

精准医疗体系下神经内科药学服务模式的探讨与实践

黄珊^{1*}, 宋洪涛^{1#}, 林玮玮²(1.南京军区福州总医院药学科,福州 350025;2.福建医科大学附属第一医院药学部,福州 350005)

中图分类号 R45 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0154-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.03

摘要 目的:探讨精准医疗体系下临床药师在神经内科开展药学服务的模式及其所发挥的作用。方法:介绍基因检测技术、群体药动学模型、个体化血药浓度监测等精准化药学手段在神经内科开展药学服务的实践及其作用。结果:临床药师借助基因检测技术,协助临床医师判断氯吡格雷药物的临床疗效,制订华法林的个体给药方案;利用群体药动学预测患者丙戊酸钠的给药剂量;利用血药浓度监测手段制订个体化的用药指导方案,提高临床疗效的同时降低了药品不良反应。结论:精准药学服务可有效地为患者提供最佳的给药方案,预测初始治疗剂量及最佳治疗浓度,提高药物治疗效果、减少药品不良反应。

关键词 精准医疗;神经内科;精准药学服务

Discussion and Practice of Pharmaceutical Care Model of Neurology Department under Precision Medicine System

HUANG Shan¹, SONG Hongtao¹, LIN Weiwei²(1. Dept. of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore pharmaceutical care model provided by clinical pharmacists in neurology department under precision medicine system and the role of clinical pharmacists. METHODS: The practice and role of precision pharmaceutical care methods in neurology department were introduced, such as gene test technology, population pharmacokinetic model and individual plasma concentration monitoring. RESULTS: By using gene test technology, clinical pharmacists assisted clinical physicians to judge clinical efficacy of clopidogrel and develop individual dosing regimens of warfarin; predicted the dose of sodium valproate by using population pharmacokinetics; formulated individual medication guide by using blood concentration monitoring. Better clinical efficacy had been obtained and ADR reduced. CONCLUSIONS: Precision pharmaceutical care can effectively provide patients with optimal dosing regimens, predict initial dose and optimal therapeutic concentrations, improve efficacy and reduce ADR.

KEYWORDS Precision medicine; Neurology department; Precision pharmaceutical care

精准医疗是指与患者分子生物病理学特征(如基因组信息)相匹配的个体化诊断和治疗策略^[1]。2015年1月底,美国启动了精准医疗计划^[2],这将为医药领域带来一系列革命性的变化,也将对临床药学的服务模式产生深远的影响,需要临床药师们认真思考及应对由此带来的机遇和挑战。本文通过具体案例分析,阐述临床药师利用基因检测技术、群体药动学模型、个体化血药浓度监测等精准化药学手段在神经内科开展药物服务的情况,探讨基于精准医疗的药学服务在神经内科的作用,以期精准医疗体系下的临床药学服务提供参考。本文所涉及的临床试验方案均经南京军区福州总医院(简称“我院”)医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1 基因检测指导抗血小板治疗方案的制订

卒中是神经内科的常见疾病,而缺血性卒中约占卒中的41%~79%^[3]。抗血小板聚集治疗能使缺血性卒中或短暂性缺血发作患者非致死性卒中复发风险降低25%^[4],美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)指南推荐硫酸氢氯吡格雷用于非心源性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)的二级预防^[5]。然而,细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19基因多态性显著影响硫酸氢氯吡格雷的疗效,与野生型CYP2C19*1等位基因相比,*2是最为常见的能引起CYP2C19功能缺失的等位基因,其携带者称

为慢代谢者^[6]。2010年3月,美国FDA对硫酸氢氯吡格雷(波立维)的说明书进行了第3次修改,通过加框警告的方式明确指出:CYP2C19慢代谢者,硫酸氢氯吡格雷活性代谢物(氯吡格雷)暴露下降,不能充分抑制血小板,药物疗效降低^[7]。对于慢代谢者,可考虑换药或改变治疗策略。临床药师可通过基因检测手段,确定患者CYP2C19的基因类型,从而为抗血小板治疗方案的制订提供参考。

