

## АНАЛИЗ РАЗХОД-МИНИМУМ ПРИ ПРЕВЕНЦИЯ НА ТРОМБОТИЧНИ СЪРДЕЧНО- И МОЗЪЧНОСЪДОВИ СЪБИТИЯ С КОМБИНИРАНА ФИКСИРАНА ДОЗОВА ФОРМА

Св. ГЕОРГИЕВА<sup>1</sup>, А. САВОВА<sup>2</sup>, М. МАНОВА<sup>2</sup>, М. ДИМИТРОВА<sup>2</sup> и Г. ПЕТРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

## COST-MINIMIZATION ANALYSIS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR EVENTS WITH A FIXED DOSE COMBINATION FORM

S. GEORGIEVA<sup>1</sup>, A. SAVOVA<sup>2</sup>, M. MANOVA<sup>2</sup>, M. DIMITROVA<sup>2</sup>, G. PETROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Alexandrovskа“, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

**Резюме.** Съречно-съдовите заболявания в световен мащаб са водещата причина за заболяемост и смъртност с 48% дял на смъртност от четирите водещи незаразни заболявания. Антитромбоцитната терапия е един от главните стълбове в лечението на исхемичната болест на сърцето, както и за превенция на мозъчносъдови усложнения. Фиксираната дозова форма ацетилсалицилова киселина/езомепразол е удобна за употреба при еднократно дневно дозиране за предотвратяване на сърдечно-съдови и мозъчносъдови инциденти при пациенти, нуждаещи се от продължително лечение с ниска доза ацетилсалицилова киселина, които имат риск от развитие на язви на стомаха и/или дванадесетопръстника. Настоящото проучване има за цел да анализира фармакоикономическите характеристики на употребата на комбиниран продукт, съдържащ езомепразол и ацетилсалицилова киселина. Комбинираната дозова форма ацетилсалицилова киселина и езомепразол предлага ефикасна и безопасна профилактика на сърдечно-съдовите заболявания, особено при пациенти с гастродуоденални проблеми на цени, по-ниски от лечението с монопродуктите.

**Ключови думи:** фармакоикономика, разход-минимум, ацетилсалицилова киселина, езомепразол

**Summary.** Cardiovascular diseases are a global leading cause of morbidity and mortality, representing 48% of the deaths from the four leading non-communicable diseases. Antiplatelet therapy is one of the cornerstone therapies of ischemic heart disease and the prevention of cerebrovascular complications. The fixed dosage form with acetylsalicylic acid/Esomeprazole is suitable for use as a single daily dosing for the prevention of the cardiovascular and cerebrovascular events in patients who require a long-term treatment with a low dose aspirin and have a risk of the development of gastric and/or duodenal ulcers, too. The aim of the study was to make a pharmacoeconomic evaluation of the usage of the combined medicinal product with acetylsalicylic acid and Esomeprazole. The combined dosage form with acetylsalicylic acid and Esomeprazole provides effective and safe prevention of cardiovascular diseases, especially in the patients with gastroduodenal problems, at lower prices than the treatment with medicinal products containing only one of the active ingredients.

**Key words:** pharmacoeconomics, cost-minimization, acetylsalicylic acid, Esomeprazole

### ВЪВЕДЕНИЕ

Според данни на СЗО сърдечно-съдовите заболявания в световен мащаб са основна причина за заболяемост и смъртност

с 48% дял на смъртност от четирите водещи незаразни заболявания [16]. Данните на НСИ за 2011 г. показват, че главната причина за смъртността в България са болестите на

органи на кръвообръщението, чиято честота е 987.4 на 100 000 души от населението, а относителният им дял е 67.5%. Сред тях най-голяма е честотата на смъртността от мозъчносъдови болести и исхемична болест на сърцето. Най-честата причина за инвалидизиране са болестите на органите на кръвообращението, на които се дължат 38.3% от общия брой на новоинвалидизираните лица [2].

