

ارزیابی فناوری سلامت داروی تنکتیلاز در مقایسه با رتپلاز در درمان بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد در ایران

سلیمان باش زر^{۱،۲*}، سوگند تورانی^۲، شکوفه نیکفر^۳، حمید رواقی^۴، مریم حبیبی^۵

• دریافت مقاله: ۹۶/۱۱/۱۶ • دریافت مقاله اصلاح شده: ۹۷/۲/۲۴ • پذیرش مقاله: ۹۷/۲/۲۶



چکیده

مقدمه: با توجه به نبود شواهدی مبنی بر اینکه کدام یک از داروهای ترومبولیتیک در درمان انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی هزینه اثربخش تر هست، این مطالعه با هدف ارزیابی هزینه اثربخشی داروی جدیدتر تنکتیلاز در مقابل رتپلاز در درمان بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی در ایران انجام پذیرفت.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت بود. استراتژی جستجو با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط در پایگاه‌های داده‌ای Medline، Cochrane library، PubMed Central، Web of Science، Embase در فاصله سال‌های ۱۹۸۰ تا مارس ۲۰۱۷ به منظور پیدا کردن مطالعات اثربخشی، ایمنی و اقتصادی جستجو شدند. ارزیابی کیفیت مطالعات توسط دو نفر به صورت مستقل با استفاده از چک لیست استروب انجام گرفت و داده‌ها با استفاده از فرم استخراج داده‌های کاکرین استخراج شدند.

یافته‌ها: سه مطالعه شرایط لازم را برای ورود به مطالعه داشته و هر سه دارای کیفیت بالا بودند. مرگ‌ومیر در سه گزارش بین تنکتیلاز و رتپلاز مقایسه شده بود که نتایج دو مطالعه با ۷۸۱ نمونه، اثربخشی یکسان دو داروی تنکتیلاز و رتپلاز را در میزان مرگ‌ومیر نشان داد. نتایج حاصل از تحلیل هزینه اثربخشی نشان داد که داروی رتپلاز داروی هزینه اثربخش تری نسبت به داروی تنکتیلاز بود (هزینه ۱۰۵۰۰۰۰۰ ریال در برابر ۲۲۵۷۴۸۲۰ ریال).

بحث و نتیجه‌گیری: داروی رتپلاز در مقایسه با داروی تنکتیلاز به دلیل هزینه پایین تر و همچنین ایمنی و اثربخشی یکسان، ارجح بود و با توجه به وضعیت اقتصادی کشور توصیه می‌شود از این دارو استفاده شود.

واژگان کلیدی: ارزیابی فناوری سلامت، رتپلاز، تنکتیلاز، انفارکتوس حاد میوکارد، ارزشیابی اقتصادی

ارجاع: باش زر سلیمان، تورانی سوگند، نیکفر شکوفه، رواقی حمید، حبیبی مریم. ارزیابی فناوری سلامت داروی تنکتیلاز در مقایسه با رتپلاز در درمان بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد در ایران. مجله پژوهش‌های سلامت محور ۱۳۹۷؛ ۱(۴): ۶۲-۵۱.

۱. کارشناس ارشد، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکترا، کمیته تحقیقات دانشجویی، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳. دانشیار، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۴. دانشیار، گروه مدیریت و اقتصاد دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. پزشک عمومی، دستیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* **نویسنده مسئول:** تهران، خیابان ولیعصر، خیابان شهید یاسمی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی

Email: sbashzar03@gmail.com

تلفن: ۸۸۷۹۴۳۰۱ - ۰۲۱

مقدمه

تی، برقراری مجدد جریان خون در عروق بسته شده (ری پرفیوژن) به صورت فوری است و هدف از این درمان جلوگیری از نکرورز میوکارد و نجات میوکارد در معرض خطر، کاهش بروز نارسایی قلبی و در نهایت افزایش طول عمر بیمار است.

یکی از درمان‌های رایج در سکتة قلبی با بالا رفتن قطعه اس-تی، ترومبولیتیک تراپی است. در این روش با کمک داروهای لیزکننده لخته، تلاش می‌شود انسداد در رگ کرونر برطرف شود. داروهای فیبرینولیتیک به دو دسته داروهای غیراختصاصی برای فیبرین شامل استریتوکیناز و داروهای اختصاصی برای فیبرین شامل آلتپلاز، رتپلاز و تنکتپلاز تقسیم می‌شوند (۸-۴،۶). رتپلاز، اولین فیبرینولیتیک نسل سوم و در واقع نوعی فعال کننده پلاسمینوژن بافتی به شکل غیرگلیکوزیله است (۹،۱۰). رتپلاز با انجام فرایند موتاسیون حذفی بر روی آلتپلاز به دست می‌آید (۹،۱۱،۱۲). این دارو با دو دوز بولوس تجویز می‌شود که ۱۰ میلیون واحد در عرض ۲ تا ۳ دقیقه و بعد ۱۰ میلیون واحد، سی دقیقه بعد تکرار می‌شود. این دارو همچنین در لیست دارویی کشور وجود دارد. داروی تنکتپلاز که داروی جدیدتری نسبت به رتپلاز است، نیمه عمر طولانی‌تری دارد و به دلایل عوارض کمتر، امکان تجویز سریع و آسان‌تر در زمره داروهای ارجح برای تجویز قرار دارد و به صورت یک دوز منفرد بولوس وریدی بر اساس وزن تجویز می‌شود (۱۳).