例1:患者1,男性,65岁,身高170 cm,体质量65 kg,诊断为:(1)脑梗死;(2)双侧颈内动脉狭窄;(3)双侧颈动脉硬化症(伴斑块形成)。入院后予阿司匹林0.1 g,qn,抗血小板聚集;阿托伐他汀钙片20 mg,qn,调节血脂、稳定斑块等脑梗死常规治疗。入院第2天行颈动脉彩超示:(1)双侧颈动脉内中膜增厚;(2)双侧颈动脉多发斑块形成;(3)双侧颈内动脉颅外段管腔狭窄(左侧狭窄约89%,右侧狭窄约83%)。据AHA/ASA指南推荐:发病30 d内伴有症状性颅内动脉严重狭窄(狭窄率70%~90%)的缺血性卒中或TIA患者,应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗90 d(Ⅱ级推荐,B级证据)^[6]。医师予以加用硫酸氢氯吡格雷75 mg,qd。临床药师建议用药前可对患者行CYP2C19基因检测,确定其基因类型后再制订最佳的抗血小板治疗方案,医师表示接受。基因检测结果显示:该患者的CYP2C19基因型为*2*2突变纯合子型,表明其为硫酸氢氯吡格雷慢代谢患者。临床药师通过查阅文献获知,对于携带CYP2C19*2杂合子的患者,将硫酸氢氯吡格雷加量至标准剂量的3倍(每日225 mg),可使血小板反应性达到非CYP2C19*2基因携带患者应用标准剂量(每日75 mg)的相同水平;但对于携

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0591-22859853。
E-mail:huangshan8357@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0591-22859853。E-mail:sohoto@vip.163.com

带纯合子的患者,即使将剂量加至标准剂量的4倍(每日300 mg),也无法达理想的治疗效果^[8-9]。结合AHA/ASA指南推荐,西洛他唑100 mg, bid,可作为阿司匹林和硫酸氢氯吡格雷的替代治疗药物(Ⅱ级推荐, B级证据)^[5],临床药师建议医师选用“西洛他唑+阿司匹林”联合抗血小板治疗方案,医师表示接受;同时,考虑到西洛他唑初始使用时可能引起头痛和心悸等不良反应^[10],故先给予小剂量。经与医师共同探讨后,确定给药方案为:予西洛他唑50 mg, bid, po+阿司匹林100 mg, qn, po, 双联抗血小板,此后逐渐增加西洛他唑剂量至100 mg, bid。患者出院后门诊随访半年,未再发生心血管事件(包括死亡、心梗、卒中),且未出现出血、胃部不适等不良反应。

对硫酸氢氯吡格雷存在低反应性的患者,发生动脉血栓事件的风险更大,常规负荷剂量(300 mg)或维持剂量(75 mg)的非个体化给药方法,迫切需要改变。与常规的统一给药方案相比,通过基因检测的精准药学服务,能更有利地为临床决策提供参考并选择合适的替代治疗方案,从而在分子学水平的基础上,为临床疾病亚型群体提供更精准的诊疗。

2 基因导向的华法林个体化抗凝治疗

非瓣膜病心房颤动研究荟萃分析显示^[11],华法林可使卒中的相对危险度降低64%,全因病死率显著降低26%。但华法林给药后个体差异大,传统给药模型治疗过程中严重出血或栓塞等不良事件的发生并不少见,大大增加了患者的再住院率。大量研究表明,CYP2C9、维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)的基因多态性与华法林的抗凝治疗疗效有关,携带CYP2C9*2*3基因型的患者CYP2C9酶活性减弱,导致华法林血药浓度升高,抗凝作用增强,所以这类患者需要降低华法林剂量;而携带VKORC1-1639 G基因型的患者,对华法林治疗不敏感,需要服用高剂量。因此,基因导向的华法林治疗受到广泛关注^[12]。2005年,美国FDA将VKORC1、CYP2C9基因检测要求写入华法林说明书,建议在使用华法林前要考虑到基因信息对剂量需求的影响^[13]。临床药师可将患者基因型及相关临床信息代入国际华法林药物基因组学联合会(IWPC)建立的模型中,以获取华法林推荐维持剂量,为临床提供个体化抗凝治疗方案^[14]。