Антитромбоцитната терапия е един от главните стълбове в лечението на исхемичната болест на сърцето, както и за превенция на мозъчносъдови усложнения. Приложението на аспирин при пациенти със стабилна стенокардия, например, намалява честотата на сърдечно-съдовите усложнения с около 30% [1].

Европейското дружество по кардиология в своето „Ръководство за превенция на сърдечно-съдовите заболявания“ препоръчва терапия с ниски дози аспирин за предотвратяване от сериозни сърдечно-съдови инциденти при пациенти с висок риск [3]. Ролята на ацетилсалицилова киселина за лечение и профилактика на тромбоза е разглеждана наскоро от Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy [4]. Обобщена информация за ефикасността и безопасността на антитромбоцитната терапия предоставя проведен метаанализ на 287 вторични проучвания за превенция, проведени от Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration [5]. Продължителният прием на ацетилсалицилова киселина редуцира риска от сърдечно-съдови и мозъчносъдови инциденти с 25% и се препоръчва за първична и вторична профилактика [6].

Ацетилсалициловата киселина дори и при ниски дози може да причини гастроинтестинални усложнения [7], като усложненията не зависят от лекарствената форма, въпреки че ентросолвентните таблетки се асоциират с относително по-малък риск от усложнения [8]. Езомепразол намалява риска от развитие на стомашни и/или дуоденална язва и симптомите, свързани с продължителната употреба на ниски дози аспирин [9].

Фиксираната дозова форма ацетилсалицилова киселина/езомепразол съчетава

протективните сърдечно-съдови ефекти на ниска доза ацетилсалицилова киселина с гастропротективните ефекти на инхибитора на протонната помпа езомепразол. Терапията е удобна за употреба при еднократно дневно дозиране за предотвратяване на сърдечно-съдови и мозъчносъдови инциденти при пациенти, изискващи продължително лечение с ниска доза ацетилсалицилова киселина, които имат риск от развитие на язви на стомаха и/или дванадесетопръстника [10].

Клиничните проучвания при пациенти, които са с умерено повишен риск от язви, показват, че езомепразолът редуцира честотата на стомашно-чревна язва с около 70-85% и риска от кървене на стомашно-чревния тракт с 90%. Рискът от кървене е по-нисък при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина, които едновременно приемат инхибитор на протонната помпа [9].

Нежеланите лекарствени реакции могат да доведат до намален къмплайънс и до спиране на лечението с ацетилсалицилова киселина, което от своя страна може да има сериозни последици след загубата на протективния ефект на ацетилсалицилова киселина в рамките на 10 дни от преустановяването на медикамента. Проучване, проведено в Англия, показва, че спирането на приема на ацетилсалицилова киселина е свързано с 40% увеличение на риска за нежелани сърдечно-съдови събития [11]. Предимство на комбинираните продукти е, че се подобрява значително дългосрочното придържане към предписаната терапия средно с 26% [12].

**Целта** на настоящата статия е да представим анализа на фармакоикономическите характеристики на употребата на комбиниран продукт, съдържащ езомепразол и ацетилсалицилова киселина.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е систематично търсене на публикации за ефикасността, безопасността и стойностната ефективност на ацетилсалицилова киселина в ниска доза и езомепразол. Систематизирани са публикациите в интернет базите Scopus, PubMed, Google Scholar, които са открити чрез комбиниране на ключови думи.

чови думи acetylsalicylic acid, esomeprazole, ефективност, безопасност, стойностна ефективност. Анализирани са доказателствата за терапевтична ефективност, нежеланите лекарствени реакции, фармакоикономически проучвания.

Изчислени са разходите за терапия с всички лекарствени продукти, съдържащи ацетилсалицилова киселина и езомепразол и са изчислени разходите за терапия на пациент на година.