از آنجایی که رتپلاز در فهرست رسمی دارویی کشور قرار دارد و همچنین تحت پوشش بیمه بوده، ولی تنکتپلاز که داروی جدیدتری است، هنوز در لیست دارویی کشور قرار نگرفته است؛ لذا این مطالعه با هدف ارزیابی داروی تنکتپلاز در مقایسه با داروی

بیماری‌های قلبی-عروقی هم در زنان و هم در مردان شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در سراسر جهان می‌باشند (۱). از ۵۶ میلیون مورد مرگ‌ومیر که در سراسر جهان در سال ۲۰۱۲ رخ داد، ۱۷/۵ میلیون مورد مرگ‌ومیر مربوط به بیماری‌های قلبی-عروقی بوده که حدود ۳۱/۲۵ درصد از کل مرگ‌ومیر مربوط به بیماری‌های غیرقابل انتقال بود (۲). همچنین این بیماری‌ها سبب بروز عوارض، ناتوانی قابل توجه و کاهش بهره‌وری می‌شوند و در رأس علل هزینه‌ساز سیستم مراقبت‌های بهداشتی و درمانی قرار دارند (۲). بر اساس مطالعات بار جهانی بیماری‌ها، بیماری‌های قلبی-عروقی اولین علت مرگ در ایران با ۱۹۶/۳۲ در صد هزار نفر و ۳۹۱۱/۲۵ دالی (Disability-Adjusted Life Year) ایجاد شده در صد هزار نفر از جمعیت می‌باشند (۳). طبق آخرین آمارهای منتشر شده جهانی تقریباً ۴۰-۲۵ درصد از موارد سکتة حاد قلبی همراه با بالا رفتن قطعه اس-تی هستند و در سال‌های اخیر، درمان آن از روش فارماکولوژیک به روش عمدتاً مکانیکال تغییر یافته که این موضوع به همراه پیشرفت‌های ایجادشده در درمان دارویی باعث کاهش قابل توجه در میزان مرگ‌ومیر آن شده است (۳-۵). سکتة قلبی با بالا رفتن قطعه اس-تی، (STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction) وخیم‌ترین تظاهر سندرم حاد کرونری و تهدیدکننده حیات هست. با توجه به این که زمان شروع درمان در پیشگیری از عوارض و مرگ‌ومیر آن نقش دارد، تشخیص و شروع درمان آن باید به سرعت انجام شود (۳،۴). درمان استاندارد برای بیمار مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس -

رتپلاز در درمان بیماران مبتلا به آنفارکتوس میوکارد حاد در ایران از کلیه جنبه‌های مربوط به ارزیابی فناوری سلامت انجام پذیرفت تا شواهد کافی از نظر بالینی، هزینه‌ای، هزینه اثربخشی، اخلاقی و جنبه‌های مختلف حقوقی و اجتماعی برای تصمیم‌گیری درباره افزودن یا اضافه نمودن این دارو به فهرست رسمی دارویی کشور و تحت پوشش بیمه قرار دادن یا ندادن آن را جهت استفاده سیاست‌گذاران و برنامه‌ریزان تأمین نماید.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت بود. برای انجام مرور سیستماتیک آن، ابتدا سؤال ساختار یافته بر اساس (Population Intervention Comparison Outcome PICOD: Design) طرح شد که در آن جمعیت مورد بررسی شامل بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی بودند. مداخله شامل داروی تنکتیلاز و مقایسه اثر آن با داروی رتپلاز بود. پیامدها شامل مرگ و میر، آنفارکتوس مجدد، خونریزی، آلرژی، آنافیلاکسی، شوک کاردیوژنیک، ایسکیمی مجدد، افت فشار خون، حوادث عروقی مغزی، برادی کاردی، نارسایی احتقانی قلب و ST Segment resolution >50% بودند. سپس پژوهش‌های کارآزمایی بالینی و مشاهده‌ای که رژیم دارویی تنکتیلاز را در مقایسه با رتپلاز (در ترکیب با سایر داروها یا به تنهایی) بررسی کرده بودند، جستجو شدند. به منظور جمع‌آوری اطلاعات، پایگاه‌های داده‌ای Endnote نسخه ۱۷، Embase، Cochrane library، Medline، PubMed Central، Web of Science، با طرح استراتژی‌های مناسب جستجو، مورد بررسی قرار

گرفتند. انجام جستجو برای دستیابی به مطالعات فارسی نیز در پایگاه‌های داده‌ای Iranmedex و SID، Magiran صورت پذیرفت. جستجو در این پایگاه‌های داده‌ای از تاریخ ۱۹۸۰/۰۲/۰۶ تا تاریخ ۲۰۱۷/۰۶/۲۰ انجام پذیرفت.

