

奥美沙坦酯药物经济学研究的系统评价

范振兴^{1*}, 谢小平²(1.首都医科大学宣武医院心脏科,北京 100053;2.辉瑞投资有限公司,北京 100010)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1017-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.03

摘要 目的:评价奥美沙坦酯在血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)类降压药中的药物经济学特征,为临床用药提供借鉴。方法:查阅中国知网、PubMed等中英文检索数据库,利用设定的检索策略检索2002年1月—2013年12月发表的关于奥美沙坦酯药物经济学研究的文献,进行综合比较和一致性分析。结果:经筛选后共获得4篇在不同国家开展的针对奥美沙坦酯的药物经济学研究文献,目标人群均为原发性高血压患者,研究方法为最小成本分析或成本-效果分析,研究期限为9个月~5年不等;研究结果一致性较好,均认为奥美沙坦酯治疗成本更低或成本-效果更佳。结论:现有文献肯定了奥美沙坦酯在ARB类降压药中的药物经济学优势。

关键词 奥美沙坦酯;药物经济学;系统评价

Systematic Evaluation on Olmesartan Medoxomil Pharmacoeconomics Studies

FAN Zhenxing¹, XIE Xiaoping²(1.Dept. of Cardiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2.Pfizer Investment Co., Ltd, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the pharmacoeconomics characteristic of olmesartan medoxomil in ARB anti-hypertension drugs, and to provide reference for clinical drug use. METHODS: The literatures on the pharmacoeconomics study of olmesartan medoxomil published from Jan. 2002 to Dec. 2013 were searched with assigned search strategy from domestic and international databases like CNKI, PubMed, etc., and comprehensive comparison and consistency analysis were conducted. RESULTS: 4 literatures about pharmacoeconomics study of olmesartan medoxomil in different countries were screened, with essential hypertension patients as target population cost-minimization analysis or cost-effectiveness analysis as method, and 9 months-5 years as study course. The results consistency was well and showed the treatment cost of olmesartan medoxomil was usually less or better cost-effectiveness. CONCLUSIONS: Olmesartan medoxomil shows pharmacoeconomics advantage among ARBs drugs based on existed literature review.

KEYWORDS Olmesartan medoxomil; Pharmacoeconomics; Systematic evaluation

在全球范围内,心血管药物治疗成本增加是普遍存在的趋势,因此被越来越多的群体所关注^[1]。高血压一般需要终身服药,因而选择既安全、有效又经济的降压药,一定程度上影响着治疗的成败。药物经济学是一门应用经济学原理和方法来研究和评估药物治疗的成本与效果及其关系的学科,通过成本-效果(效用、效益)分析可以对比不同的药物治疗方案或药物治疗方案与其他治疗方案之间的优劣。在高血压治疗领域,针对降压药品开展药物经济学评价,可为医师、患者及医疗服务付费方在优选药品或有效配置医疗资源方面提供科学依据。

目前市场上用于治疗高血压的药物种类繁多,常用降压药包括钙通道阻滞药(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)、利尿药和β受体阻滞药5类,以及由上述药物组成的固定配比的复方制剂^[2]。ARB类降压药是目前最常用的高血压治疗药物之一,可通过选择性阻断血管紧张素受体(AT₁),阻碍血管紧张素(Ang)Ⅱ的作用,从而抑制血压增高;另一方面,由于AngⅡ合成反馈性增加,使血液与组织中AngⅡ的水平升高,作用于AT₂产生扩血管作用。常见的ARB类降压药有氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦酯等。其中,奥美沙坦酯在我国推出时间相对较短,临床应用和循证医学数据尚少。鉴于此,本研究从药物经

*副主任医师,博士。研究方向:心血管危重症抢救治疗、冠心病和高血压的诊断治疗。电话:010-83198443。E-mail: fanzhenxing@sina.com

学角度对奥美沙坦酯进行文献回顾和综述,为医师的临床实践提供参考。

1 研究目的与文献检索

1.1 研究目的

了解国内外针对奥美沙坦酯的药物经济学研究情况,评价其在众多的ARB类降压药中的药物经济学特征,重点关注研究方法及研究结论,为奥美沙坦酯的临床合理用药提供借鉴。

1.2 文献检索策略

选择的中文检索数据库为:中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方数据资源系统。中文检索关键词及策略为:“傲坦”和“奥美沙坦酯”,分别与“药物经济学”“成本分析”“成本效果”“成本效益”“成本效用”组合在“篇名”(或“题名”)、“摘要”(或“文摘”)及“关键词”中检索。