## РЕЗУЛТАТИ

### *Анализ на публикуваните проучвания за ефикасност и безопасност*

Ниски дози ацетилсалицилова киселина се препоръчват при всички клинични условия, в които антитромбоцитната профилактика има благоприятно съотношение полза/риск.

Две основни клинични проучвания са проведени и публикувани с кандидатстващия продукт – ASTERIX [14] и OBERON [15].

Проучването ASTERIX е 26-седмично, мултинационално, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано. Аспиринът в ниска доза е стандартно средство за профилактика на сърдечно-съдови инциденти при рискови пациенти. Продължителното лечение с аспирин в ниска доза е свързано с повишен риск за развитие на нежелани реакции, включително и за развитие на гастродуоденални язви. Това проучване определя ефикасността на esomeprazole за намаляване на риска за развитие на язва на стомаха и/или дванадесетопръстника и на диспептични симптоми при пациенти на продължително лечение с acetylsalicylic acid в ниска доза.

Пациентите са на възраст над 60 год., изходно без ендоскопски данни за гастродуоденална язва, приемащи аспирин 75-325 mg еднократно дневно, и са били рандомизирани в продължение на 26 седмици да получават esomeprazole 20 mg, веднъж дневно, или плацебо. 493 пациенти са били на esomeprazole и 498 на плацебо. По време на 26-седмичната терапия в плацебо-групата 27 пациенти (5,4%) са развили язви на стомаха или дванадесетопръстника, докато в тази на езомепразол – 8 пациенти (1,6%) (пожизнен риск: 6,2% срещу 1,8%;  $p$

$= 0,0007$ ). На 26-ата седмица кумулативният процент пациенти с ерозивен езофагит е бил значително по-нисък за езомепразол, отколкото за плацебо (съответно 4,4% и 18,3%;  $P < 0,0001$ ). На 26-ата седмица пациентите, лекувани с езомепразол, са били с по-голяма вероятност за отзвучаване на паренето зад гръдната кост, киселините и болката в епигастриума ( $p < 0,05$ ). В заключение, при пациенти на възраст над 60 години без гастродуоденална язва, приемането на esomeprazole 20 mg дневно намалява риска за развитие на язви на стомаха и/или дванадесетопръстника и на симптомите, свързани с продължителната употреба на аспирин в ниска доза.

Проучването OBERON е многонационално, рандомизирано, слепо, паралелно-групово, плацебоконтролирано проучване. Рандомизирани са общо 2426 пациенти (52% мъже; средна възраст 68 години), приемащи ежедневно acetylsalicylic acid в ниска доза (75-325 mg). При включването в проучването всички пациенти са били без язва и са разделени на две групи – приемали дневно esomeprazole 20 mg, 40 mg или плацебо в продължение на 26 седмици. След 26 седмици приемане на esomeprazole в доза 40 mg и 20 mg кумулативният процент пациенти с пептична язва намалява с 85%; пептична язва са развили 1,5% от пациентите на езомепразол 40 mg и 1,1% от пациентите на езомепразол 20 mg, в сравнение с 7,4% от пациентите на плацебо ( $p < 0,0001$  и за двете дозировки срещу плацебо). Като цяло esomeprazole показва добра поносимост.

### *Анализ на публикуваните проучвания за стойностна ефективност*

Проведена е икономическа оценка, която използва Марков модел, при който е оценено продължителното влияние от едновременна терапия с инхибитори на протонната помпа върху кръвенето от горния гастроинтестинален тракт и сърдечно-съдовите последиствия при пациенти, използващи ацетилсалицилова киселина като вторична профилактика [15]. Измервани

