

Wyniki leczenia układu sercowo-naczyniowego po zmianie zasad refundacji leczenia kłopidogrelem

Cynthia A. Jackevicius, PharmD, MSc, Jack V. Tu, MD, PhD, Virginie Demers, MD, Magda Melo, BSc Phm, MSc, Jafna Cox, MD, Stephane Rinfret, MD, MSc, Dimitri Kalavrouziotis, MD, MSc, Helen Johansen, PhD, Hassan Behloul, PhD, Alice Newman, MSc, Louise Pilote, MD, MPH, PhD

Adres:

Western University of Health Sciences, Pomona, Kalifornia, Stany Zjednoczone (C.A.J.); University of Toronto, Toronto, Kanada (C.A.J., J.V.T.); University Health Network, Toronto, Kanada (C.A.J.); Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Kanada (C.A.J., J.V.T., M.M., A.N.); McGill University Health Centre, Montreal, Kanada (V.D., H.B., L.P.); University of Montreal, Montreal, Kanada (S.R.); Dalhousie University, Halifax, Nowa Szkocja, Kanada (J.C., D.K.); Statistics Canada, Ottawa, Kanada (H.J.).

Prośby o przedruki:

Dr. Jackevicius, Western University of Health Sciences, College of Pharmacy, 309 E. Second St., Pomona, CA 91766, Stany Zjednoczone
e-mail: cjackevicius@westernu.edu

N Engl J Med 2008; 359: 1802-1810

Wprowadzenie

Zasady refundacji leków mogą niekorzystnie wpływać na wyniki leczenia u pacjentów, jeżeli utrudniają odpowiednio szybki dostęp do skutecznych leków stosowanych w leczeniu ostrych stanów klinicznych. Podawanie kłopidogrelu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w celu zapobiegania zakrzepicy jest zalecanym standardem postępowania u osób, którym wszczepia się stenty do tętnic wieńcowych. Autorzy zbadali populacyjny wpływ zmiany zasad refundacji leków wprowadzonej przez rząd prowincji kanadyjskiej, polegającej na odstąpieniu od zasady wcześniejszej autoryzacji i wprowadzeniu mniej restrykcyjnej zasady ograniczonej dopuszczalności stosowania tego leku, zwiększającej dostępność kłopidogrelu dla pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) z wszczepieniem stentu w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego.

Metody

Przeprowadzono populacyjną retrospektywną analizę szeregu czasowego w okresie od 1 kwietnia 2000 roku do 31 marca 2005 roku, obejmującą wszystkich pacjentów w wieku co najmniej 65 lat ze świeżym zawałem mięśnia sercowego, u których przeprowadzono PCI z wszczepieniem stentu w prowincji Ontario w Kanadzie. Głównym ocenianym parametrem była łączna częstość zgonów, ponownych świeżych zawałów mięśnia sercowego, PCI oraz pomostowania tętnic wieńcowych w ciągu roku, skorygowana względem płci i wieku. Drugorzędowym punktem końcowym były poważne krwawienia.

Wyniki

Częstość stosowania kłopidogrelu w ciągu 30 dni po wypisaniu ze szpitala po zawale mięśnia sercowego zwiększyła się z 35% w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 88% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku. Mediana czasu upływającego do pierwszej realizacji recepty na kłopidogrel zmniejszyła się z 9 dni w pierwszym okresie do 0 dni w drugim okresie. Częstość występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego w ciągu roku zmniejszyła się istotnie z 15% w grupie leczonej w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 11% w grupie leczonej w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku ($p=0,02$). Częstość występowania krwawień w obu grupach nie różniła się.

Podsumowanie

Odstąpienie od programu wcześniejszej autoryzacji leczenia spowodowało zwiększenie odpowiednio wczesnego dostępu do kłopidogrelu po stentowaniu tętnic wieńcowych i poprawiło sercowo-naczyniowe wyniki leczenia.

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST implantacja stentów do tętnic wieńcowych może być częścią niezwłocznej rewaskularyzacji polegającej na wykonaniu pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), natomiast chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST mogą być poddawani PCI z implantacją stentu w ramach strategii wczesnego leczenia inwazyjnego [1,2]. U pacjentów, którym wszczepia się niepowlekanne stenty metalowe lub stenty uwalniające lek, zaleca się stosowanie kłopidogrelu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, ponieważ wykazano, że takie podwójne leczenie przeciwplatekcyjne zmniejsza częstość występowania zakrzepicy w stencie, a u pacjentów poddawanych PCI z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST zmniejsza częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu [1,3].

Z wytycznych wynika, że wszyscy pacjenci powinni otrzymywać kłopidogrel przed PCI, a następnie dalej przyjmować ten lek bezpośrednio po zabiegu i przez co najmniej miesiąc w przypadku niepowlekanych stentów metalowych, przez 3 miesiące w przypadku wszczepienia stentu uwalniającego sirolimus oraz przez 6 miesięcy w przypadku stentu uwalniającego paklitaksel. Ostatnio zaleca się, aby pacjenci przyjmowali kłopidogrel przez co najmniej rok po wszczepieniu stentu uwalniającego lek ze względu na obawy o wystąpienie późnej zakrzepicy w stencie [1,4].

Podobnie jak klinicyści mogą z opóźnieniem reagować na nowe dowody z badań naukowych, również polityka przepisywania leków może pozostawać w tyle za szybko zmieniającymi się danymi klinicznymi. Ponadto decydenci w zakresie tej polityki muszą uwzględniać zarówno dowody, jak i koszty [5]. Ponieważ wydatki na leki są jednymi z najszybciej zwiększających się kosztów systemu opieki zdrowotnej, uzasadniona jest obawa, że wielkość tych wydatków wkrótce przekroczy możliwości finansowe rządów i innych płatników [6]. Autorzy stwierdzili, że w latach 1996-2001 wydatki na leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy w Kanadzie zwiększyły się prawie dwukrotnie [7]. W związku z tym płatnicy wprowadzają ograniczenia refundacji wielu środków, które są drogie lub przynoszą korzyści tylko w określonych populacjach, aby ograniczyć ich nieuzasadnione i nadmierne stosowanie i w ten sposób potencjalnie ograniczyć koszty leczenia w ramach programów ubezpieczeń. Jednym z takich leków jest kłopidogrel, leczenie którym kosztuje około 4 USD dziennie. Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i Kanadzie popularną metodą ograniczania kosztów stała się polityka wczesniejszej autoryzacji, która ogranicza stosowanie leków poprzez wymóg wczesniejszej aprobaty leczenia przez ubezpieczyciela [8].

Próbując zapobiec niewłaściwemu wykorzystywaniu kłopidogrelu w największej kanadyjskiej prowincji Ontario, płatnik rządowy ograniczył refundację kosztów stosowania tego leku poprzez wprowadzenie w 1998 roku zasady wczesniejszej autoryzacji. Mimo iż ta polityka refundacji mogła być skuteczna, kiedy kłopidogrel stosowa-

wano w stanach innych niż pilne, takich jak wtórna prewencja chorób naczyń, to od czasu rozpoczęcia stosowania tego leku w stanach nagłych, takich jak PCI z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego, zasada ta mogła stać się przeszkodą utrudniającą odpowiednio szybki dostęp do kłopidogrelu. We wrześniu 2003 roku płatnik zmienił zasady refundacji leczenia kłopidogrelem, wprowadzając zasadę ograniczonej dopuszczalności stosowania tego leku z określonych wskazań.

Nie ma jednoznacznych dowodów, że niektóre sposoby ograniczania dostępu do leków, takie jak dopłaty do ceny leku przez ubezpieczonych wynikające z różnicy między ceną leku oryginalnego a ceną preparatu genericznego (reference-based pricing), wpływają niekorzystnie na wyniki leczenia, natomiast inne strategie, takie jak ograniczanie liczby leków u pacjentów objętych programem Medicaid, wiążą się ze zwiększoną częstością hospitalizacji [9-12]. Wpływ programów wczesniejszej autoryzacji na kliniczne wyniki w leczeniu w skali całej populacji był przedmiotem jedynie ograniczonej oceny, zwłaszcza w odniesieniu do leków sercowo-naczyniowych. W tym badaniu oceniono populacyjny wpływ na sercowo-naczyniowe wyniki leczenia, jaki miało odstępnie od zasady wczesniejszej autoryzacji i wprowadzenie zasady ograniczonej dopuszczalności stosowania kłopidogrelu.