选择的英文检索数据库为:PubMed、Medline、Ovid、Spinger。英文检索关键词及策略为:“Olmotec”和“Olmesartan”分别与“Pharmacoeconomics”或“Cost Effectiveness Analysis”或“Cost Benefit Analysis”或“Cost Utility Analysis”组合,分别在文献标题或摘要中检索。

检索年限为2002年1月—2013年12月。同时,从合格文献的相似文献和参考文献中查找可能符合入选标准的其他文献。

1.3 文献纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)研究人群:高血压患者;(2)研究药品:包括奥美沙坦酯在内的降压药的药理学评价研究;(3)研

究内容:报告了或者是可以使用文中提供的数据计算血脂异常相关流行病学指标;(4)研究方法:最小成本分析,或成本-效果分析,或成本-效用分析,或成本-效益分析;(5)文献语言:中文或英文。

1.3.2 排除标准 (1)重复的文献:指完全一样的文献,或是该文献中的研究对象已被原作者的其他类似研究所包括,或是该文献为某研究的阶段性报告,而另有其他文献已经报告该研究的完整结果;(2)动物实验或体外试验等基础医学实验研究;(3)讲座、综述、评论、新闻等;(4)研究未提供明确的研究期限;(5)在特殊人群(军队、监狱)中进行的试验,不能代表一般人群;(6)研究中涉及不同降压药类别的比较,如ARB与CCB之间比较。

1.4 检索结果

按照以上检索策略,共检索出相关文献8篇,剔除2篇比较不同CCB和ARB联合方案之间的比较研究、1篇综述性质的研究及1篇关于阿齐沙坦的临床研究回顾,最终获得4篇涉及奥美沙坦酯的药物经济学研究文献,全部为英文文献,研究期限为9个月~5年不等。4篇药物经济学评价研究中,2篇来自美国,1篇来自英国,1篇来自荷兰,未检索到中国人人群中的相关研究。本研究主要针对该4篇文献进行分析。

2 文献分析

2.1 研究药物

4篇文献均是针对奥美沙坦酯与其他ARB类降压药之间进行药物经济学比较,其中Belsey JD^[9]的研究主要关注奥美沙

坦酯与坎地沙坦之间的药物经济学比较,其余3篇文献涵盖了临床常见的ARB类降压药。未发现奥美沙坦酯与其他类别降压药之间药物经济学比较的文献。奥美沙坦酯经济学评价文献的发布年份、地区及比较对象见表1。

表1 奥美沙坦酯经济学评价文献的发布年份、地区及比较对象

Tab 1 Publication time, region and comparison objects of olmesartan medoxomil pharmacoeconomics literatures

| 研究者 | 发表年份 | 国家 | 比较对象 |
|---------------------------|------|----|--------------------|
| Simons WR ^[4] | 2003 | 美国 | 奥美沙坦酯/氯沙坦/缬沙坦/厄贝沙坦 |
| Boersma C等 ^[5] | 2010 | 荷兰 | 奥美沙坦酯/氯沙坦/缬沙坦/厄贝沙坦 |
| Miller LA等 ^[6] | 2010 | 美国 | 奥美沙坦酯/氯沙坦/缬沙坦/厄贝沙坦 |
| Belsey JD ^[9] | 2011 | 英国 | 坎地沙坦/奥美沙坦酯 |

2.2 研究标准

在4篇药物经济学评价研究中,有2篇为最小成本分析,2篇为成本-效果分析。可能由于研究条件和研究时间跨度的限制,上述研究多基于已有的临床研究进行回顾性经济学分析,而没有前瞻性经济学评价。同时,由于降压药的效果不仅仅体现在短期内维持血压平稳,更重要的在于减少高危血压带来的心血管事件,因此降压药的经济评价往往需要进行长期的数据观察或模拟,4篇文献中模拟时间最短者为9个月,最长者为患者终身。奥美沙坦酯药物经济学研究设计及结果见表2。