са събитията на кървене, рецидивиращи миокардни инфаркти и постепенното нарастване на съотношенията разход/ефективност (ICERs). В сравнение със самостоятелното приемане на ацетилсалицилова киселина, лечението с ацетилсалицилова киселина и инхибитор на протонната помпа води до по-малко събития на кървене (3,4% срещу 7,2%) и повишено придържане към лечението с ацетилсалицилова киселина (74% срещу 71%). Подобриенето в придържането към лечението с ацетилсалицилова киселина води до леко редуциране на сърдечно-съдовите проблеми през целия живот и на смъртните случаи (съответно избегнати 26 и 13 смъртни случая на 10 000 пациенти). Едновременната терапия с инхибитори на протонната помпа води до 23 допълнителни дни живот, свързани с намалената сърдечно-съдова смъртност. Като цяло, едновременна терапия води до 38 допълнителни дни живот (14 поради смъртност, свързана с намалено кървене от горния гастроинтестинален тракт, и 23 – поради намалената сърдечно-съдова смъртност) при добавена цена за целия живот от приблизително \$1000 на пациент, водеща до постепенно повишаващо се съотношение разход/ефективност (ICER) от \$19 000 на спестена година живот (LYS). Авторите заключават, че едновременното лечение с инхибитор на протонната помпа и ниска доза ацетилсалицилова киселина като вторична профилактика е с добро съотношение разход/ефективност, но при пациенти на продължителна терапия с антиагреганти. Освен това комбинацията ацетилсалицилова киселина с инхибитор на протонната помпа има потенциал за по-

добрене не само на кървенето от стомашно-чревния тракт, но също и на сърдечно-съдовите последствия.

#### *Разходи за терапия*

На табл. 1 са представени годишните разходи за терапия с комбинацията acetylsalicylic acid 81 mg и esomeprazole 20 mg, които са 247 лв. на пациент. Едномесечното лечение с продукта струва 20,54 лв., което отговаря на цената на ниво производител за опаковка от 30 таблетки.

От разрешените за употреба лекарствени продукти с INN acetylsalicylic acid в анализа са включени само тези, които съдържат до 100 mg acetylsalicylic acid.

На табл. 2 са представени разрешените за употреба в България лекарствени продукти с INN esomeprazole и дозова форма от 20 mg, които имат определена цена от Министерството на здравеопазването. Това са общо 8 лекарствени продукта на 5-ма производители. Средната цена на опаковка на ниво производител е 14,13 лв., а средната цена на таблетка от 20 mg е 0,88 лв., а на милиграм е 0,04 лв.

Всички разрешени за употреба продукти с INN esomeprazole са включени в Позитивния лекарствен списък, като референтната стойност на DDD е 0,95786 лв. и НЗОК заплаща 25% от тази стойност – таблица 3.

На табл. 4 са представени разрешените за употреба лекарствени продукти с INN acetylsalicylic acid и количество на активното вещество до 100 mg. Средната максимална продажна цена е на опаковка е 4,51 лв., на таблетка е 0,095 лв., и на mg е 0,00095 лв.

**Таблица 1.** Годишни разходи за терапия с фиксирана комбинирана дозова форма

INN	Дозова форма	Притежател на РУ	CIP цена на производител	Разходи за терапия на пациент на година
Acetylsalicylic acid и esomeprazole	81 mg / 20 mg x 30 табл.	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Швеция	20,54	246,48