Metody

PROTOKÓŁ I ŹRÓDŁA DANYCH

Autorzy badania przeprowadzili populacyjną retrospektywną analizę szeregu czasowego, wykorzystując powiązane bazy danych systemu opieki zdrowotnej w prowincji Ontario w Kanadzie. Od 1 kwietnia 2000 roku do 31 marca 2005 roku prowincję Ontario zamieszkiwało około 12,3 miliona osób, w tym około 1,5 miliona w wieku co najmniej 65 lat. Ta populacja w podeszłym wieku ma powszechny dostęp do leczenia szpitalnego w stanach nagłych, usług lekarskich oraz leków przepisywanych na receptę, które znajdują się w oficjalnym spisie leków objętych refundacją w prowincji Ontario (program Ontario Drug Benefit, ODB). Autorzy przeanalizowali skomputeryzowane rejestry programu ODB dotyczące recept, które zostały zrealizowane w trybie ambulatoryjnym przez wszystkie osoby w podeszłym wieku mieszkające w prowincji Ontario. Mieszkańcy mogą realizować recepty w każdej aptece w Ontario, dopłacając co najmniej 2 dolary kanadyjskie do każdej recepty do łącznej sumy 100 dolarów rocznie, a potem 6,11 dolara w przypadku starszych osób o większych dochodach. Dokumentacja dotycząca hospitalizacji, uzyskana z bazy danych wypisów szpitalnych Canadian Institute for Health Information (CIHI), obejmowała informacje na temat charakterystyki demograficznej pacjentów, chorób współistniejących, zabiegów wykonanych w szpitalu oraz umieralności. Informacje na temat statusu życiowego autorzy uzyskali z bazy danych Ontario Registered Persons Database. Baza danych rejestru Cardiac Care Network (CCN) w Ontario, zawierająca informacje na temat osób oczekujących na inwazyjny

zabieg kardiologiczny, umożliwiła ustalenie, którym pacjentom wszczepiono stenty do tętnic wieńcowych podczas PCI [13]. Informacje z tych baz danych zostały połączone za pomocą zakodowanych identyfikatorów poszczególnych chorych.

Badanie zostało zaaprobowane przez komisję etyczną Sunnybrook Health Sciences Centre w Toronto. Badanie zostało zaprojektowane i opisane przez autorów niniejszego doniesienia.

IDENTYFIKACJA CHORYCH

Zidentyfikowano wszystkich chorych hospitalizowanych z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego, a następnie wypisanych ze szpitala w okresie od 1 kwietnia 2000 roku do 31 marca 2005 roku, posługując się kodem 410/I21 według klasyfikacji ICD-9 i ICD-10 jako głównym rozpoznaniem, a także stosując kryteria wyłączenia, które zostały opisane uprzednio [14]. Następnie autorzy ustalili, u których spośród tych osób wykonano przeszskórną śródnaczyniową angioplastykę wieńcową (na podstawie kodów 4802, 4803, 4809, 1IJ50 i 1IJ57 w klasyfikacji Canadian Classification of Procedures [CCP]/Canadian Classification of Interventions [CCI]) i przeprowadzono stentowanie tętnic wieńcowych (na podstawie kodów stentowania w bazie danych CCN lub kodów 1IJ50GQO i 1IJ57GQO klasyfikacji CCI w bazie danych CIHI). Uwzględniono odpowiedniki kodów klasyfikacji ICD-9 zastosowane w klasyfikacji ICD-10, a klasyfikacja CCP została zastąpiona przez klasyfikację CCI z kwietnia 2002 roku, przed zmianą zasad refundacji klopidogrelu.

OCENIANA INTERWENCJA

Ocenianą interwencją była zmiana zasad refundacji leczenia klopidogrelem, która nastąpiła we wrześniu 2003 roku. Płatnik rządowy ograniczał refundację tego leczenia w ramach programu ODB, stosując zasadę wcześniejszej autoryzacji (obowiązującą od momentu, kiedy klopidogrel po raz pierwszy wprowadzono na rynek kanadyjski w październiku 1998 roku), zgodnie z którą lekarze musieli wystosowywać listy uzasadniające potrzebę zastosowanie tego leku u poszczególnych pacjentów. Z doniesień z programu ODB wynikało, że w okresie od kwietnia 2002 roku do marca 2003 roku około 90% próśb o refundację klopidogrelu uzyskiwało akceptację po analizie danych klinicznych w ramach wcześniejszej autoryzacji. Aby zwiększyć wydajność systemu, we wrześniu 2003 roku płatnik zmienił zasady refundacji, odstępując od wymogu wcześniejszej autoryzacji i wprowadzając zasadę ograniczonej dopuszczalności stosowania leku. Zgodnie z nowymi zasadami zezwolono na stosowanie klopidogrelu z zaaprobowanych wskazań zgodnie z ogólnie ustalonymi kodami rozpoznania u pacjentów, którym przepisuje się ten lek, w tym u tych z ostrymi zespołami wieńcowymi i poddawanych PCI, co ułatwiło odpowiednio szybki dostęp do klopidogrelu w tych sytuacjach klinicznych.

WYNIKI LECZENIA

Pięcioletni okres badania podzielono na okresy miesięczne, uzyskując w ten sposób 60 kolejnych punktów czasowych,

dla których zbierano dane. Dla każdego miesięcznego okresu ustalono częstość stosowania klopidogrelu w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego poddanych stentowaniu. Datę zastosowania klopidogrelu zdefiniowano jako datę realizacji pierwszej recepty po wypisaniu ze szpitala po zawałe mięśnia sercowego. Głównym ocenianym parametrem była łączna częstość ponownych hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego, zgonów, ponownych PCI oraz pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) w ciągu roku od wypisania, oceniana na podstawie stosowania odpowiednich kodów w klasyfikacjach ICD-9 i ICD-10 oraz kodów klasyfikacji CCP/CCI. Dwoma drugorzędowymi punktami końcowymi były zgony z dowolnej przyczyny oraz poważne krwawienia (zdefiniowane jako krwawienie wymagające hospitalizacji) w ciągu roku.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W celu określenia charakterystyki pacjentów w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji oraz w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku posłużono się statystyką opisową. Aby zbadać zmiany częstości realizacji recept na klopidogrel w ciągu 30 dni po wypisaniu ze szpitala po zawałe mięśnia sercowego, a także zmiany rocznej częstości występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego skorygowanej względem wieku i płci, zastosowano dwie metody. Najpierw porównywano dane z okresu wcześniejszej autoryzacji leczenia oraz okresu ograniczonej dopuszczalności stosowania leku za pomocą tradycyjnego testu χ^2 . Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia tej metody w przypadku danych zależnych od czasu, przeprowadzono również analizę przerywanego szeregu czasowego, posługując się interwencyjnymi scałkowanymi modelami autoregresji i średniej ruchomej (ARIMA) z funkcją skokową [15-17].

Analiza szeregu czasowego obejmowała kilka technik modelowania autokorelacji danych tworzących sekwencję czasową i jest odpowiednim narzędziem pozwalającym uwzględnić trendy sekularne oraz ocenić interwencję [15-17]. Zbadano przesunięcie częstości występowania złożonego punktu końcowego we wrześniu 2003 roku, uwzględniając w modelu szeregu czasowego zmienną wskaźnikową, która miała wartość 0 przed wrześniem 2003 roku oraz później. Oceniono funkcje autokorelacji, autokorelacji cząstkowej oraz autokorelacji odwrotnej pod kątem zasadności w modelu oraz sezonowości. Stacjonarność (czyli założenie, że wszystkie właściwości statystyczne są stałe w czasie) oceniono za pomocą funkcji autokorelacji oraz rozszerzonego testu Dickeya-Fullera [18]. Obecność białego szumu oceniono, badając autokorelacje przy różnych opóźnieniach za pomocą testu χ^2 Ljunga-Boxa [19] (dalsze informacje w Dodatku, dostępnym wraz z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej www.nejm.org). W analizach podgrup z zastosowaniem modelu regresji logistycznej porównano występowanie złożonego punktu końcowego w zależności od polityki refundacji dla różniących się elementów początkowej charakterystyki (stosowanie statyn oraz typ

stentu), które mogą wpływać na wyniki leczenia, z uwzględnieniem wieku i płci. Wszystkie wartości *p* były dwustronne. Dane przeanalizowano za pomocą oprogramowania SAS, wersja 9.1 (SAS Institute).