例2:患者2,男性,55岁,身高170 cm,体质量74 kg,以“突发左侧肢体无力伴言语含糊1 d”为主诉入院。既往10年心房颤动病史,未服用抗凝药物,诊断为:(1)脑梗死;(2)阵发性心房颤动;(3)频发房性早搏。入院后予阿司匹林抗血小板聚集,阿托伐他汀钙调节血脂、稳定斑块,依达拉奉清除自由基,奥拉西坦改善脑功能,美托洛尔、胺碘酮控制心率等治疗。患者有心房颤动病史,此次脑梗死的病因为心源性栓塞的可能性较大,推荐口服华法林抗凝治疗,以预防血栓栓塞的再发事件。药师建议可对该患者进行基因检测,以预估华法林初始给药剂量,医师接受建议。检测结果显示,患者的基因型为CYP2C9*1*3、VKORC1-GA型。入院第10天复查颅脑CT未见出血转化,梗死灶与入院前相仿,患者神志清楚,生命体征平稳,根据《2014 AHA-ASA卒中和TIA二级预防指南更新建议》停用抗血小板方案,改为华法林抗凝治疗。药师将患者基因检测结果代入IWPC模型,估算该患者华法林周剂量为8.521 4 mg,药师建议初始给药方案为:1.5 mg, qod(日期为单号), 1.0 mg, qod(日期为双号),连续服用3 d,检测患者国际标准化比值(INR)为1.98,基本达到目标强度范围(2.0~3.0)。3 d后,患者心率控制良好,医师予以停用控制心率药物胺碘酮。因停用与华法林相互作用的胺碘酮,药师再次利用IWPC模型重新估算患者现所需的华法林周剂量为7.968 4 mg,建议调整华法林的给药方案为:1.5 mg, qod(日期为单号), 0.75 mg, qod(日期为双号),连续使用新方案3 d,检测INR值为2.07。药师认为该患者体内华法林血药浓度已达稳态,抗凝治

疗方案可维持不变。患者出院前临床药师给予华法林用药教育并嘱患者填写华法林用药日记,随访3个月,患者INR值维持在2.0~2.7之间,无牙龈出血、胃部不适、黑便等不良反应。

华法林用于心房颤动患者的长期抗凝治疗,国内实际临床应用常规起始剂量为3 mg, qd,但往往不能使INR值较快达到目标强度范围(2.0~3.0)。与传统治疗方案相比,在华法林治疗开始之前进行基因型检测,根据患者遗传学特征进行个体化治疗,同时结合患者的合并用药,精确制定华法林个体化治疗方案,可以尽快使INR值达到目标强度,缩短患者的治疗周期。

3 群体药动学模型预测抗癫痫药物的剂量调整

癫痫的发病率为0.5%~0.7%,是继脑血管疾病后的第二大神经系统顽疾^[15]。丙戊酸钠是目前常用的一线抗癫痫药物,但该药个体差异大、治疗窗窄,与其他抗癫痫药物存在相互作用,临床需个体化给药^[16]。利用丙戊酸钠定量给药模型^[17],临床药师将群体药动学(Population pharmacokinetics, PPK)模型导入NONMEM软件的贝叶斯反馈模块,预测患者服用不同频次剂量丙戊酸钠所能达到的稳态谷浓度,以帮助临床制定给药方案。

例3:患者3,女性,1岁11个月,体质量11.5 kg,以“外伤致人事不省4 d”为主诉入院,入院后患者多次癫痫发作。结合患者受伤情况,考虑为局灶性癫痫,按其体质量医师予丙戊酸钠口服液5 ml, tid,抗癫痫治疗。患者癫痫发作次数较前明显减少,使用该剂量的丙戊酸钠5 d后,检测该药血药浓度为125.6 μg/ml,大大超过了正常血药浓度范围(50~100 μg/ml),医师考虑若继续使用该剂量的丙戊酸钠可能会造成严重的不良反应,故请临床药师重新估算该患者服用丙戊酸钠的有效剂量,以期达到适宜的治疗浓度。首先,药师向患者提供参与研究的知情同意书,获得患者知情同意后,据患者作息时间设定丙戊酸钠合理的给药频次,拟定服药时间为08:00、15:00、21:00;然后,药师将患者个体资料及服药时间输入NONMEM软件,设定血药浓度采血时间为08:00,患者服用丙戊酸钠剂量为2、3、4、5 ml, tid,估算1个月后将达到的稳态谷浓度分别为32.5、63.7、92.7、113.2 μg/ml,结合预测结果,“3 ml, tid”方案及“4 ml, tid”方案均可达到正常血药浓度,分别为63.7、92.7 μg/ml;但考虑患者的癫痫类型为局灶性癫痫,而丙戊酸钠为广谱抗癫痫药物,是癫痫全面性发作的首选药物,现患者采用全面性发作的抗癫痫药物来控制局灶性癫痫,因此临床药师建议医师选用血药浓度接近正常范围高限的“4 ml, tid”方案来,医师接受建议。最终给药方法确定为:丙戊酸钠口服液4 ml, tid。使用新给药方案后,患者癫痫症状控制良好,复查血常规、肝功能、电解质均处于正常范围内。在新剂量使用10 d后再次复查丙戊酸钠血药浓度,为80.5 μg/ml,处于正常血药浓度范围内。患者出院后仍沿用丙戊酸钠4 ml, tid的给药方案,随访患者癫痫控制情况良好,血象、肝功能等指标正常。