**Таблица 2. Цени на разрешените за употреба лекарствени продукти с INN esomeprazole**

INN	Наименование на лекар- ствения продукт/лекар- ствена форма	Притежател на РУ	Производител	CIP цена на произво- дител
Esomeprazole	Nexium Gastro-resistant tablet 20 mg x 7	AstraZeneca AB, Sweden	AstraZeneca GmbH, Germany	9,54
Esomeprazole	Nexium Gastro-resistant tablet 20 mg x 14	AstraZeneca AB, Sweden	AstraZeneca GmbH, Germany	17,84
Esomeprazole	MEPREZOR 20 mg gastro- resistant tablets x 28	Sandoz d.d, Словения	Salutas Pharma GmbH, Герма- ния, Lek Pharmaceuticals d.d, Словения, Lek S.A., Полша	21,12
Esomeprazole	MEPREZOR 20 mg gastro- resistant tablets x 14	Sandoz d.d, Словения	Salutas Pharma GmbH, Герма- ния, Lek Pharmaceuticals d.d, Словения, Lek S.A., Полша	14,28
Esomeprazole (as magnesium dihydrate)	Emanera gastro-resistant capsules hard 20 mg x 14	KRKA,d.d.,Novo mesto, Словения	KRKA,d.d.,Novo mesto, Сло- вения	7,82
Esomeprazole	Ormus 20 mg gastro-resistant capsules hard x 28	Stada Arzneimittel AG Германия	Ethypharm Z.I, Ethypharm Франция,Famar Франция,Laphai Industries Франция,Rottendorf Pharm	17,60
Esomeprazole	HELIDES 20 mg gastro- resistant capsules x 28	Zentiva k.s. U Kabelovny 130, Чешка Република	Ethypharm, Z. I de Saint, France Ethypharm, Chemin de la Poudriere, France	17,21
Esomeprazole	HELIDES 20 mg gastro- resistant capsules x 14	Zentiva k.s. U Kabelovny 130, Чешка Република	Ethypharm, Z. I de Saint, France Ethypharm, Chemin de la Poudriere, France	7,63

**Таблица 3. Включени в ПЛС лекарствени продукти с INN esomeprazole**

INN	Търговско Име	mg	бр. табл. в опакровка	ПРУ	DDD	цена на ЛП	цена на DDD	Референтна стойност за DDD/ Терапев- тичен курс	Ниво на заплащане
Esomeprazole	NEXIUM 20	20	7	Astra Zeneca AB,Sodertalj	30	15,00	0,95786	4,47	1,12
Esomeprazole	NEXIUM 20	20	14	Astra Zeneca AB,Sodertalj	30	27,41	0,95786	8,94	2,24
Esomeprazole	Мепрезор	20	28	Sandoz d.d., Slovenia	30	32,44	0,95786	17,88	4,47
Esomeprazole	Мепрезор	20	14	Sandoz d.d., Slovenia	30	21,94	0,95786	8,94	2,24
Esomeprazole (as magnesium dihydrate)	Emanera	20	14	KRKA,d.d.,	30	12,29	0,95786	8,94	2,24
Esomeprazole (as magnesium dihydrate)	ORMUS	20	28	STADA Arzneimittel	30	27,04	0,95786	17,88	4,47
Esomeprazole	HELIDES	20	14	Zentiva k.s. Чешка Република	30	12,00	0,95786	8,94	2,24
Esomeprazole	HELIDES	20	28	Zentiva k.s. Чешка Република	30	26,44	0,95786	17,88	4,47