راهبرد جستجو شفاف بود و حساسیت را با ترکیب کلیدواژه‌های Myocardial infarction، heart ST segment، STEMI، infarction، elevation myocardial infarction، reteplase، Retavase، r-PA، thrombolysis و در ترکیب با دیگر اسامی داروها و نام‌های تجاری آن‌ها در جستجو افزایش داده و همچنین به جهت دستیابی به بیشترین مطالعات از Mesh، Free text استفاده گردید. جستجو کاملاً محدود به زبان‌های انگلیسی و فارسی بود. پس از جستجوی الکترونیک مطالعات، لیست منابع مطالعات نهایی نیز جهت جستجوی دستی تهیه شد و منابع به صورت دستی نیز توسط پژوهشگر به منظور دستیابی به مطالعاتی که احتمالاً یافت نشده بود، بررسی شدند. در ادامه، به منظور یافتن مطالعات منتشر نشده، وبسایت‌های مربوط به انجمن‌های قلب-عروق ایران و آمریکا و تعدادی از کشورهای دیگر مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین کتابچه‌ها و مقالات آنلاین کنگره‌ها و سمینارها مورد جستجو قرار گرفتند. بعد از اتمام جستجو تمام مقالات یافت شده وارد نرم‌افزار Endnote نسخه ۱۷ گردید. پس از حذف موارد تکراری عناوین و چکیده، مطالعات بر اساس معیارهای ورود و خروج توسط دو نفر به صورت مجزا مورد بررسی قرار گرفتند.

مداخلات در نرم افزار Reviw Manager نسخه ۵,۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری مانتل-هنزل استفاده شد. به منظور محاسبه میزان ناهمگنی و گزارش این میزان به صورت کمی، از آزمون I^2 استفاده شد. در صورت وجود ناهمگنی مطالعات از Random Effects Model و در صورت وجود همگنی از Fixed-Effects Model برای انجام متاآنالیز استفاده شد.

دیدگاه این مطالعه در ارزیابی اقتصادی، ارائه دهنده خدمت بود. به منظور انجام ارزیابی اقتصادی از نتایج مرور سیستماتیک استفاده گردید. سپس به منظور انجام ارزیابی اقتصادی و بسته به وضعیت اثربخشی دو دارو در پیامد مرگ و میر با توجه به الگوی بکارگیری تحلیل در مطالعات ارزشیابی اقتصادی، تصمیم‌گیری در خصوص نوع ارزشیابی اقتصادی صورت گرفت.

همچنین به منظور بررسی و تحلیل جنبه‌های اخلاقی، سازمانی، اجتماعی و قانونی داروی تنکتیلاز از چک لیست مربوط به HTA Core Model استفاده شد. بدین صورت که سؤالات مربوط به جنبه‌های اخلاقی، سازمانی، اجتماعی و قانونی این چک لیست در اختیار ۳ نفر متخصص قلب و عروق و ۲ نفر متخصص داروسازی بالینی قرار گرفت و پس از تکمیل جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها

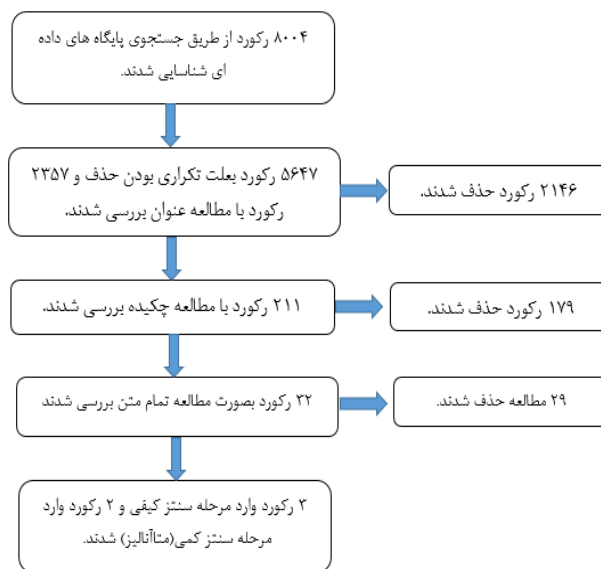
بر اساس PICOD و معیارهای ورود و خروج مقالات و بر اساس استراتژی جستجو، در مجموع ۸۰۰۴ مقاله جستجو شد. ابتدا تعداد ۵۶۴۷ رکورد تکراری از نتایج جستجو حذف شدند. پس از حذف

استخراج داده‌ها با استفاده از فرم استخراج داده کارکین (Cochrane) برای مطالعات (RCTs and NRS) استفاده شد. همچنین به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به این پژوهش از چک لیست STROBE: Strengthening the Reporting of (Observational Studies in Epidemiology) و همچنین روش استاندارد توصیه شده توسط مؤسسه کارکین استفاده گردید. همچنین جهت ارزیابی خطر تورش در مطالعات منتخب از چک لیست ارزیابی خطر تورش Cochrane EPOC Group's استفاده شد و پس از تکمیل چک لیست، داده‌ها برای هر کدام از مطالعات به نرم افزار RevMan نسخه ۵,۳ وارد شد و ارزیابی خطر تورش انجام پذیرفت. تمامی ابزارهای مورد استفاده به این دلیل که مورد استفاده گروه کارکین بودند، از روایی و پایایی برخوردارند (۱۴). شایان ذکر است به منظور پیش‌دآوری در انتخاب یک سند در مرحله غربال مطالعات به وسیله مطالعه متن کامل، همه مطالعات توسط دو نفر (پژوهشگر و یک نفر متخصص داروسازی بالینی) به صورت مستقل مورد بررسی قرار گرفتند. هیچ مطالعه‌ای بعد از ارزیابی کیفیت، از مطالعه خارج نشد و همه مطالعات وارد تحلیل نهایی شدند.