4 血药浓度监测下的个体化抗感染方案的建立

中枢神经系统感染是神经内科常见的疾病之一,及时、有效的抗感染治疗对其预后具有重要意义^[18]。万古霉素是治疗耐甲氧西林革兰阳性菌致颅内感染的首选药物,但其治疗窗窄、血药浓度个体差异较大,因此需通过治疗药物血药浓度监测来指导个体化给药,以提高患者疗效、降低不良反应的发生率。2011年,美国感染病学会(IDSA)发表的指南指出,万古霉素的谷浓度应提高至10 mg/L以上、必要时应提高至15~20 mg/L,以达到理想的临床治愈率及较低的不良不良反应发生率^[19]。临床药师可利用血药浓度监测手段并结合患者实际情况,给出个体化的用药指导,使血药浓度监测不再是简单的数值,而是个体化用药指导方案及精准医疗的重要参考。

例4:患者4,男性,53岁,体质量59 kg,以“发热、头痛3 d,

人事不省1 d”为主诉入院,入院查体:体温41.2℃,心率128次/min,血压154/108 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),颈抵抗,颈胸距3横指,克氏征阳性;血常规示:白细胞 $24 \times 10^9 L^{-1}$,C反应蛋白(CRP) >90 mg/ml,降钙素原(PCT)5.06 ng/ml,白细胞介素(IL)6 54.47 pg/ml;脑脊液检查示:白细胞 $214 \times 10^6 L^{-1}$,葡萄糖4.17 mmol/L,氯133 mmol/L,蛋白2.68 g/L;肾小球滤过率53.5 ml/min。临床诊断为化脓性脑膜炎,予万古霉素1.0 g,q12 h+美罗培南1 g,q8 h经验性抗感染治疗。考虑到入院时患者肾功能不全,为降低万古霉素对肾功能的损伤,临床药师建议在万古霉素第6剂给药前半小时采血检测其血药浓度,结果为9.1 mg/ml。临床药师通过充分了解病情,获知患者抗感染治疗3 d后体温仍有39.2℃,血象、CRP、PCT等感染指标均较高,感染症状未见明显改善,肾小球滤过率为52.6 ml/min。因此,结合血药浓度监测结果及患者病情,临床药师建议虽然万古霉素血药浓度略低于治疗窗,但考虑患者肾功能不全,可暂维持1 g,q12 h的治疗方案;但患者感染未见明显好转,根据桑福德抗微生物治疗指南^[20]推荐,对于肾小球滤过率 >50 ml/min的脑膜炎患者,美罗培南可采用2 g,q8 h的给药方案,故最终向临床科室推荐美罗培南2 g,q8 h+万古霉素1 g,q12 h的抗感染方案,并建议密切监测肾功能变化,医师接受建议。在使用新方案治疗3 d后,患者体温逐渐下降,维持在37.6~38.2℃,感染指标较之前明显好转,再次复查肾功能示肾小球滤过率54.7 ml/min。

5 讨论

精准医疗是对疾病的分类、预防、诊断、治疗、预后的革命性转变,随着个体化精准医疗时代的来临^[21],在影响临床诊疗的同时也对临床药学服务提出了更高的要求。目前,以基因检测、群体药动学、血药浓度监测为主要技术手段的精准药学服务已在各大医院常规开展并显现出巨大的发展潜力。神经内科相关疾病的用药常常因基因类型的不同、药物治疗窗窄及个体差异大等种种原因,导致治疗效果不佳。本研究中,临床药师借助基因检测技术,协助临床医师判断硫酸氢氯吡格雷药物的临床疗效,制定华法林的个体给药方案;利用群体药动学预测患者丙戊酸钠的给药剂量;利用血药浓度监测手段制订个体化的用药指导方案,提高临床疗效的同时降低了药品不良反应,体现了精准药学服务在临床诊疗中发挥的重要作用。