Wyniki

CHORZY

Wśród 49 340 osób hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego w okresie objętym badaniem autorzy zidentyfikowali 6161, u których w czasie hospitalizacji wy-

konano PCI z wszczepieniem stentu. Stwierdzono pewne różnice w początkowej charakterystyce między pacjentami leczonymi w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia a pacjentami leczonymi w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku. W szczególności w tym drugim okresie rzadziej stosowano kwas acetylosalicylowy, natomiast częściej statyny (tab. 1). W sumie w ciągu 7 dni od wypisania ze szpitala po zawale mięśnia sercowego 71% pacjentów zrealizowało receptę na statynę, 75% receptę na beta-adrenolityk, 73% – na inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistę receptora angiotensynowego, a 31% pacjentów zrealizowa-

TABELA 1 Początkowa charakterystyka pacjentów poddawanych stentowaniu z powodu zawału mięśnia sercowego*

Zmienna	Okres wcześniejszej autoryzacji (n=3428)	Okres ograniczonej dopuszczalności stosowania leku (n=2733)	<i>p</i> †
Płeć męska (%)	61	59	0,09
Wiek			<0,001
Średnia (lata)	73,1±5,8	73,7±5,9	
Grupa wieku (%)			<0,001
65-75 lat	67	63	
≥76 lat	33	37	
Kwintyl dochodów (%)			0,07
1 (dolny)	20	18	
2	22	20	
3	19	21	
4	19	20	
5 (górnny)	20	21	
Choroby współistniejące (%)			
Zastoinowa niewydolność serca	12	10	0,09
Choroba naczyniowo-mózgowa	2	1	<0,001
Cukrzyca	17	13	<0,001
Nowotwór	1	1	0,84
Niewydolność nerek			
Ostra	2	2	0,14
Przewlekła	3	4	0,03
Zaburzenia rytmu serca	13	9	<0,001
Nadciśnienie tętnicze	33	28	<0,001
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	6	5	0,09
Stosowanie kłopidogrelu			
Czas do pierwszego zastosowania (dni)‡			<0,001
Średnia	37	6	
Mediana	9	0	
Rozstęp międzykwartyłowy	1-39	0-1	
Częstość stosowania w momencie wypisu ze szpitala (%)	11	64	<0,001
Stosowanie w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala (%)	35	88	<0,001
Stosowanie w okresie od 9 do 12 miesięcy po wypisie ze szpitala (%)§	32	71	<0,001
Stosowanie w ciągu 90 dni po wypisie ze szpitala (%)	40	91	<0,001
Stosowanie innych leków w ciągu 7 dni po wypisie ze szpitala (%)			
Inhibitor ACE	68	70	0,13
Antagonista receptora angiotensynowego	3	5	<0,001
Kwas acetylosalicylowy	40	20	<0,001
Beta-adrenolityk	75	76	0,40
Statyna	63	80	<0,001

* Wartości ze znakiem ± to średnie ± odchylenie standardowe. Zmiana zasad refundacji kłopidogrelu z wcześniejszej autoryzacji na zasadę ograniczonej dopuszczalności stosowania tego leku z pewnych wskazań nastąpiła we wrześniu 2003 roku. ACE – konwertaza angiotensyny.

† Wartości *p* dla porównania zasady wcześniejszej autoryzacji z zasadą ograniczonej dopuszczalności stosowania leku.

‡ Wartości odnoszą się do pacjentów, którym przepisano kłopidogrel w ciągu roku po wypisie ze szpitala po zawale mięśnia sercowego.

§ Wartości odnoszą się do pacjentów, którym przepisano kłopidogrel w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala po zawale mięśnia sercowego.

TABELA 2 Sercowo-naczyniowe wyniki leczenia w okresie obowiązywania polityki wcześniejszej autoryzacji oraz po zmianie zasad refundacji*

Wynik leczenia	Okres wcześniejszej autoryzacji (n=3428)	Okres ograniczonej dopuszczalności stosowania leku (n=2733)	p†
	%)		
Ponowna hospitalizacja z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego po wypisie ze szpitala			
W ciągu 30 dni	1	1	0,38
W ciągu 365 dni	5	3	<0,001
Zgon po wypisie ze szpitala			
W ciągu 30 dni	1	1	0,74
W ciągu 365 dni	5	4	0,42
PCI po wypisie ze szpitala			
W ciągu 30 dni	1	1	0,90
W ciągu 365 dni	7	5	<0,001
CABG po wypisie ze szpitala			
W ciągu 30 dni	0	0	0,75
W ciągu 365 dni	2	1	<0,001
Ponowna hospitalizacja z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego, zgon, PCI lub CABG po wypisie ze szpitala			
W ciągu 30 dni	3	2	0,59
W ciągu 365 dni	15	11	<0,001

* Zmiana zasad refundacji kłopidogrelu z wcześniejszej autoryzacji na zasadę ograniczonej dopuszczalności stosowania tego leku z pewnych wskazań nastąpiła we wrześniu 2003 roku. CABG – pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa.

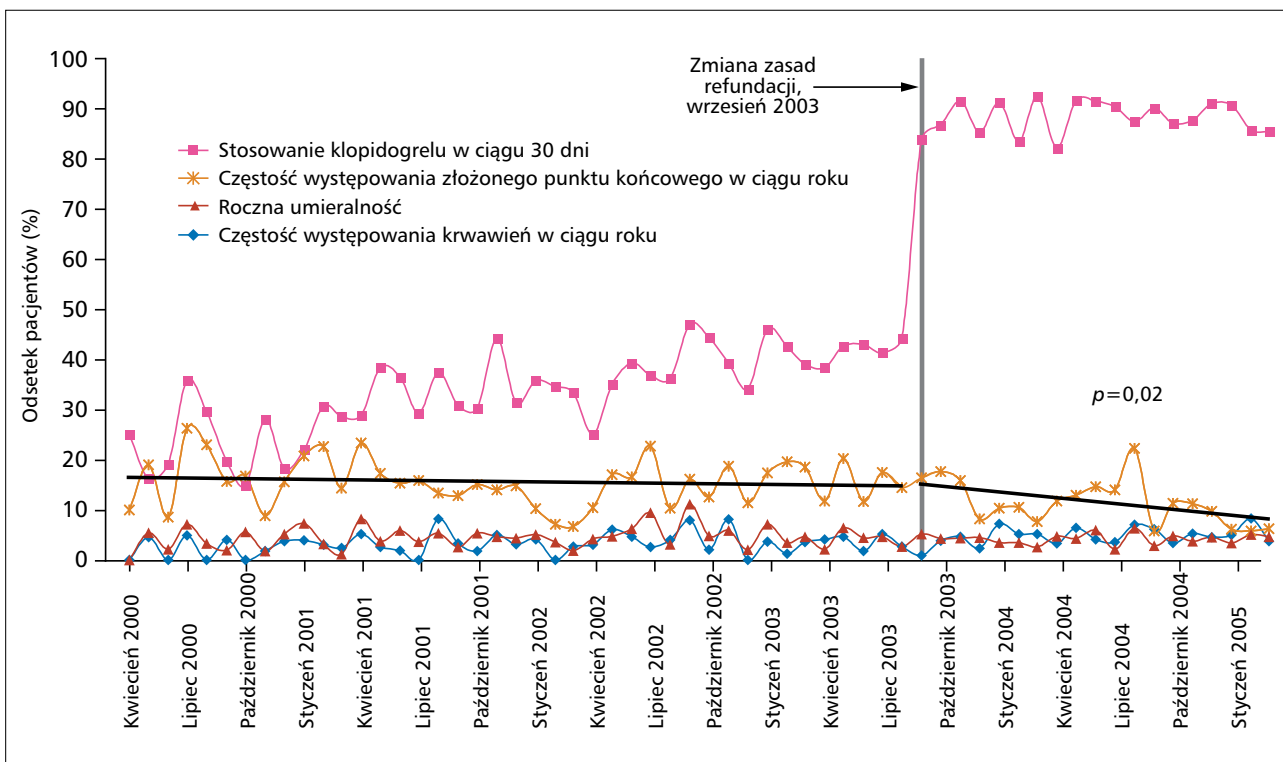
† Wartości p dla porównania zasady wcześniejszej autoryzacji z zasadą ograniczonej dopuszczalności stosowania leku, obliczone za pomocą testu χ^2 .

to receptę na kwas acetylosalicylowy w ramach programu ODB. Ponieważ w Ontario kwas acetylosalicylowy jest również dostępny bez recepty, rzeczywista częstość stosowania kwasu acetylosalicylowego była prawdopodobnie istotnie większa. Częstość stosowania statyn zwiększyła się z 63% w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 80% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania kłopidogrelu ($p < 0,001$). Stenty uwalniające lek stanowiły w przybliżeniu 40% stentów stosowanych w kohorcie leczonej w okresie wcześniejszej autoryzacji [13].

W okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku 64% pacjentów zrealizowało receptę na kłopidogrel bezpośrednio po wypisie ze szpitala, w porównaniu z zaledwie 11% pacjentów w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia. Częstość stosowania kłopidogrelu w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala po zawale mięśnia sercowego zwiększyła się z 35% w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 88% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku ($p < 0,001$). Wśród chorych, którzy otrzymali kłopidogrel w ciągu roku od hospitalizacji, mediana czasu upływającego do pierwszej realizacji recepty na kłopidogrel po wypisaniu ze szpitala zmniejszyła się z 9 dni w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 0 dni w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku. Wśród chorych, którzy otrzymali kłopidogrel w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala po zawale mięśnia sercowego, częstość stosowania kłopidogrelu w okresie od 9 do 12 miesięcy po wypisaniu zwiększyła się

w drugim okresie o 120% w porównaniu z pierwszym. Roczna częstość występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego zmniejszyła się z 15% w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 11% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku, a istotność tej różnicy wykazano za pomocą zarówno standardowego testu χ^2 ($p < 0,001$) (tab. 2), jak i analizy szeregu czasowego ($p = 0,02$) (rycina). Analizy drugorzędowych punktów końcowych wykazały nieistotne zmniejszenie częstości zgonów z wszystkich przyczyn z 5% w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia do 4% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku ($p = 0,42$). Roczna częstość występowania krwawień wymagających hospitalizacji nie różniła się między okresem wcześniejszej autoryzacji leczenia a okresem ograniczonej dopuszczalności stosowania leku (ryc. 1).

Analiza podgrupy pacjentów, którzy zrealizowali receptę na statynę w ciągu 7 dni po wypisie ze szpitala, gdzie trafili na skutek zawału mięśnia sercowego, potwierdziła istotne zmniejszenie rocznej częstości występowania złożonego punktu końcowego z 14% w okresie wcześniejszej autoryzacji leczenia do 10% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku ($p < 0,001$ w teście χ^2). Analiza podgrupy pacjentów, u których zastosowano niepowlekanie stenty metalowe, również potwierdziła istotne zmniejszenie rocznej częstości występowania złożonego punktu końcowego z 15% w okresie wcześniejszej autoryzacji leczenia do 11% w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku ($p < 0,001$ w teście χ^2).



RYCINA Odsetki pacjentów, którzy otrzymali klopidogrel lub przeżyli incydent sercowo-naczyniowy w okresie obowiązywania polityki wcześniejszej autoryzacji oraz po zmianie zasad refundacji leczenia klopidogrelem.

Wartość p obliczono dla porównania obu okresów refundacji pod względem łącznej częstości zgonów, ponownych świeżych zawałów mięśnia sercowego, przeszłonnych interwencji wieńcowych i pomostowania tętnic wieńcowych w ciągu roku, po uwzględnieniu wieku i płci.

Omówienie

W tym badaniu populacyjnym autorzy wykazali, że zmiana zasad refundacji leczenia klopidogrelem z wcześniejszej autoryzacji na zasadę ograniczonej dopuszczalności stosowania tego leku wiązała się ze znacznym zwiększeniem częstości realizacji recept na klopidogrel przez pacjentów, którzy przeżyli ostrą fazę zawału mięśnia sercowego i zostali poddani PCI z wszczepieniem stentu. Wykazano również, że to częstsze realizowanie recept na klopidogrel wiązało się ze zmniejszeniem rocznej częstości występowania niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Te wyniki pozwalają sądzić, że zmiana zasad refundacji, która spowodowała zwiększenie odpowiednio wczesnego dostępu do leku potrzebnego w trybie pilnym, mogła wywrzeć istotny wpływ zarówno na praktykę przepisywania tego leku, jak i na wyniki leczenia. Z tego wynika zaś, że polityka ograniczania dostępu do leku potrzebnego z pilnych wskazań może w niezamierzony sposób prowadzić do pogorszenia rokowania.

Prawdopodobieństwo rzeczywistej zależności przyczynowej jest zwiększane przez uderzającą odwrotną zależność czasową między częstszym stosowaniem klopidogrelu a zmniejszeniem częstości występowania incydentów, biologiczne prawdopodobieństwo tej obserwacji, a także zgodność z obecnymi dowodami dotyczącymi typu korzyści pod względem klinicznych wyników leczenia, których można oczekiwać w przypadku stosowania klopidogrelu

w tej sytuacji. Mimo iż w Stanach Zjednoczonych nie ma powszechnych programów refundacji leków podobnych do programu realizowanego w prowincji Ontario w Kanadzie, warunki w okresie obowiązywania polityki wcześniejszej autoryzacji leczenia w opisywanym badaniu mogłyby być podobne do sytuacji pacjentów poddawanych PCI z wszczepieniem stentu w Stanach Zjednoczonych, których ubezpieczenie nie pokrywa kosztów leków, nakłada wymóg wcześniejszej autoryzacji planowanego leczenia lub wymaga dużej dopłaty do recept ponoszonych przez pacjentów. Może to powodować, że w takich warunkach niektórzy pacjenci rezygnują ze stosowania klopidogrelu.

Mimo iż programy wcześniejszej autoryzacji mogą być przydatne jako narzędzie kontroli kosztów lub ograniczania stosowania leków, których skuteczność jest kwestionowana, takie ograniczenia mogą również utrudniać odpowiednio szybki dostęp pacjentów do leków przynoszących korzyści, zwłaszcza kiedy do autoryzacji wymagane jest wiele dokumentów, zgodę na refundację uzyskuje się z opóźnieniem, a lek jest potrzebny od razu. W badaniu, które przeprowadzili Ackman i wsp. [20] w grupie 112 pacjentów poddanych stentowaniu tętnic wieńcowych, autorzy stwierdzili 4-dniowe opóźnienie realizacji recept na klopidogrel w ramach programu wcześniejszej autoryzacji leczenia, a kiedy później system ten zastąpiono innym, w którym sporządzono listę lekarzy upoważnionych do przepisywania leku, opóźnienie znikło. W tym badaniu stwierdzono, że sześciu spośród 45 pacjentów leczonych

w okresie obowiązywania zasady wcześniejszej autoryzacji leczenia wymagało ponownej rewaskularyzacji, w tym dwa zabiegi były konieczne u chorych, którzy zrealizowali receptę na kłopidogrel z opóźnieniem lub nie zrealizowali jej w ogóle. Autorzy tego opracowania również zaobserwowali istotne skrócenie opóźnienia realizacji recept na kłopidogrel, z mediany 9 dni do 0 dni, po podobnej zmianie polityki refundacji, a czynnik ten mógł przyczynić się do rzadszego występowania niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych po liberalizacji zasad refundacji.

W czasie wcześniejszej autoryzacji leczenia autorzy stwierdzili, że recepty na kłopidogrel za pośrednictwem oczekiwanego kanału pozyskiwania leków w ramach programu ODB były rzadko realizowane. Nie można było ustalić, czy niektórzy pacjenci postanowili zapłacić za lek sami, otrzymali próbkę leku lub też mieli prywatne ubezpieczenie pokrywające koszty tego leczenia. Jeżeli jednak niektórzy chorzy uzyskali kłopidogrel w inny sposób, a to spowodowało częstsze od stwierdzonego stosowanie tego leku w początkowym okresie obowiązywania wymogu wcześniejszej autoryzacji leczenia, to rzeczywista różnica wyników leczenia między dwoma ocenianymi zasadami refundacji mogła być nawet jeszcze większa od tej, którą zaobserwowali autorzy opracowania.

Stwierdzona w tym badaniu częstość stosowania kłopidogrelu w ciągu 30 dni po wypisaniu ze szpitala po zawale mięśnia sercowego, która w okresie ograniczonej dopuszczalności stosowania leku wynosiła mniej więcej 90%, jest zgodna z danymi uzyskanymi w rejestrze CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, u których wykonywano PCI [21]. W okresie badania stopień stosowania leków zalecanych w prewencji wtórnej przekraczał kanadyjskie wskaźniki odpowiedniej jakości leczenia lub był do nich zbliżony [22]. Częstość stosowania statyn przekraczała założony próg 70%, natomiast częstość stosowania inhibitorów ACE i beta-adrenolityków była o mniej więcej 10% mniejsza od założonego progu 85%. Częstość realizacji recept na kwas acetylosalicylowy w ciągu 7 dni po wypisie ze szpitala była mała i wynosiła mniej więcej 30%, a te dane są zgodne z wynikami, które autorzy przedstawiali uprzednio [23,24]. W Ontario koszt kwasu acetylosalicylowego dostępnego bez recepty może być mniejszy od dopłaty za ten lek na receptę realizowaną w ramach rządowego programu świadczeń. Istnieje jednak możliwość, że nie wszyscy pacjenci kupowali kwas acetylosalicylowy bez recepty, aby przyjmować go razem z kłopidogrelem. Z niektórych doniesień wynika, że pacjenci mogą nie rozumieć potrzeby podwójnego leczenia przeciwpłytkowego po PCI i nie przyjmować kwasu acetylosalicylowego w czasie stosowania kłopidogrelu [4]. Jeżeli niektórzy pacjenci nie przyjmowali kwasu acetylosalicylowego razem z kłopidogrelem w okresie po zmianie zasad refundacji tego ostatniego, to prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych związanych z zakrzepicą

byłoby u nich większe, a to utrudniałoby wykrycie różnicy między dwoma okresami badania [25,26].