ارزیابی اثربخشی و ایمنی مداخلات از طریق بررسی پیامدهایی نظیر پیامدهای مرگ و میر، آنفارکتوس مجدد، خونریزی، آلرژی، آنافیلاکسی، شوک کاردیوژنیک، ایسکیمی مجدد، افت فشارخون، حوادث عروقی - مغزی، برادی کاردی، نارسایی احتقانی قلب و ST Segment resolution >50% که با توجه به جدیدترین مقالات انجام شده به دست آمدند، انجام پذیرفت و با استفاده از استخراج شاخص یکسان از مطالعات منتخب، پیامدهای

متن به دلیل نداشتن معیارهای ورود حذف شدند. در نهایت ۳ مقاله به صورت متن کامل که همه آن‌ها از نوع مطالعات مشاهده‌ای بودند، وارد مرحله سنتز کیفی مطالعه شدند و در مواردی که مطالعات در پیامدهایی همگون بودند، وارد متاآنالیز گردیدند (شکل ۱).

موارد تکراری، تعداد ۲۳۵۷ مقاله باقی ماند که از این تعداد ۲۱۴۶ مقاله با مطالعه عنوان، حذف شدند. ۲۱۱ مقاله با مطالعه چکیده مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان تعداد ۱۷۸ مقاله حذف شدند. از یک مطالعه، فقط چکیده در دسترس بود که آن نیز وارد مطالعه شد. سپس از میان ۳۲ مقاله که به متن کامل آن‌ها دسترسی وجود داشت، ۲۹ مقاله با مطالعه کامل



شکل ۱: فرآیند انتخاب و غربالگری مطالعات

و تعداد حوادث را در گروه‌های مورد مطالعه ذکر نکرده بود؛ امکان محاسبه با داده‌های موجود نبود و همچنین به این دلیل که پژوهشگر از نویسنده مسئول در خصوص ارسال نتایج به صورت رخداد شواهد در هر گروه جوابی را دریافت نمود، وارد متاآنالیز نشد و تنها به ارائه نتایج آن در مباحث کیفی مرور سیستماتیک اکتفا شد. تمامی گزارش‌هایی که وارد متاآنالیز شده بودند داده‌ها را به یک صورت واحد در نتایج خود ارائه دادند.

از میان سه مطالعه، Pelluri و همکاران منبع مالی خود را ذکر نکرده بود (۱۷). با توجه به معیارهای ارزیابی کیفیت مطالعات مشاهده‌ای مطالعات دارای

همان‌طور که ذکر شد، سه مطالعه مشاهده‌ای شامل مطالعات Al-Zakwani و همکاران (۱۵)، Panduranga و همکاران (۱۶)، Pelluri و همکاران (۱۷) معیارهای ورود به این پژوهش را داشتند. این سه مطالعه به مقایسه تنکتیلاز و استرپتو کیناز و رتپلاز به‌طور هم‌زمان پرداخته بودند. تمام گزارش‌ها به زبان انگلیسی بودند. تعداد کل شرکت‌کنندگان در مطالعات برابر با ۳۳۹۳ نفر بودند. در خصوص مقایسه تنکتیلاز با رتپلاز مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده انجام نشده بود. همچنین مطالعه Al-Zakwani و همکاران (۱۵)، به این دلیل که از نسبت شانس برای ارائه نتایج خود استفاده نموده بود

کیفیت متوسط به بالا بودند و همگی وارد مرحله سنتز کیفی شدند.

جدول ۱: ویژگی‌های مطالعات وارد شده به پژوهش در خصوص مقایسه داروی تنکتیپلاز با رتپلاز

نام نویسنده و سال	تعداد بیماران	طراحی مطالعه	معیار ورود	پیگیری	منبع مالی	نام مجله
Al-Zakwani و همکاران ۲۰۱۲	۱۷۶۵	مشاهده‌ای	آنفارکتوس میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۳۰ روزه	انجمن قلب خلیج فارس و حمایت مالی از شرکت سانوفی آونتیس و شرکت مخابرات قطر	J Thromb Thrombolysis
Panduranga و همکاران ۲۰۱۲	۱۵۳۸	مشاهده‌ای	آنفارکتوس میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۱ ماه تا ۱ سال	انجمن قلب خلیج فارس	Heart views
Pelluri و همکاران ۲۰۱۴	۹۰	مشاهده‌ای	آنفارکتوس میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۳۰ روزه	ذکر نشده بود.	Int Journal Pharma and Bio Sciences

به تنکتیپلاز به همراه داشته بود و به عبارتی کارایی داروی رتپلاز در این مطالعه بالاتر از تنکتیپلاز بود (۱۷). همچنین نتایج مطالعه Al-Zakwani و همکاران نشان داد که ارتباط آماری معنی‌داری در پیامدهای شوک کاردیوژنیک، انفارکتوس مجدد، خونریزی شدید، سکته مجدد بین رتپلاز و تنکتیپلاز وجود ندارد (۱۵).