尽管以基因检测、血药浓度监测及群体药动学为主的精准药学服务能为神经内科相关疾病的临床诊疗方案提供有益的参考,但人体是一个高度组织化的复杂系统,基因检测、血液成分数据、群体药动学结果尚不能完全解释疾病治疗过程中的整体生物学行为,仍有待进一步分析与探讨。例如:(1)CYP2C19基因的变异只能解释部分血小板药物抵抗现象,是否还存在其他基因的影响仍需进一步研究^[22];(2)基因检测指导治疗是否能减少心血管事件还需大规模临床试验证实^[23];(3)群体药动学结果受到患者病理生理状况及相关基因位点多态性等因素的影响^[24];(4)目前,能进行监测的药物只占神经内科临床常用药品的10%左右,且空白血浆的处理及保存是否合格、样品与对照品的提取是否平行、哪种监测方法更合理准确等方面还存在问题^[25]。因此,从样本采集、实验操作程序、分析中的质控到分析结果报告的规范化,都需要建立完整的质量保证体系,同时还需借助大规模多水平组学生物学技术(如蛋白组学、代谢组学、基因组学、转录组学及表型组学等)及计算机大数据分析工具,这样才能更好的对临床治疗方案的选择及调整提供有意义的指导。

精准医疗理念指导下的医疗模式的转变给临床药学的发展带来了机遇与挑战,客观上要求临床药师们具备全科知识技能,解决患者作为一个整体系统的复杂医学问题。借助于基因检测、血药浓度监测及群体药动学的精准药学服务可为

临床诊疗方案提供有益的帮助,已显现出巨大的发展潜力,但精准医疗技术尚处于起步阶段,还有待于临床医师及药师们的共同努力。

参考文献

- [1] 杭渤,束永前,刘平,等.肿瘤的精准医疗:概念、技术和展望[J].科技导报,2015,33(15):14.
- [2] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9):793.
- [3] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3):264.
- [4] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324(7329):71.
- [5] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2160.
- [6] 李彦,胡永芳,周宏灏.基因检测在氯吡格雷抗血小板治疗中的意义[J].中国临床药理学杂志,2012,28(9):694.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of plavix clopidogrel in patients who are poor metabolizers of the drug[DB/OL]. [2015-11-12].http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety/Postmarket_Drug_Safety_Information_for_Patientsand_Providers/ucm_203888.htm.
- [8] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2011, 306(20):2221.
- [9] Aradi D, Tornoyos A, Pintér T, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(11):1061.
- [10] 董智慧,符伟国,王玉琦.西洛他唑治疗下肢缺血的治疗与安全性观察[J].中国临床医学,2009,16(4):514.
- [11] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12):857.
- [12] 唐文仪,苏敏红,陈剑,等.基因指导的华法林治疗与传统治疗效果比较的荟萃分析[J].岭南心血管病杂志,2015, 21(1):87.
- [13] 向倩,王梓凝,谢秋芬,等.房颤患者的华法林基因个体化治疗[J].中国临床药理学杂志,2014,30(1):43.
- [14] The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):753.
- [15] Koshy S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy[J]. *Int J Pharm Pract*, 2012, 20(1):65.
- [16] Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(1):S11.
- [17] 林玮玮,王长连,黄品芳,等.群体药动学原理建立卡马西平和丙戊酸的定时定量给药模型及临床应用[J].中国医

西格列汀治疗 2 型糖尿病的药物经济学研究

祝菁菁*, 陈 文[#](复旦大学公共卫生学院, 上海 200032)

中图分类号 R19;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0157-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.04