Stenty uwalniające lek zostały wprowadzone w Kanadzie w 2002 roku, a stała wartość ich stosowania w Ontario osiągnęła 40% pod koniec okresu wcześniejszej autoryzacji leczenia kłopidogrelem, co jest czynnikiem potencjalnie zakłócającym wyniki [13]. Analiza podgrup potwierdziła jednak wyniki uzyskane w całej ocenianej populacji także wtedy, gdy uwzględniono wpływ stosowania stentów uwalniających lek. Ponadto stosowanie stentów uwalniających lek jedynie w niewielkim stopniu zmniejsza częstość ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych dotyczących tego samego naczynia, a w próbach klinicznych nie wykazano, aby takie stenty zmniejszały częstość ponownych zawałów mięśnia sercowego. Ponieważ stwierdzono zmniejszenie częstości zarówno PCI, jak i ponownych zawałów, wprowadzenie stentów uwalniających lek nie może w pełni tłumaczyć tych wyników [13]. Co więcej, uznanym poważnym powikłaniem stosowania stentów uwalniających lek jest późna zakrzepica w stenocie. Mimo iż częstsze stosowanie stentów uwalniających lek w okresie refundacji leczenia kłopidogrelem zgodnie z zasadą ograniczonej dopuszczalności stosowania tego leku mogłoby zatem wiązać się z częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych, to w tym okresie badania zaobserwowano mniejszą częstość występowania tych incydentów.

Wpływ stosowania programów wcześniejszej autoryzacji leczenia oceniano już we wcześniejszych badaniach. Większość z tych badań dotyczyła jednak leków stosowanych w stanach przewlekłych lub innych niż nagłe, a często nie oceniano w nich klinicznych wyników leczenia [28-32]. Opisane badanie, dotyczące stanu nagłego, w którym niezwłoczny dostęp do leku ma zasadnicze znaczenie, mogło ujawnić sytuację, w której program wcześniejszej autoryzacji leczenia nie jest odpowiednią metodą ograniczania kosztów. W tym badaniu zmieniono zasady refundacji leku, wprowadzając zasadę ograniczonej dopuszczalności stosowania kłopidogrelu zgodnie z uznanymi wskazaniami i kryteriami (w drugim okresie badania) i wydaje się, że ta zmiana ułatwiła odpowiednio szybki dostęp do kłopidogrelu. Do innych rozwiązań alternatywnych dla zasady wcześniejszej autoryzacji, które mogą być odpowiednie w przypadku pilnie potrzebnych leków, należą: weryfikowanie zasadności leczenia za pomocą internetu, przepisywanie leku zgodnie z zaaprobowanymi kryteriami oraz przepisywanie leku tylko przez uprawnione osoby. Inną metodą mogłoby być dopuszczenie refundacji niektórych leków stosowanych ze wskazań pilnych przez ograniczony czas potrzebny na czynności administracyjne związane z wydaniem zgody na refundację dłużej trwającego leczenia. Mimo iż intuicyjnie nie ma nic złego w dążeniu do podejmowania decyzji o refundacji na podstawie zaaprobowanych wytycznych lub innych kryteriów opartych na dowodach z badań naukowych, nieodłączne opóźnienie spowodowane koniecznością weryfikacji wniosków o refundację leku może mieć niekorzystny wpływ na wyniki leczenia, kiedy takie leczenie jest pilnie potrzebne [28-32].

Należy zwrócić uwagę na pewne ograniczenia opisywanego badania. Jest to analiza o charakterze obserwacyjnym, a nie próba kliniczna. Próby kliniczne dotyczące różnych zasad refundacji leków są jednak bardzo rzadkie, a duża liczebność grupy ocenianej w tym badaniu populacyjnym zwiększa możliwości uogólniania jego wyników. Ponieważ badanie było ograniczone do pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, te wyniki mogą nie odnosić się do młodszych pacjentów. Mimo iż nie oceniano stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do stosowania klopidogrelu, nie ma powodu, aby sądzić, że zmiana polityki refundacji mogłaby wpłynąć na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Liberalizacja zasad refundacji leku, która umożliwiła szybszy dostęp do klopidogrelu w stanach nagłych stanowiących uznane wskazanie do jego stosowania, pozwoliła na ocenę potencjalnego wpływu różnych zasad refundacji na kliniczne wyniki leczenia. W opisywanym badaniu stwierdzono, że konsekwencją odstąpienia od zasady wcześniejszej autoryzacji było powszechniejsze i wcześniejsze stosowanie klopidogrelu, gdy istniały wskazania do takiego leczenia w trybie pilnym – w tym przypadku u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego poddawanych PCI z wszczępieniem stentu. To zwiększone stosowanie leku wiązało się z kolei z lepszymi klinicznymi wynikami leczenia. Mimo iż klopidogrel jest drogim lekiem i objęcie go refundacją może być kosztowne, ograniczanie dostępu do tego leku zgodnie z zasadą wcześniejszej autoryzacji u pacjentów po PCI ze stentowaniem było związane z częstszym występowaniem incydentów sercowych. Procedury ograniczania dostępu do leków kardiologicznych, które są konieczne w stanach nagłych, mogą wymagać ponownego rozważenia.

Badanie zostało sfinansowane z następujących źródeł: Team Grant in Cardiovascular Outcomes Research przyznany Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team (CCORT) przez Canadian Institutes for Health Research; Canada Research Chair in Health Services Research, Ottawa; Career Investigator Award przyznana przez Heart and Stroke Foundation of Ontario (dr Tu); grant Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Toronto, przyznany Institute for Clinical Evaluative Sciences; CCORT Summer Student Award (dr Demers); Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) (dla dr Rinfret); CCORT master's student fellowship (Kalavrouziotis); James McGill Chair oraz FRSQ (dr Pilote).

Dr Cox otrzymywała honoraria za konsultacje i wykłady od firm Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Sanofi-Aventis i GlaxoSmithKline oraz fundusze na badania naukowe od firm Merck i Pfizer, a także była badaczem w próbie klinicznej sponsorowanej przez firmę Sanofi-Aventis. Dr Rinfret otrzymywał honoraria za konsultacje i wykłady od firm Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis i Abbott Vascular. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Dziękujemy Cardiac Care Network of Ontario za dostarczenie danych na temat typów wszczępianych stentów, pochodzących z rejestru klinicznego prowadzonego przez tę instytucję.

From The New England Journal of Medicine 2008; 359: 1802-1810. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2008, 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention -- summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 216-235.
- Popma JJ, Berger P, Ohman ME, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: Suppl: 576S-599S.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
- Schneeweiss S, Maclure M, Walker AM, Grootendorst P, Soumerai SB. On the evaluation of drug benefits policy changes with longitudinal claims data: the policy maker's versus the clinician's perspective. *Health Policy* 2001; 55: 97-109.
- Canadian Institute for Health Information. Drug expenditures in Canada 1985 to 2006. Ottawa: CIHI, 2007. (Accessed September 29, 2008, at http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=AR_80_E.)
- Jackevicius CA, Tu K, Filate WA, Brien S, Tu JV. Trends in cardiovascular drug utilization and drug expenditures in Canada between 1996 and 2001. In: Tu JV, Ghali WA, Pilote L, Brien S, eds. CCORT Canadian cardiovascular atlas. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences, 2006: 180-7.
- Hamel MB, Epstein AM. Prior-authorization programs for controlling drug spending. *N Engl J Med* 2004; 351: 2156-2158.
- Schneeweiss S, Walker AM, Glynn RJ, Maclure M, Dormuth C, Soumerai SB. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 2002; 346: 822-829.
- Schneeweiss S, Soumerai SB, Maclure M, Dormuth C, Walker AM, Glynn RJ. Clinical and economic consequences of reference pricing for dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 388-400.
- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, Casteris CS, Bollini P. Effects of a limit on Medicaid drug-reimbursement benefits on the use of psychotropic agents and acute mental health services by patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 1994; 331: 650-655.
- Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA* 2001; 285: 421-429.
- Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007; 357: 1393-1402.
- Tu JV, Austin P, Naylor CD, Iron K, Zhang H. Acute myocardial infarction outcomes in Ontario – methods appendix. In: Naylor CD, Slaughter PM, eds. Cardiovascular health and services in Ontario: an ICES atlas. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences, 1999: 25-30.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 299-309.
- Pindyck RS, Rubinfeld DL. Econometric models and economic forecasts. Boston: Irwin/McGraw-Hill, 1998.
- Yaffee RA, McGee M. Introduction to time series analysis and forecasting with applications of SAS and SPSS. Toronto: Academic Press, 2000.
- Dickey DA, Fuller WA. Distribution of the estimators for autoregressive time series with a unit root. *J Am Stat Assoc* 1979; 74: 427-431.
- Ljung GM, Box GEP. On a measure of lack of fit in time-series models. *Biometrika* 1978; 65: 297-303.