در خصوص پیامد آنفارکتوس مجدد، مطالعه Panduranga و همکاران بروز آنفارکتوس مجدد در گروه درمان شده با تنکتیپلاز را برابر با ۳/۳۳ درصد و در گروه درمان شده با رتپلاز برابر با صفر درصد گزارش کرد و عنوان کرد که رتپلاز در برابر تنکتیپلاز از ایمنی بالاتری برخوردار است (۱۶). همچنین مطالعه Pelluri و همکاران بروز حوادث عروقی مغز را در افراد دریافت کننده تنکتیپلاز، ۳/۳۳ درصد و برای افراد دریافت کننده رتپلاز در صفر درصد گزارش نمود و عنوان داشت بروز این حوادث در افراد دریافت کننده تنکتیپلاز در مقایسه با رتپلاز

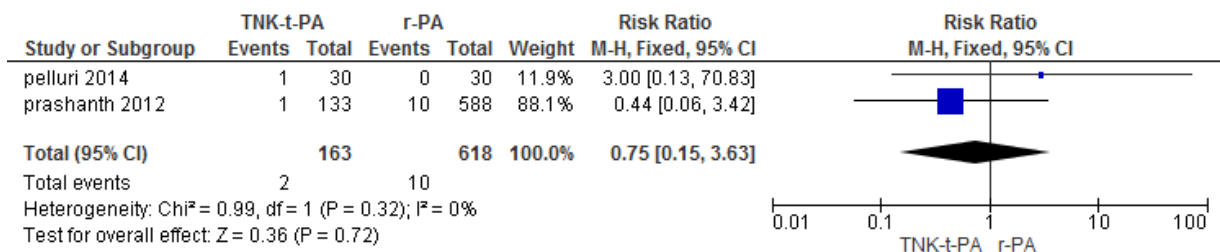
هر سه مطالعه مرگ‌ومیر را گزارش نمودند که Panduranga و همکاران (۱۶) در مطالعه خود میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی، را به صورت یک ماهه و یک‌ساله گزارش نمود. در این مطالعه تعداد مشاهده‌ها برای مرگ‌ومیر بیمارستانی برای تنکتیپلاز ۶/۷ درصد (۱۱ مورد) و برای رتپلاز ۳/۷ درصد بود که این میزان برای تنکتیپلاز در بیمارستان بیشتر بود؛ ولی مشخص نکرد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود یا نبود؛ اما شواهد مرگ‌ومیر یک ماهه و یک‌ساله برای تنکتیپلاز به ترتیب ۰/۸ درصد و صفر درصد و برای رتپلاز به ترتیب ۱/۷ درصد و ۱/۷ درصد گزارش شد که برای هر دو مورد این میزان در بیماران دریافت‌کننده رتپلاز بالاتر بود (۱۶). مطالعه Pelluri و همکاران مرگ‌ومیر را در گروه مصرف کننده تنکتیپلاز برابر با ۳/۳۳ درصد افراد گروه و در گروه بیماران درمان شده با رتپلاز برابر با صفر درصد گزارش کرد و این مفهوم را بیان نمود که مصرف رتپلاز در افراد این مطالعه مرگ‌ومیر کمتری را نسبت

بیشتر بود (۱۷).

مطالعه پلثوری همچنين پیامد ST Segment resolution >50% را در ۹۰ درصد (۲۷ نفر) از افراد دریافت‌کننده رتپلاز و ۸۶/۶۶ درصد از افراد دریافت‌کننده تنکتپلاز گزارش کرده بود و این مفهوم را بیان نمود که مصرف رتپلاز در بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد اثربخشی بهتری از نظر ST Segment resolution >50% نسبت به تنکتپلاز داشت (۱۷).

به دلیل همگونی نتایج دو مطالعه Panduranga و همکاران و Pelluri و همکاران در خصوص پیامد مرگ‌ومیر که مهم‌ترین پیامد برای محقق بود (۱۶، ۱۷)، امکان انجام متاآنالیز وجود داشت. در همین راستا، دو مطالعه با تعداد نمونه ۷۸۱ نفر وارد متاآنالیز پیامد مرگ‌ومیر به دنبال مصرف داروها شدند. آزمون I^2 که جهت سنجش ناهمگونی بین مطالعات به

کار رفته بود نشان داد که مطالعات همگن بوده و میزان ناهمگونی میان آن‌ها صفر درصد به دست آمد و بر اساس کتاب راهنمای کاکرین و با توجه به مقدار $P=0/۳۲$ ، مطالعات همگن بوده و نتایج می‌توانند با هم ترکیب شوند. در مجموع ۱۶۳ نفر در گروه دریافت‌کننده تنکتپلاز و ۶۱۸ نفر در گروه دریافت‌کننده رتپلاز قرار داشتند که ۲ نفر (۱/۲ درصد) از گروه دریافت‌کننده تنکتپلاز و ۱۰ نفر (۱/۶ درصد) از گروه دریافت‌کننده رتپلاز پیامد مرگ‌ومیر را بروز داده بودند. خطر نسبی کلی در مدل ثابت با روش ماتل - هنزل برابر با ۰/۷۵ و دامنه اطمینان ۹۵ درصد آن ۰/۱۵ تا ۳/۶۳ بود ($P=0/۷۲$) و به این جهت که عدد یک را در بر می‌گرفت، نشان داد که تأثیر دو دارو مشابه بوده و اختلاف آماری معنی‌داری میان دو دارو در رخداد مرگ‌ومیر وجود نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱: انباشت آنالیز پیامد مرگ‌ومیر تنکتپلاز در مقابل رتپلاز

مکتوب قابل قبول بودن وارد نمودن داروی تنکتپلاز مشروط به برابری هزینه‌های دارو با داروی آلتپلاز اعلام کرده بود، قیمت این دارو نیز از بررسی‌های شرکت شفایاب که وارد کننده داروی آلتپلاز نیز هست به دست آمد. همچنین قیمت داروی رتپلاز از بیمارستان‌های قلب شهید رجایی تهران، بیمارستان