**Таблица 4. Максимална продажна цена на разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Acetylsalicylic acid**

INN	Наименование на лекарственния продукт/лекарствена форма	Притежател на РУ	Производител	Регистрирана максимална продажна цена
Acetylsalicylic acid	Aspirin Cardio 100 mg x 20 tabl.	Bayer AG	Bayer AG	2,76
Acetylsalicylic acid	Aspirin Cardio 100 mg x 50 tabl.	Bayer AG	Bayer AG	6,61
Acetylsalicylic acid	Aspirin 100 mg x 20 tabl.	Bayer AG	Bayer AG	2,33
Acetylsalicylic acid	Aspirin protect tabl. gastr.-res. 100 mg x 90	Bayer Schering Pharma AG, Germany	Bayer AG Germany	10,11
Acetylsalicylic acid	Aspirin protect gastro-resistant tablets 100 mg x 40	Bayer Schering Pharma AG, Germany	Bayer AG Germany	4,85
Acetylsalicylic acid	TROMBOGARD tablet 100 mg x 20	Адифарм ЕАД	Адифарм ЕАД	1,51
Acetylsalicylic acid	TROMBOGARD tablet 100 mg x 100	Адифарм ЕАД	Адифарм ЕАД	4,50
Acetylsalicylic acid	ANOPYRIN tablet 100 mg x 50	Zentiva a.s., Slovak Republic	Zentiva a.s., Slovak Republic	3,75
Acetylsalicylic acid	THROMBO ASS gastro-resistant tablet 100 mg x 30	Lannacher Heilmittel G.mb.H. – Austria	„ФЗ Милве“ АД	2,36
Acetylsalicylic acid	Aspetin Protect Adipharm tabl.100mg x 30	Адифарм ЕАД	Адифарм ЕАД	2,44
Acetylsalicylic acid	ACETYSAL CARDIO 100 mg x 30 gastro resist tabl	Actavis Group PTC ihf, Iceland	Actavis Limited Malta	2,99
Acetylsalicylic acid	ACETYSAL CARDIO 100 mg x 100 gastro resist tabl	Actavis Group PTC ihf, Iceland	Actavis Limited Malta	8,49
Acetylsalicylic acid	ACETYSAL CARDIO 75 mg x 100 gastro resist tabl	Actavis Group PTC ihf, Iceland	Actavis Limited Malta	6,99
Acetylsalicylic acid	Acetylin Protect 100 mg gastro-resistant tablets x 30	Фармацевтични заводи Милве АД	Фармацевтични заводи Милве АД	3,52

### АНАЛИЗ РАЗХОД-МИНИМУМ

Цената на една комбинирана дозова форма е 0,68 лв., в която количеството на активните вещества е съответно 81 mg ацетилсалицилова киселина и 20 mg езомепразол. Закупувайки по отделно две таблетки от монопродуктите пациентите биха заплатили 0,975 лв. (0,095 и 0,88). Разликата в стойността на лечение за 1 година е представена в табл. 5. Данните за очаквания брой пациенти са осреднени стойности на месечните продажби по информация на IMS.

**Таблица 5. Спестявания на година от употребата на комбинираната дозова форма**

	Разходи за лечение с комбинирана форма	Разходи за лечение с моно продуктите	Разлика (лв.)
На пациент на ден	0,68	0,975	0,295
На пациент на година	248,20	355,88	107,68
На 1000 пациенти на година	248 200	355 880	107 680
На всички вероятни пациенти (150 хил.) на година	37 230 000	53 382 000	16 152 000

При използването на комбинирания продукт ще бъдат спестени ежегодно 107 680 лв. на всеки 1000 лекувани пациенти, а за очаквания брой от 150 000 пациенти спестяванията ще бъдат на стойност 16 152 000 лв.

В България са регистрирани 987.4 на сто хиляди души от населението със сърдечно-съдови заболявания, поради което очаквания брой на рисковите пациенти е 75 055. При тези данни, ако всички приемат комбинирана терапия реалните спестявания ще бъдат около 9 млн. лв.

### Допълнителни икономически ползи

Данните от клиничните проучвания позволяват да се изчислят следните допълнителни икономически ползи от реимбурсирането на комбинираната дозова форма.

Отчетено е намаление на мозъчносъдовите инциденти с 25% при продължително приемане на ацетилсалицилова киселина, както и на стенокардните усложнения с 30%. При 987.4 на сто хиляди души от населението регистрирани със сърдечно-съдови заболявания очакваният брой на рисковите пациенти е 75 055. Цената на клиничната пътека на инсулт,

лекуван без тромбоза (КП 1) е 613 лв., дори и един инсулт да бъде избегнат съотношението между амбулаторната профилактика с комбинираната дозова форма на стойност 248 лв. и цената само на хоспитализацията е 1 към 3, т.е. на всеки един инвестирани лев в профилактика с комбинираната дозова форма се спестяват 3 лв. от избегнат инсулт.