20. Ackman ML, Graham MM, Hui C, Tsuyuki RT. Effect of a prior authorization process on antiplatelet therapy and outcomes in patients prescribed clopidogrel following coronary stenting. *Can J Cardiol* 2006; 22: 1205-1208.
21. Tricoci P, Roe MT, Cohen DJ. Clopidogrel to treat patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes after hospital discharge. *Arch Intern Med* 2006; 166: 806-811.
22. Tran CT, Lee DS, Flintoff VF, et al. CCORT/CCS quality indicators for acute myocardial infarction care. *Can J Cardiol* 2003; 19: 38-45.
23. Jackevicius CA, Paterson JM, Naglie G. Concordance between discharge prescriptions and insurance claims in post-myocardial infarction patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 207-215.
24. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence post-acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1028-1036.
25. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER study. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
26. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
27. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-168.
28. Phillips CR, Larson LN. Evaluating the operational performance and financial effects of a drug prior authorization program. *J Manag Care Pharm* 1997; 3: 699-706.
29. Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Sullivan L, Ray WA. Effect of a prior-authorization requirement on the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs by Medicaid patients. *N Engl J Med* 1995; 332: 1612-1617.
30. McCombs JS, Shi L, Stimmel GL, Croghan TW. A retrospective analysis of the revocation of prior authorization restrictions and the use of antidepressant medications for treating major depressive disorders. *Clin Ther* 2002; 24: 1939-1959.
31. Fischer MA, Schneeweiss S, Avorn J, Solomon DH. Medicaid prior-authorization programs and the use of cyclooxygenase-2 inhibitors. *N Engl J Med* 2004; 351: 2187-2194.
32. Sheehy O, LeLorier J, Rinfert S. Restrictive access to clopidogrel and mortality following coronary stent implantation. *CMAJ* 2008; 178: 413-420.



Komentarz

*prof. nadzw. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM*

CZY TEN ARTYKUŁ POWINNI CZYTAĆ KARDIOLOGDZY?

Z mieszanymi uczuciami przystępuję do komentowania zamieszczonej powyżej pracy – przedrukowanej z *New England Journal of Medicine* analizy wpływu decyzji refundacyjnej dotyczącej klopidogrelu na częstość jego przepisywania i długość stosowania tego leku po zawałe mięśnia sercowego w prowincji Ontario w Kanadzie.

Mieszane uczucia wynikają z faktu, że artykuły tej treści czytać powinni nie kardiologdzy – dla których istotność leczenia klopidogrelem po zawałe mięśnia sercowego nie jest niczym nowym, ale decydenci mający zasadniczy wpływ na politykę refundacyjną państwa. Niestety, często opinie tych decydentów, a co szczególnie boli, ich doradców-ekspertów (w Polsce – Agencji Oceny Technologii Medycznych, AOTM) wzbudzają dużo kontrowersji, a można w nich dopatrzeć się również braku profesjonalnej wiedzy, o czym pisaliśmy niedawno na łamach *Kardiologii po Dyplomie*, krytykując decyzję tego gremium dotyczącą nowoczesnego antagonisty aldosteronu – eplerenonu [1].

To im właśnie i Ministerstwu Zdrowia zadedykujemy ważne słowa ze streszczenia prezentowanej pracy: „Zasady refundacji leków mogą wywierać niekorzystny wpływ na wyniki leczenia u pacjentów, jeżeli utrudniają odpowiednio szybki dostęp do skutecznych leków stosowa-

nych w leczeniu ostrych stanów klinicznych.” Nic dodać, nic ująć.

Czego dowodzi komentowana praca i co jest w niej interesujące? Zanim zrekapitulujemy wnioski wypływające z tego artykułu, spróbujmy sprostować nieaktualne z punktu widzenia czasu (marzec 2009 roku) i miejsca naszej praktyki (Polska) stwierdzenia, które w nim padają.

Po pierwsze, wszyscy pacjenci z implantowanymi stentami uwalniającymi leki (niezależnie od ich typu) wymagają obecnie terapii łącznej kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem przez co najmniej 12 miesięcy. Terapię krótszą i odstawienie klopidogrelu grozi zakrzepicą w stencie, w tym zakrzepicą zakończoną zgonem chorego. Niestety – nie jest to pomyślna wiadomość dla płatnika – wydaje się, że istnieją obecnie dość przekonujące dane, że leczenie takie należy przedłużać ponad rok, a prawdopodobnie w przypadku chorych wysokiego ryzyka (np. kilka stentów, stent w pniu lewej tętnicy wieńcowej, stenty w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej) należy je kontynuować przez całe życie. Tak z resztą w praktyce leczą już kardiologdzy, a tacy chorzy po roku przepisywania klopidogrelu refundowanego muszą kontynuować terapię z pełną opłatą. Wszyscy pacjenci z zawałem mięśnia sercowego dowolnego typu, niezależnie od metody leczenia, wymagają również rocznego leczenia klopidogrelem, według nowych zaleceń postępowania ogłoszonych w 2008 roku przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Po drugie, nie jest obecnie prawdą, że leczenie klopidogrelem kosztuje około 4 USD dziennie. Polska należy do krajów, w których najwcześniej na świecie pojawiły się generyczne preparaty klopidogrelu istotnie zmniejszające koszty terapii, a także wymuszające na producencie leku oryginalnego obniżenie ceny. Niezależnie zatem od refundacji, nawet leczenie pełnopłatnym klopidogrelem jest aktualnie w naszym kraju znacznie tańsze.

Po trzecie, na całe szczęście, żaden polski urzędnik nie wpadł w twórczym zapale na pomysł skopiowania polityki wczesnej autoryzacji – popularnej zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i Kanadzie metody ograniczania kosztów, która kontroluje stosowanie leków poprzez wymóg wcześniejszej aprobaty leczenia przez ubezpieczyciela (lekarze muszą wystosowywać osobne listy uzasadniające potrzebę zastosowania klopidogrelu u konkretnego pacjenta). Notabene, być może brak tego urzędniczego ograniczenia w Polsce to skutek braku konkurencji płatnika – panuje u nas postsocjalistyczny monopol jednego płatnika, niezależnie czy od czasu do czasu politycy dzielą go czy łączą na kasy/oddziały/makroregiony. Jak zauważają autorzy badania, zastosowanie zasady wcześniejszej autoryzacji w Kanadzie w przypadku klopidogrelu (zwłaszcza w stanach nagłych), mogło stać się przeszkodą utrudniającą odpowiednio szybki dostęp do leku. Zmiana tych zasad refundacji w 2003 roku (wprowadzenie zasady ograniczonej dopuszczalności stosowania leku z określonych wskazań) pozwoliła na analizę, czy zmiana urzędniczych decyzji przełoży się na poprawę rokowania chorych. Zwróćmy zatem uwagę na najważniejsze – **czwarte ograniczenie** implikacji tego badania. W naszym kraju nie ma żadnej instytucji, która analizowałaby długoterminowo wpływ zasad refundacyjnych nie tylko na sprzedaż leków, ale przede wszystkim na rokowanie chorych i poprawę jakości leczenia. Nie interesuje się tym ani Ministerstwo Zdrowia, ani AOTM, ani płatnik, ani instytucje naukowo zajmujące się zdrowiem publicznym. Pozostawiam to stwierdzenie bez komentarza.

Czego uczy zatem nas praca autorstwa Jackevisius i wsp.? Łączna częstość ponownych hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego, zgonów, ponownych angioplastyk wieńcowych (PCI) oraz pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) w ciągu roku od wypisania ze szpitala, zmniejszyła się w Kanadzie istotnie, gdy usunięto urzędniczą zaporę w dostępie do klopidogrelu. Częstsze realizowanie recept na klopidogrel wiązało się ze zmniejszeniem rocznej częstości występowania niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Udowodniono niezbicie, że polityka ograniczania dostępu do leku potrzebnego z pilnych wskazań może prowadzić do pogorszenia rokowania u pacjentów, jak również zwiększenia kosztów leczenia ponoszonych przez płatnika (więcej hospitalizacji, więcej PCI, więcej CABG). Autorzy słusznie zauważają, że „*próbę kliniczne dotyczące różnych zasad refundacji leków są (...) bardzo rzadkie, a duża liczebność grupy ocenianej w tym bada-*

niu populacyjnym zwiększa możliwości uogólniania jego wyników.” Można pewnie domniemywać, ekstrapolując wyniki tego badania, że również polityka ograniczania refundacji (nierefundowania) ważnych dla rokowania pacjentów leków (casus Polski) zwiększa koszty leczenia ponoszone przez płatnika i pogarsza rokowanie chorych.