از آنجایی که تاکنون برای صدور ثبت کد برای داروی تنکتپلاز در سامانه سازمان غذا و دارو اقدامی انجام نشده و این دارو هیچ‌گونه ورود تک نسخه‌ای به کشور نداشته است، دسترسی به قیمت واقعی آن در کشور امکان‌پذیر نمی‌باشد؛ اما از آنجایی که سازمان غذا و دارو به شرکت وارداتی شفایاب به صورت

قیمت دلار برابر با ۴۲۰۰۰ ریال بود، قیمت دارو برای وارد کننده به میزان ۲۲۵۷۴۸۲۰ ریال بود و قیمت داروی رتپلاز در همین زمان برابر با ۵۲۵۰۰۰۰۰ ریال محاسبه شد (جدول ۲).

قلب شهید چمران اصفهان و همچنین از سازمان غذا و دارو و شرکت‌های وارد کننده داروها به دست آمد. از آنجایی که قیمت داروی تنکتیلاز در شهریور سال ۱۳۹۶ برابر با ۵۳۷/۴۹ دلار بود و در زمان محاسبات،

جدول ۲: قیمت داروهای مورد مطالعه در سال ۱۳۹۶

نام دارو	شرایط تعهد	شکل	دوز	قیمت
رتپلاز	رعایت شرایط راهنمای طبابت	ویال	10U/10ML	۵۲۵۰۰۰۰
	بالینی و عدم افزایش قیمت تا دو سال			
نکتیلاز	تحت پوشش بیمه‌ای قرار ندارد.	ویال	دوز منفرد وریدی بر اساس وزن	۲۲۵۷۴۸۲۰

داشتند که این داروها تفاوت چندانی ندارند. همچنین در خصوص عوامل درون سازمانی نظیر هماهنگی‌های بین بخشی، تبادل اطلاعات درون سازمانی و عوامل برون سازمانی هر ۵ متخصص اتفاق نظر داشتند که مشکل خاصی در بکارگیری دارو، فرآیند بکارگیری دارو، کارکنان، همکاری و ارتباط و نوع سرمایه‌های موردنیاز، مدیریت و کنترل بکارگیری داروی تنکتیلاز وجود نداشته و استفاده از آن تا حدودی آسان‌تر از داروی رتپلاز می‌باشد.

علاوه بر موضوعات اقتصادی، فردی، سیاسی، اخلاقی و ارتباطی و همچنین زیست‌پزشکی مباحثی همچون اختیار بیمار، حریم خصوصی بیمار، عدالت در نظام سلامت، اختیار و امنیت، قوانین بازار، مسائل قانونی فناوری و همچنین تمامی حوزه‌های اجتماعی که بیمار طی مدت بیماری و درمان با آن‌ها سروکار دارد، مورد بررسی گرفتند و هر ۵ متخصص اعتقاد داشتند که دو داروی مورد مطالعه در این زمینه‌ها مشابه بوده و نحوه برخورد با آن‌ها تقریباً یکسان می‌باشد. ایشان همچنین بر این نظر بودند که دسترسی به دارو، سرعت انتقال بیمار به محل ارائه

قیمت هرکدام از داروها برای یک فرد مبتلا به آنفارکتوس میوکارد با توجه به دوزهای مصرفی متفاوت است؛ بنابراین اگر داروی رتپلاز مورد استفاده قرار گیرد، قیمت تمام شده دارو برای ارائه دهنده خدمت برابر با ۱۰۵۰۰۰۰۰ ریال بود و در صورتی که تنکتیلاز تجویز شود قیمت داروها با توجه به میزان دوز موردنیاز برابر با ۲۲۵۷۴۸۲۰ ریال بود که بر اساس ماتریس تصمیم در تحلیل ارزشیابی اقتصادی به این دلیل که داروهای مورد مطالعه اثربخشی یکسانی در پیامدهای مورد مطالعه با توجه به نتایج حاصل از متاآنالیز داشتند، داروی تنکتیلاز در مقایسه با داروی رتپلاز داروی گران‌تری محسوب می‌شد؛ بنابراین داروی رتپلاز داروی هزینه اثربخش‌تر بود.

متخصصین در خصوص جنبه‌های اخلاقی، سازمانی، اجتماعی و قانونی داروی تنکتیلاز، ارزش‌های رفتاری و اخلاقی مربوط به داروی تنکتیلاز، موضوعات اختیار، شأن انسانی، کرامت انسانی، مضر نبودن فناوری، جوانب اخلاقی داروی تنکتیلاز را همانند داروی رتپلاز دانستند و اعلام