Съгласно проучването OBERON след 26-седмичен прием на комбинираната дозова форма риска от развитие на язва и пептични усложнения намалява с 5,9% при пациентите, които не приемат като допълнение езомепразол. На 100 пациенти това е намаление от 5,9 души. По клинична пътека 026 заболявания на горния гастроинтестинален тракт ежегодно се лекуват 18 957 пациенти, като стойността, която НЗОК заплаща, е 600 лв. Общият брой на подобни усложнения, който може да бъде избегнат, е 1119, които ще спестят около 671 077 лв.

В ПЛС в България има включен един продукт, съдържащ комбинация от два антитромбоцитни продукта (клопидогрел и ацетилсалицилова киселина) – film-coated tablets 75 mg/100 mg в опаковка от 28 таблетки на цена 40,75 лв. Цената на самостоятелното лечение с клопидогрел е 17 лв., а с ацетилсалицилова киселина – 2 лв., т.е. комбинираният продукт се предлага на по-висока цена от монопродуктите, което повишава разходите за НЗОК, а не ги намалява, както е при комбинацията езомепразол и ацетилсалициловата киселина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинираната дозова форма ацетилсалицилова киселина и езомепразол предлага ефикасна и безопасна профилактика на сърдечно-съдовите заболявания, особено при пациенти с гастродуоденални проблеми на цени по-ниски от лечението с монопродуктите.

Приложението на комбинирания продукт ще спести близо 8 млн. лв., ако се предположи, че всички нуждаещи се приемат монотерапия.

Комбинираната терапия също така предоставя допълнителни икономически ползи, които ще доведат до намаление на разходите за хоспитализации от страна на НЗОК.

### Библиография

1. Гочева, Н. и Д. Аврамов. Резистентност към лечението с аспирин и клопидогрел. – Наука Кардиология, **2**, 2007, 59-63.
2. НСИ, Здравеопазване 2011, <http://www.nsi.bg/publications/Zdrave2011.pdf>.
3. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice 2007.
4. Patrono, C. et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. – Chest, **119**, 2001, 39S-63S.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. – BMJ, **324**, 2002, 71-86.
6. Vandvik, P. et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines – Chest, **141**, 2012, 2 suppl. e637S-e668S.
7. Weil, J. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. – BMJ, **310**, 1995, 827-830.
8. Petroski, D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. – Clin. Ther., **15**, 1993, 314-320.
9. Yeomans, N. D. Reducing the risk of gastroduodenal ulcers with a fixed combination of esomeprazole and low-dose acetyl salicylic acid. – Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., **5**, 2011, № 4, 447-455.
10. Burness, C. B. et L. J. Scott. Acetylsalicylic acid/esomeprazole fixed-dose combination. – Drugs Aging, **29**, 2012, № 3, 233-242.
11. Garcia Rodriguez, L. et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. – BMJ, **343**, 2011, d4094.
12. Bangalore, S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. – Am. J. Med., **120**, 2007, № 8, 713-719.
13. Yeomans, N. et al. Efficacy of Esomeprazole (20 mg Once Daily) for Reducing the Risk of Gastroduodenal Ulcers Associated With Continuous Use of Low-Dose Aspirin. – Am. J. Gastroenterol., **103**, 2008, 2465-2473.
14. James, Sh. et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON). – Heart, **97**, 2011, 797-802.
15. Saini, S. et al. Cost-effectiveness of Proton Pump Inhibitor Cotherapy in Patients Taking Long-term, Low-Dose Aspirin for Secondary Cardiovascular Prevention. – Arch. Intern. Med., **168**, 2008, № 15, 1684-1690.
16. WHO, World Health Statistics, 2011 [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS2011\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2011_Full.pdf).

Постъпила – 23.01.2014 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Светла Георгиева  
УМБАЛ „Александровска“  
Медицински университет  
ул. „Св. Г. Софийски“ 1  
1431 София

✉ Address for correspondence:

Svetla Georgieva  
UMHAT Alexandrovska  
Medical University  
1 Sv. G. Sofiyski St.  
Bg – 1431 Sofia