Pozostańmy przy kwestii klopidogrelu i określmy przy okazji, jakie przeszkody w Polsce są niedostrzegane przez decydentów i co należy szybko zmienić w refundacji tego leku. W naszym kraju:

- nadal nierefundowane jest podawanie klopidogrelu przez rok po zawale mięśnia sercowego z przetrwałym uniesieniem ST (refundowana jest tylko terapia 30-dniowa zamiast rocznej),
- nadal nierefundowane jest przewlekłe podawanie klopidogrelu u osób ze stabilną chorobą wieńcową, które nie tolerują kwasu acetylosalicylowego (mimo że nakazują tak standardy postępowania w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca opublikowane w Europie w 2006 roku – klasa zaleceń IIa),
- nierozwiązany pozostaje problem osób po ostrych zespołach wieńcowych z wszczepionymi stentami uwalniającymi leki, które z różnych, zasygnalizowanych wcześniej w niniejszym komentarzu przyczyn powinny leczenie klopidogrelem kontynuować znacznie dłużej niż rok (najnowsze standardy amerykańskie dotyczące pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z 2008 roku stwierdzają asekuracyjnie, że „przewlekłe podwójne leczenie przeciwplatekcyjne powinno być prowadzone długoterminowo – np. przez rok”),
- nierozwiązana pozostaje kwestia refundacji modyfikowanej dawki klopidogrelu np. u chorych po zakrzepicy w stencie, ze stwierdzaną tzw. mniejszą odpowiedzią na klopidogrel, u których dopuszcza się stosowanie dawki zwiększonej (150 mg/24 h) według konsensusu grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2].

A to nie wszystkie problemy. Na horyzoncie pojawił się zarejestrowany w centralnej procedurze unijnej 23 lutego 2009 roku nowy lek z grupy pochodnych tienopirydyny – prasugrel (Efient). Wiadomo, że wiąże się z dwukrotnie mniejszym ryzykiem zakrzepicy w stencie, można więc postulować, że powinien być dostępny i refundowany np. chorym po epizodzie zakrzepicy w stencie. Prasugrel jest istotnie skuteczniejszy od klopidogrelu w podgrupie osób z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącą cukrzycą. Czy jednak wysoka cena prasugrelu (lek oryginalny) w stosunku do dostępnych preparatów klopidogrelu uzasadni jego refundowanie w Polsce u wszystkich chorych? Czy tylko w wybranych podgrupach? Przydałyby się pogłębione badania epidemiologiczno-farmakoeconomiczne nad tym problemem – ufam, że byłyby dobrym antidotum na arbitralne, często nieuzasadnione i nieprzemysłane decyzje AOTM w Polsce.

Piśmiennictwo:

1. Filipiak KJ: Czy możemy ograniczyć jatrogeny zespół niedoboru testosteronu wśród chorych kardiologicznie? *Kardiologia po Dyplomie* 2009, 8 (2): 26-28.
2. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, et al.: Inter-individual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009, 30 (4): 426-435.

Deklaracja konfliktu interesów:

Autor był i jest wielokrotnym wykładowcą w sesjach satelitarnych konferencji naukowych, sponsorowanych przez następujące koncerny farmaceutyczne prowadzące sprzedaż klopidoogrelu w Polsce: Sanofi-Aventis, Adamed, Krka. Jest współautorem – wraz z doc. Dariuszem Dudkiem i doc. Janiną Stepińską książki promującej jak najwcześniejsze i zgodne z wytycznymi podawanie doustnych leków przeciwplatekcyjnych – „Ostry zespół wieńcowy. Jak leczyć skuteczniej i szybciej? Doustne leki przeciwplatekcyjne” Biblioteka Kardiologii Polskiej, Wyd. Termedia, Poznań 2006. Był również członkiem gremiów doradczych – zespołu ds. systemu refundacji leków w Polsce, jak i zespołu refundacji leków za kadencji ministra zdrowia Marka Balickiego.



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Jacek Sptawinski
Clinic Pharma, Piastów, Polska*

NIE WSZYSTKO ZŁOTO, CO SIĘ ŚWIECI

Najważniejsze pytanie, jakie należy sobie zadać podczas analizowania każdej pracy klinicznej, w tym także obecnie komentowanej, dotyczy jej celu, przyczyny i wniosków, do jakich doszli autorzy. Otóż chcieli wykazać, że skomplikowana refundacja utrudniająca dostęp pacjentów do leków wywiera niekorzystny wpływ na wyniki terapii. Innymi słowy, jeśli udowodniono, że dany lek zapobiega zawałowi mięśnia sercowego, to jego odstawienie przyczynia się do wystąpienia zawału serca. Moim zdaniem taka teza nie wymaga przeprowadzania analizy naukowej, ponieważ należy do wniosków konkluzyjnych, wynikających z prawdziwych przesłanek. Jeśli bowiem przesłanki są prawdziwe (lek zapobiega zawałowi mięśnia sercowego), to i wniosek nie może być fałszywy.

Bardziej zasadne wydaje się pytanie, czy stwierdzoną skuteczność leku w próbie klinicznej obserwuje się także w codziennej praktyce lekarskiej. Odpowiedź na to pytanie nie jest łatwa, ale nadzwyczaj istotna, bowiem wartościowe leki najczęściej są tak drogie, że nawet najbogatsze kraje świata muszą wprowadzać ograniczenia w ich refundacji. „Źródła finansowania są zawsze ograniczone” [1], co oznacza, że nawet szejka arabskiego nie stać na wszystko, czyli że zawsze znajdziemy się w sytuacji, kiedy rozdział funduszy będzie dla niektórych chorych oznaczał niedostępność leków lub procedur. Wobec tego, jeśli skuteczność praktyczna nie pokrywa się ze skutecznością teoretyczną (uzyskaną w próbie klinicznej), fundusze należy przeznaczyć na inne leczenie.

Autorzy omawianej pracy analizowali u pacjentów powyżej 65 r.ż. ze świeżym zawałem mięśnia sercowego i po stentowaniu naczyń wieńcowych występowanie

złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego (ponowna hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego, zgonu, ponownych PCI oraz pomostowania) w zależności od stosowania klopidoogrelu. Do analizy wykorzystali zmianę w systemie refundacji klopidoogrelu w prowincji Ontario, tj. zaniechanie uzyskania zgody ubezpieczyciela na refundację leku (skomplikowany proces Individual Clinical Review [ICR] obejmujący: pisemną prośbę z opisem stanu klinicznego, badaniami laboratoryjnymi itd., powtarzany przy każdej zmianie dawki) i wpisanie klopidoogrelu do receptariusza prowincji Ontario, co było znacznym ułatwieniem zarówno dla lekarza przepisującego lek, jak i pacjenta. W procedurze ICR niektórzy pacjenci musieli czekać aż 5,5 tygodnia na otrzymanie leku (konieczna zgoda), w procedurze uproszczonej mogli dostać lek od ręki. Zmiana systemu refundacji pozwalała przypuszczać, że dojdzie do wzrostu zużycia klopidoogrelu przez tych pacjentów, a co za tym idzie będzie można ocenić wpływ zużycia leku na występowanie wspomnianego złożonego punktu końcowego. Autorzy stwierdzili, że po 4 września 2003 roku (data zmiany sposobu refundacji) nastąpił istotny statystycznie spadek występowania (z 15 na 11%) złożonego punktu końcowego i że spadek ten był związany z dwoma czynnikami: częstszym stosowaniem klopidoogrelu w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala po zawałe mięśnia sercowego (z 35 na 88% chorych) i wcześniejszym jego zastosowaniem po wszczęciu stentu (średni czas przed zmianą refundacji i odpowiednio po 37 i 6 dniach).

Doceniając olbrzymi wysiłek autorów, nie można przychylić się bez zastrzeżeń do ich wniosków. Po pierwsze, przeanalizujmy tak prostą sprawę, jak zużycie klopidoogrelu. Okazuje się bowiem, że obok państwowe-

go (Ontario) ubezpieczyciela, wielu chorych korzystało z ubezpieczeń prywatnych. Obliczono, że w okresie obowiązywania procedury ICR mniej niż 20% pacjentów korzystało z ubezpieczenia państwowego, a ponad 65% było ubezpieczonych prywatnie [2]. Łatwo to zrozumieć – zawał mięśnia sercowego jest postrzegany jako zagrożenie życia i zwykle pacjent niezależnie od szerokości geograficznej nie liczy na pomoc państwa, ale stara się przeżyć na własny koszt. Opisany przez Jackievicus i wsp. wzrost zużycia kłopidogrelu po ułatwieniu refundacji mógł więc po prostu oznaczać przejście od ubezpieczenia prywatnego (tych recept autorzy nie kontrolowali) na recepty otrzymywane od tańszego państwowego ubezpieczyciela (każdy płaci podatki i stara się je odzyskać).