خدمات می‌تواند بر تصمیم‌گیری افراد تجویز کننده نوع دارو تأثیرگذار باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از متاآنالیز پیامد مرگ‌ومیر (خطر نسبی برابر با ۰/۷۵ و دامنه اطمینان ۹۵ درصد آن ۰/۱۵ تا ۳/۶۳ بود $P=0/72$) و همچنین تحلیل کیفی انجام شده در پیامدهایی که برای تصمیم‌گیری در خصوص مصرف و یا عدم مصرف داروهای حیاتی بودند (مثل مرگ‌ومیر) اختلاف آماری معنی‌داری میان داروها وجود نداشت؛ به عبارتی تأثیر داروها در بروز این پیامدها یکسان بود. همچنین پیامدهای گزارش شده در هر سه مطالعه و نتایج حاصله از این مطالعات نشان می‌دهد که تعداد موارد مشاهده شده مرگ‌ومیر برای تنکتپلاز در مقایسه با رتپلاز بیشتر بوده است؛ اما معنی‌داری آماری آن‌ها مشخص نشده بود (۱۷-۱۵). در مطالعه Pelluri و همکاران نیز عنوان شده که کارایی داروی رتپلاز در خصوص کاهش مرگ‌ومیر در مقایسه با تنکتپلاز بالاتر بود (۱۷). نتایج مطالعه Al-Zakwani و همکاران نشان داد که ارتباط آماری معنی‌داری در پیامدهای شوک کاردیوژنیک، آنفارکتوس مجدد، خونریزی شدید، سکتة مجدد بین رتپلاز و تنکتپلاز وجود ندارد (۱۵).

در خصوص پیامد آنفارکتوس مجدد، Panduranga و همکاران عنوان کردند که رتپلاز در برابر تنکتپلاز از ایمنی بالاتری برخوردار است (۱۶). همچنین مطالعه Pelluri و همکاران نشان داد بروز حوادث عروقی مغز در افراد دریافت‌کننده تنکتپلاز در مقایسه با رتپلاز بیشتر بود و همچنین اثربخشی بهتر داروی رتپلاز را در مقایسه با تنکتپلاز در پیامد ST

$Segment\ resolution >50\%$ بیان می‌کند (۱۷). همچنین نظر به اینکه دوز تجویزی داروها متفاوت هستند و با توجه به قیمت متفاوت داروها برای درمان یک فرد مبتلا به آنفارکتوس میوکارد با داروهای ترومبولیتیک، اگر داروی رتپلاز و تنکتپلاز تجویز شود قیمت داروها با توجه به میزان دوز موردنیاز به ترتیب برابر با ۱۰۵۰۰۰۰۰ ریال و ۲۲۵۷۴۸۲۰ ریال خواهد شد که بر اساس ماتریس تصمیم در تحلیل ارزشیابی اقتصادی به این دلیل که داروهای مورد مطالعه اثربخشی یکسانی در پیامدهای مورد مطالعه با توجه به نتایج حاصل از متاآنالیز داشتند، داروی تنکتپلاز در مقایسه با رتپلاز داروی گران‌تری محسوب می‌شد.

به هر حال نتایج ایمنی و اثربخش نشان می‌دهند که برای پیشگیری از عواقب نامطلوب بیماری آنفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس - تی داروی رتپلاز داروی مناسبی می‌باشد و می‌توان آن را مورد استفاده قرار داد، مهم‌تر از همه نتیجه حاصل از متاآنالیز پیامد مرگ‌ومیر به دنبال مصرف این دو دارو می‌باشد که نشان داده است هر دو دارو به یک اندازه اثربخش هستند و اثر هر دو دارو در جلوگیری از مرگ‌ومیر یکسان می‌باشد. همچنین تحلیل جنبه‌های اخلاقی، قانونی و سازمانی این دو دارو بر اساس نظر متخصصین، اختلافی را در استفاده از هر کدام از داروها نشان نداد؛ اگرچه چندین مطالعه ایمنی و اثربخشی داروهای ترومبولیتیک را نشان داده‌اند (۲۲-۱۸)؛ اما مطالعه مروری نظام‌مند و یا جامعی که دو داروی تنکتپلاز و رتپلاز را با هم مقایسه کرده باشد، موجود نبود و این به همراه نبود مطالعات کارآزمایی بالینی قوی و مناسب به منظور بررسی سایر پیامدهای مهم در تصمیم‌گیری مانند خونریزی، سکتة، افت

فناوری سلامت داروی تنکتپلاز در مقایسه با داروهای آلتپلاز، رتپلاز و استرپتوکیناز در درمان بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد در ایران» در مقطع کارشناسی ارشد رشته ارزیابی فناوری سلامت در سال ۱۳۹۵ به شماره قرارداد ۹۳۱۱۵۹۲۰۰۱ و دارای کد اخلاق IR.IUMS.REC 1395.9311592001 بوده که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران اجرا شد.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشتند. این مطالعه دارای کد اخلاق از کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایران می باشد.

فشارخون و مواردی از این قبیل، از مشکلات پژوهش می باشد که توصیه می شود در مطالعات آینده این موضوع مدنظر قرار گیرد و انجام مطالعات بالینی چند هسته ای در کشور به منظور انتخاب اثربخش ترین و کم هزینه ترین داروهای ترومبولیتیک در جهت ارتقاء سلامت جامعه ایران صورت پذیرد.

پیشنهادها

نظر به گران تر بودن داروی تنکتپلاز و موجود نبودن آن در کشور و همچنین به سبب جلوگیری از خروج ارز، از داروی رتپلاز در درمان بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد با داروهای ترومبولیتیک استفاده گردد.