摘要 目的: 考察西格列汀治疗 2 型糖尿病的健康效果、成本及成本-效果。方法: 通过 PubMed、Web of Scienic 检索与筛选文献, 选择不同的糖尿病治疗方案进行比较, 包括西格列汀合并二甲双胍 vs. 格列美脲合并二甲双胍、西格列汀合并二甲双胍 vs. 阿卡波糖合并二甲双胍、西格列汀单药 100 mg vs. 阿卡波糖单药 100 mg, tid。运用英国预测结局模型对不同治疗方案的长期治疗成本与长期治疗效果分别进行两两比较, 并作出经济学评价。模型运行时间为 40 年, 成本与效用的贴现率为 3.0%。结果: 与格列美脲合并二甲双胍、阿卡波糖合并二甲双胍比较, 西格列汀合并二甲双胍方案延长的生命年(LYG)分别为 0.03 年和 1.22 年, 每延长 1 个 LYG 所需的额外费用分别为 44 055 元和 1 923 元, 低于世界卫生组织(WHO)建议的 3 倍人均国内生产总值(GDP)(125 724 元); 且分别延长了 0.02 个质量调整生命年(QALY)和 0.95 个 QALY; 每延长 1 个 QALY 所需的额外费用分别为 58 717 元和 2 475 元, 低于 WHO 建议的 3 倍人均 GDP(125 724 元)。与阿卡波糖单药 100 mg, tid 比较, 西格列汀单药 100 mg/d 方案处于绝对优势, 延长了 LYG(0.72 年)和 QALY(0.58 年), 且节约了费用(557 元)。结论: 按照 WHO 建议的 3 倍人均 GDP 为阈值(125 724 元), 西格列汀治疗 2 型糖尿病具有较好的成本-效果。

关键词 西格列汀; 格列美脲; 阿卡波糖; 药物经济学; 2 型糖尿病; 英国预测结局模型

Pharmacoeconomic Evaluation of Sitagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

ZHU Jingjing, CHEN Wen (School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate health effect, cost and cost-effect of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. METHODS: By retrieving PubMed, Web of Science, different diabetes mellitus therapy plans were selected and compared, including sitagliptin combined with metformin vs. glimepiride combined with metformin, sitagliptin combined with metformin vs. acarbose combined with metformin, sitagliptin 100 mg vs. acarbose 100 mg, tid. UKPDS Outcomes Model was used to compare the long-term medical costs and outcomes among different therapy plans, and evaluated their economic effects. The model operated for 40 years, and both future costs and clinical benefits were discounted by 3.0%. RESULTS: Compared to the therapy of glimepiride or acarbose combined with metformin, the therapy of sitagliptin combined with metformin prolonged 0.03 and 1.22 years of life (LYG) per patient, and the additional costs were 44 055 yuan and 1 923 yuan for each year of life obtained, respectively, which were lower than 3-fold GDP (125 724 yuan) suggested by WHO; the add-on of sitagliptin provided a gain of 0.02 quality adjusted life year (QALY) and 0.95 QALY per patient, and the additional costs were 58 717 yuan and 2 475 yuan for each QALY respectively, which were lower than 3-fold GDP (125 724 yuan) suggested by WHO. Compared to acarbose monotherapy (100 mg, tid), the sitagliptin monotherapy (100 mg/d) was dominant, with longer LYGs (0.72 years) and QALYs (0.58 years) gained and lower cost (557 yuan saved). CONCLUSIONS: According to 3-fold GDP (125 724 yuan) recommended by WHO as threshold, sitagliptin demonstrate good cost-effectiveness in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS Sitagliptin; Glimepiride; Acarbose; Pharmacoeconomics; Type 2 diabetes mellitus; UKPDS Outcomes Model

- 院药学杂志, 2015, 35(12): 1 108.
- [18] Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitis[J]. *Med Mal Infect*, 2009, 39(6): 356.
 - [19] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guideline by the infection disease society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adult and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285.
 - [20] 范洪伟, 吕玮, 王焕玲, 等. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 44 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 210.
 - [21] Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes[J]. *Nature*, 2015, 517(7 536): 540.
 - [22] Viviani Anselmi C, Briguori C, Roncarati R, et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(11): 1 166.
 - [23] Cattaneo M. Potential clinical utility of genetic and platelet function tests in patients on treatment with clopidogrel[J]. *J Cardiovasc Med*, 2013, 14(1): S16.
 - [24] 王化明, 赖萍, 谢娟. 用 NONMEM 法建立癫痫患者丙戊酸群体药代动力学模型[J]. *今日药学*, 2012, 22(1): 1.
 - [25] 周素琴, 张鸿燕, 赵慧. 血药浓度监测技术的进展及存在的问题[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(7): 568.

(收稿日期: 2015-10-16 修回日期: 2015-12-11)

(编辑: 张元媛)

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址: 江苏省南京市玄武区长江路 188 号德基大厦 22 层
电话: 025-86816983 邮编: 210018

* 硕士研究生。研究方向: 卫生经济学。电话: 0571-85893132。

E-mail: zhujjh@126.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 卫生经济学。电话: 021-33565170。E-mail: wenchen@fudan.edu.cn