012. – Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120127_p.html
 4. *AHA/ASA Guideline*. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [Electronic resources]. – Available at : <https://stroke.ahajournals.org/content/early/2018/01/23/STR.0000000000000158>
 5. Віничук, С. М. Гострий ішемічний інсульт / С. М. Віничук, М. М. Прокопів. – К. : Наукова думка, 2006. – 286 с.
 6. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / С. М. Geeganage, Н. С. Diener, А. Algra et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 1058–1066. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.637686>
 7. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials / S. Palacio, R. G. Hart, L. A. Pearce, O. R. Benavente // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43 (8). – P. 2157 – 2162. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.656173>
 8. A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials of combination of clopidogrel and aspirin in transient ischemic attack or minor stroke / X. Zhou, J. Tian, M. Zh. Zhu, C. K. He // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 324–332. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4459>
 9. Адонкіна, В. Ю. Оцінка економічної доступності антитромботичної терапії ішемічного інсульту / В. Ю. Адонкіна, О. Я. Міщенко // *Клінічна фармація*. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 8–11.
 10. Міщенко, О. Я. Клопидогрель у порівнянні з аспірином для вторинної профілактики ішемічного інсульту і смертності у хворих з серцево-судинними захворюваннями: фармакоеконімічний аспект / О. Я. Міщенко, В. Ю. Адонкіна, Ю. К. Терентьева // *Клінічна фармація*. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 39–44. <https://doi.org/10.24959/cphj.14.1290>
 11. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів / Є. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, І. О. Пухальська // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2017. – Т. 10, № 2 (24). – С. 207–213. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103779>
 12. Левицька, О. Р. Антиагреганти при ішемічному інсульті з погляду соціальної фармації / О. Р. Левицька, Б. П. Громолик // *Фармацевтичний часопис*. – 2018. – № 3. – С. 85–93. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9324>
 13. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Electronic resources]. – Available at : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>
 14. Сиволап, В. В. Оригінали і генерики – конфлікт інтересів? Клиническая эффективность оригинального клопидогреля (Плавикса) и его генериков / В. В. Сиволап, Л. В. Франкявичене // *Запорожский мед. журн.* – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 65–67.
 15. Явелов, И. С. Препараты клопидогреля: где проходит граница известного и неизученного? / И. С. Явелов // *Клиническая фармакол. и терапия*. – 2012. – № 21 (1). – С. 48–53.
 16. Сравнительное исследование качества образцов оригинального и воспроизведенных препаратов таблеток клопидогреля / А. Гризодуб, Д. Леонтьев, М. Дмитриева, О. Баула // *Вісник фармакол. та фармації*. – 2006. – № 2. – С. 18–24.
 17. European Medicines Agency [Electronic resources]. – Available at : <http://www.ema.europa.eu/en/search/search>
 18. Rx index – Довідник еквівалентності лікарських засобів / за ред. проф. І. А. Зупанця та акад. НАН України проф. В. П. Черних. – К.: Фармацевт Практик, 2016. – 848 с.
 19. Фармакоеконіміка : навч. посібник для студентів вузів / за ред. Л. В. Яковлевої. – Вінниця : Нова Книга, 2009. – 208 с.
 20. Программный комплекс «Аптека» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmbase.com.ua/ru/optovye-predlozheniya/>

REFERENCES

1. *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke*. European Stroke Organisation (ESO). (2008). Available at: <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>
2. *Nakaz MOZ Ukrainy № 602 vid 03.08.2012. (2012)*. «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry ishemichnomu insulti». Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html

3. *Nakaz MOZ Ukrainy № 602 vid 03.08.2012 r.* (2012).»Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv, rozroblenykh na zasadakh dokazovoi medytsyny» (insult). Available at: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120127_p.html
4. *AHA/ASA Guideline.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association (2018). Available at: <https://stroke.ahajournals.org/content/early/2018/01/23/STR.000000000000158>
5. Vinichuk, S. M., Prokopiv, M. M. (2006). *Hostryy ishemichnyy insult*. Kyiv, Naukova dumka. 286.
6. Geeganage, C. M., Diener, H.-C., Algra, A., Chen, C., Topol, E. J., ... Dengler, R. (2012). Dual or Mono Antiplatelet Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 43(4), 1058–1066. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.637686>
7. Palacio, S., Hart, R. G., Pearce, L. A., & Benavente, O. R. (2012). *Effect of Addition of Clopidogrel to Aspirin on Mortality.* *Stroke*, 43(8), 2157–2162. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.656173>
8. Zhou, X., Tian, J., Zhu, M. Z., & He, C. K. (2017). A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials of combination of clopidogrel and aspirin in transient ischemic attack or minor stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(1), 324–332. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4459>
9. Adonkina, V. Yu., Mishchenko, O. Ya. (2013). *Klinična farmaciâ*, 17(1), 8–11.
10. Mishchenko, O. Ya., Adonkina, V. Yu., Terentyeva, Yu. K. (2014). *Klinična farmaciâ*, 18(1), 39–44. <https://doi.org/10.24959/cphj.14.1290>
11. Redkina, Ye. A., Tkachenko, N. A., Gladyshev, V. V., Pukhalskaya, I. A. (2017). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*, 10 (2), 207–213. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103779>
12. Levytska, O. R., Hromovyk, B. P. (2018). *Pharmaceutical Review* 3, 85–93. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9324>
13. *Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations.* (2018). Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>
14. Syvolap, V. V., Franskyavichene, L. V. (2011). *Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal*, 13 (6), 65–67.
15. Yavelov, I. S. (2012). *Klinicheskaja farmakologija i terapija*, 21(1), 48–53.
16. Grizodub, A., Leontyev, D., Dmitrieva, M., Baula O. (2006). *Visnyk farmakolohiyi ta farmatsiyi*, 2, 18–24.
17. *European Medicines Agency.* (2018). Available at: <http://www.ema.europa.eu/en/search/search>
18. Zupants, I. A., Chernykh, V. P. (Eds). (2016). *Rx index – Dovidnyk ekvivalentnosti likarskykh zasobiv.* Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 848.
19. Yakovlieva, L. V. (Ed). (2009). *Farmakoeconomika: posibnyk dlia studentiv vuziv.* Vinnytsia: Nova Knyha, 208.
20. *Programmnyj kompleks «Apteka».* (n.d.). Available at: <https://pharmbase.com.ua/ru/optovye-predlozheniya>

Адреса для листування:

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: hromovyk@gmail.com.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Левицька О. Р. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>)

Громовик Б. П. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

Надійшла до редакції 11.12.2018 р.