سپاسگزاری

این مقاله بخشی از پایان نامه تحت عنوان «ارزیابی

References

1. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J* 2003;146(2):331-8. doi:10.1016/S0002-8703(03)00181-9
2. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. *Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) is an independent global health research center at the University of Washington. Global burden of disease [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://ihmeuw.org/4mjd>.
4. Tourani S, Bashzar S, Nikfar S, Ravaghi H, Sadeghi M. Effectiveness of tenecteplase versus streptokinase in treatment of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Tehran Univ Med J* 2018; 76 (6):380-7. Persian
5. Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. *Hurst's the Heart. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. 14th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2017.
6. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):210-47. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.001.
7. Aasa M, Henriksson M, Dellborg M, Grip L, Herlitz J, Levin LA, et al. Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction-Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial. *Am Heart J* 2010;160(2):322-8. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.008.
8. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9282):605-13.
9. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for

acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(16):1632-46.

doi.org/10.1161/01.CIR.97.16.1632

10. Vallejo LF, Rinas U. Strategies for the recovery of active proteins through refolding of bacterial inclusion body proteins. *Microb Cell Fact* 2004;3(1):11. doi: 10.1186/1475-2859-3-11

11. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996;94(5):891-8.

doi.org/10.1161/01.CIR.94.5.891

12. Dormiani K, Khazaie Y, Sadeghi HM, Rabbani M, Moazen F. Cloning and expression of a human tissue plasminogen activator variant: K2S in *Escherichia coli*. *Pak J Biol Sci* 2007;10(6):946-9. doi: 10.3923/pjbs.2007.946.949

13. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181940

14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2011 Mar 2]. Available from <https://training.cochrane.org/handbook>

15. Al-Zakwani I, Ali A, Zubaid M, Panduranga P, Sulaiman K, Abusham A, et al. Impact of type of

thrombolytic agent on in-hospital outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients in the Middle East. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(3):280-6. doi: 10.1007/s11239-012-0698-6.

16. Panduranga P, Al-Zakwani I, Sulaiman K, Al-Habib K, Al Suwaidi J, Al-Motarreb A, et al. Clinical profile and mortality of ST-Segment elevation myocardial infarction patients receiving thrombolytic therapy in the Middle East. *Heart Views* 2012;13(2):35-41. doi: 10.4103/1995-705X.99224.

17. Pelluri R, Vanitha Rani N, Ramesh M, Kannan G, Thennarasu P. Safety and efficacy of streptokinase, reteplase and tenecteplase in patients with acute STELEVATED myocardial infarction in an intensive cardiac care unit of a Tertiary Care Teaching Hospital. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2014; 5(4):29 – 38.

18. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986 22;1(8478):397-402.

19. Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991;303(6816):1499-503.

20. Collins R, Peto R, Parish S, Sleight P. ISIS-3 and GISSI-2: no survival advantage with tissue plasminogen activator over streptokinase, but a significant excess of strokes with tissue plasminogen activator in both trials. *Am J Cardiol* 1993;71(12):1127-30. doi.org/10.1016/0002-9149(93)90591-Y

21. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci* 2016;12(6):1181-7. doi: 10.5114/aoms.2016.58929

22. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82. doi:10.1056/NEJM199309023291001

Health Technology Assessment of TNK-ase vs. Reteplase in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in Iran

Bashzar Salman^{1,2*}, Tourani Sogand³, Nikfar Shekoufeh⁴, Ravaghi Hamid³, Habibi Maryam⁵

• Received: 05. 02. 2018

• Revised: 14. 05. 2018

• Accepted: 16. 05. 2018



Abstract

Background & Objectives: Due to the lack of evidence about the most cost-effective thrombolytic drug in the treatment of acute myocardial infarction with the ascension of the ST segment, this study was conducted to evaluate the cost effectiveness of tenecteplase, as a new medicine, versus Reteplase in the treatment of acute myocardial infarction patients with the ascension of the ST segment in Iran.

Methods: This study was a type of health technology assessment study. We searched the MEDLINE, Cochrane Library (DARE-EED-HTA, Web of Science and EMBASE databases (from March 1980 to March 2017) by using related keywords for finding cost-effectiveness, safety and economic studies. The qualities of studies were independently assessed by STROBE checklist and data were extracted using Cochrane data extraction form.

Results: Three studies were eligible for inclusion and all three were of high quality. Mortality had been compared between Tenecteplase and Reteplase. The results of two studies with 781 samples had showed the same efficacy for Tenecteplase and Reteplase in regard to mortality rate. According to the cost-effectiveness analysis, Reteplase is more cost effective than TNK-ase (250 \$ versus 537.49 \$).

Conclusion: Reteplase, due to the same safety and effectiveness but lower cost, is preferred to Tenecteplase and considering the current economic conditions of Iran, it is recommended to be used in the treatment of acute myocardial infarction patients with the ascension of the ST segment.

Keywords: Health Technology Assessment, Acute Myocardial Infarction, Tenecteplase, Reteplase, Economic evaluation

• **Citation:** Bashzar S, Tourani S, Nikfar S, Ravaghi H, Habibi M. Health Technology Assessment of TNK-ase vs. Reteplase in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in Iran. Journal of Health Based Research 2018; 4(1): 51-62.

1. MSc, Department of Health Services Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Ph.D Student, Student Research Committee, Department of Research and Technology, Kerman University of medical Sciences, Kerman, Iran

3. Associate Professor, Department of Health Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Associate Professor, Department of Pharmaceutical Economics and Management, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. MD, Internal Medicine Assistant, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

***Correspondence:** Department of Health Management, School of Health Management and Information Sciences, Rashid Yasemi St., Valiasr St., Tehran, Iran

Tel: 00982188794301

Email: Sbashzar03@gmail.com