Po drugie, brak grupy kontrolnej wynikający z metodyki badania (porównuje się miesięczne wyniki leczenia między 1 kwietnia 2000 roku a 4 września 2003 roku z uzyskanymi w okresie od 5 września 2003 do 1 marca 2005 roku) sprawia, że nie wiemy, czy jakieś inne czynniki (poza kłopidogrelem) nie odpowiadały za zmianę w występowaniu złożonego punktu końcowego. Wystarczy przyrzeć się tabeli 1, aby dostrzec, ile tych czynników uległo istotnej statystycznie zmianie w okresie po 4. września 2003 r. Należą tu różnice w odsetku chorób współistniejących (nadciśnienie, cukrzyca, zaburzenia rytmu, choroba naczyń mózgowych) i różnice w stosowaniu leków, takich jak statyny (istotny wzrost o 17%), które same mogą odpowiadać za zmniejszenie częstości występowania punktu końcowego [3,4]. Ale chyba najważniejsze są zmiany dotyczące stosowanych stentów. Prawdopodobnie po wrześniu 2003 roku implantowano więcej stentów uwalniających leki niż przed tą datą. Mogło to zaważyć na wykrytej przez autorów różnicy w występowaniu złożonego punktu końcowego po ułatwieniu refundacji kłopidogrelu, jako że data zmiany refundacji zbiegła się ze zmianą w stentowaniu! Autorzy przyznają, że jest to czynnik, który mógł zaważyć na wynikach, ale ich zdaniem stenty uwalniające leki wprowadzono w Kanadzie w 2002 r., rok przed zmianą refundacji. To sytuacja dosyć dziwna i z nadwiślańskiej perspektywy trudna do sprawdzenia, bowiem dwa źródła internetowe podają inne daty: 2003 r. dla stentów z sirolimusem i 2004 r. dla stentów z paklitakselem [5] lub 2002 r. (listopad) dla sirolimusu i 2003 r. (wrzesień) dla paklitakselu [6]. Co więcej, skoro – jak twierdzą autorzy – późna zakrzepica dotyczy stentów uwalniających leki, należałoby po ich wprowadzeniu oczekiwać zwiększonego występowania złożonego punktu końcowego, a nie korzystnej zmiany z 15 na 11%. Pamiętać jednak należy, że w skład złożonego punktu końcowego wchodzi zawał mięśnia sercowego, zgon, ponowne PCI i pomostowanie, a wykazano (metaanaliza obejmująca 5261 chorych), że aż do 4 roku po założeniu stentu nie było różnic w śmiertelności i częstości występowania zawałów, a stentom

uwalniającym leki towarzyszyło istotne i znaczne zmniejszenie liczby rewaskularyzacji w porównaniu do stentów metalowych [7]. W innej metaanalizie ($n=4958$, czas obserwacji 5 lat) stwierdzono, że stenty uwalniające lek powodowały istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja) w porównaniu do stentów metalowych [8]. W badaniu obserwacyjnym ($n=7214$) po 2 latach po implantacji stentu stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, istotnie mniejszą częstość występowania zawałów i konieczność rewaskularyzacji na korzyść stentów uwalniających leki [9]. Dane te kłócą się ze stwierdzeniem Jackievicus i wsp. i sugerują, że nie można wykluczyć korzystnej roli stentów uwalniających leki w zmianie częstości występowania złożonego punktu końcowego.

Po trzecie, pozostaje kwestia zastosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) – chyba jeszcze nikt nie zakwestionował roli tromboksanu w agregacji płytek i skurczu naczynia wieńcowego?! Tromboksan synergistycznie potęguje proagregacyjne działanie ADP [10], a ADP indukuje powstawanie tromboksanu [11]. Stąd podwójne leczenie przeciwplatek kłopidogrelem i ASA zmniejsza liczbę epizodów niedokrwiennych u osób z niestabilną dławicą, liczbę zawałów mięśnia sercowego, także u pacjentów poddanych angioplastyce. Tak jak tromboksan synergistycznie potęguje działanie proagregacyjne ADP, tak ASA synergistycznie potęguje przeciwplatekowe działanie tienopirydyny u ludzi: następuje poszerzenie spektrum działania przeciwplatekowego i siły tego działania [12]. Łączne podanie ASA i kłopidogrelu stanowi obecnie kanon leczenia świeżych zawałów mięśnia sercowego za pomocą stentowania. Trudno wyważyć, co jest ważniejsze: ASA czy tienopirydyna, przecież w badaniu CAPRIE w planowanej formalnie podgrupie pacjentów z zawałem serca nie stwierdzono różnicy pomiędzy kłopidogrelem i ASA (korzystniejsze wyniki uzyskano dla ASA), a niewielka, istotna różnica na korzyść kłopidogrelu, obliczona dla wszystkich pacjentów (RR 5,83 vs 5,32%), prawdopodobnie wynikała z dużej różnicy w podgrupie pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (RR 23,8%) [13]. Wobec tego dużym zaskoczeniem w omawianej pracy jest stwierdzenie, że aż 60% pacjentów przed wrześniem 2003 r. (data zmiany polityki refundacyjnej) było wypisywanych ze szpitala z wszczepionym stentem (po zawałe mięśnia sercowego) bez zalecenia stosowania ASA! Autorzy także skłaniają się do poglądu, że pacjenci mogli nie przyjmować ASA razem z kłopidogrelem – po wrześniu 2003 r. aż 80% pacjentów nie przyjmowało ASA (redukcja o 20%, $p < 0,001$) – i w takiej sytuacji prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych powinno być zwiększone, a nie zmniejszone, co powinno wywie-

rać przeciwny wpływ na występowanie złożonego punktu końcowego pomiędzy dwoma okresami badania. Wszystkie cytowane tutaj i inne prace wskazują na skuteczność podwójnego działania przeciwplatek w porównaniu do zastosowania tylko jednego inhibitora płytek. Brak niekorzystnego wpływu odstawienia ASA po zmianie refundacji (przyjmując opisane przez autorów 20% zmniejszenie zużycia) na wyniki sugeruje, że to nie leczenie przeciwplatek odpowiadało za zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (tylko inne omówione wyżej czynniki). Fakt, że autorzy w ogóle nie kontrolowali stosowania drugiego, równie ważnego składnika terapii przeciwplatekowej, poważnie osłabia zasadność wniosków.

Moim zdaniem Jackiewicz i wsp. wynikami swojej pracy mogli co najwyżej zasiać wątpliwość dotyczącą skuteczności kłopidogrelu, zwłaszcza jeśli pacjenci nie stosują go razem z ASA. Inne wnioski autorów są niewzruszone jak skała: 1) „zmiana zasad refundacji... spowodowała zwiększenie...wczesnego dostępu do leku...” i 2) „polityka ograniczania dostępu do leku może w niezamierzony sposób prowadzić do pogorszenia rokowania” – ani pierwszy, ani drugi wniosek nie wymaga dowodzenia; jeśli lek jest skuteczny, to ograniczenie dostępu pogarsza rokowanie i jeśli wymagana jest pisemna zgoda urzędnika, to czas dostępu do leku się wydłuża. *New England Journal of Medicine* jest złotym standardem w piśmiennictwie medycznym, ale zdarza się, jak mówią Anglicy, że czasem „not all that glitters is gold”.

Piśmiennictwo

1. Dowrich C, Frith IL (ed.). *General Practice and Ethics*. Routledge, Londyn, 1999.
2. Paterson JM, et al.: How complete are drug history profiles that are based on public drug benefit claims? *Can J Clin Pharmacol* 2008, 15: e108-116.
3. Steinberg D: The statins in preventive cardiology. *N Engl J Med* 2008, 359: 1426-1427.
4. Steinberg D: Correspondence. *N Engl J Med* 2009, 360: 541-542.
5. www.nationmaster.com/encyclopedia/Drug-eluting-stent
6. www.cadth.ca/media/pdf/372_drug_eluting_stents_ov_e.pdf
7. Stone GW, et al.: Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007, 356: 998-1008.
8. Kastrati A, et al.: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with a bare-metal stents *N Engl J Med* 2007, 356: 1030-1039.
9. Mauri L, et al.: Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008, 359: 1330-1342.
10. Marcinkiewicz E: *Produkcja tromboksanu A2 przez płytki krwi i jej hamowanie przez leki przeciwplatekowe*. Praca doktorska. Akademia Medyczna, Kraków 1981.
11. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA i Mustard JF: Synergism between platelet agents: the role of the arachidonate pathway. *Thromb Res* 1977, 11: 567-580.
12. Spławieńska B, et al.: The efficacy and potency of antiplatelet activity of ticlopidine is increased by aspirin. *Int J Clin Pharm Ther* 1996, 34: 352-356.
13. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996, 348: 1329-1339.