表2 奥美沙坦酯药物经济学研究设计及结果

Tab 2 Design and results of olmesartan medoxomi pharmacoeconomics study

| 研究者 | 发表年份 | 国家 | 患者人群 | 方法学/时间跨度 | 评价类型/分析角度 | 结果 | 结论 |
|---------------------------|------|----|------------------------------------|---------------------|-------------------|---|---|
| Simons WR ^[4] | 2003 | 美国 | 轻度-中度高血压患者 | Framingham模型/1,3,5年 | 最小成本分析/美国管理式医疗体系 | 与氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦相比,奥美沙坦酯会减少更多的死亡及冠心病、心肌梗死、中风等心血管疾病发生几率 | 在美国管理式医疗体系下,同其他ARB类药品相比,患者使用奥美沙坦酯降压有助于降低总体医疗成本 |
| Boersma C等 ^[5] | 2010 | 荷兰 | 原发性高血压患者,且无心血管事件史 | Framingham模型/1,5年 | 成本-效果分析/卫生服务体系 | 与氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦相比,奥美沙坦酯将会使血压更显著的降低,从而避免更多的并发症。每避免一个心血管事件,奥美沙坦酯、氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦的平均成本分别为39 100、77 100、70 700、50 900欧元,其中奥美沙坦酯最低 | 在4种ARB类降压药中,奥美沙坦酯被认为是最具成本-效果优势的药品 |
| Miller LA等 ^[6] | 2010 | 美国 | 发生ARB理赔前6个月内有高血压诊断史且未使用过ARB类降压药的患者 | 决策树模型/9个月 | 成本-效果分析/美国管理式医疗体系 | 实现美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告(JNC 7)控压目标的平均成本(全因成本/降压成本,单位:美元): 奥美沙坦酯:8 964/2 704; 氯沙坦:10 848/3 291; 缬沙坦:10 557/3 577; 厄贝沙坦:13 395/4 325 | 在美国管理式医疗体系下,相对氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦而言,奥美沙坦酯在实现JNC 7目标方面是最具效果且最节约成本的方案 |
| Belsey JD ^[9] | 2011 | 英国 | 未经治疗的中度高血压患者 | 决策树模型/12个月 | 最小成本分析 | 若以收缩压150 mm Hg为标准,奥美沙坦酯组患者达标率为94.3%,而坎地沙坦组为89.0%;奥美沙坦酯达标患者年均成本为171.36英镑,而坎地沙坦组为189.91英镑。若以其他血压值标准来衡量,结果保持稳定 | 尽管奥美沙坦酯的价格高于坎地沙坦,但由于其降压效果优越,其实现血压达标的总体成本相对更低,这或许能在英国的初级卫生保健中节约一定的医疗成本 |

注:1 mm Hg=0.133 kPa

Note: 1 mm Hg=0.133 kPa

Simons WR^[4]在假设ARB类降压药价格相同的情况下(事实上奥美沙坦酯价格略低于对照品)比较患者使用几类ARB类降压药1~3年的医疗成本。其中,应用了Framingham模型来预测不同降压药使用后心血管事件的发生情况,包括冠心病、卒中以及由其导致的死亡等。该模型源自20世纪40年代末开始的美国著名的心血管病流行病学研究——Framingham研究^[7],并被广泛应用于预测不同危险水平的个体在一定时间内发生心血管疾病的概率。

Boersma C等^[5]的研究中同样应用了Framingham模型模

拟心血管事件的发生概率,根据荷兰本地的药品价格和疾病治疗费用数据,分别计算了奥美沙坦酯、氯沙坦、缬沙坦和厄贝沙坦的治疗成本及收益,其中收益主要体现为所避免的心血管事件的治疗费用。该研究的成本-效益指标以每避免1个心血管事件所需的净成本(降压成本-后期节约成本)来衡量。

Miller LA等^[6]的研究以JNC 7中设定的血压警戒值(一般人为140/90 mm Hg、糖尿病患者为130/80 mm Hg)为依据,计算患者使用不同ARB类降压药(包括奥美沙坦酯、氯沙坦、缬

沙坦和厄贝沙坦)9个月后的血压控制率,进而比较每个药品的成本-效果。

与Miller LA等^[6]的研究类似,Belsey JD^[3]通过建立成本-效益模型,并以英国质量和结果框架(Quality outcomes framework, QOF)推荐的150/90 mm Hg为降压目标,分别评估了未经治疗的中度高血压患者应用奥美沙坦酯和坎地沙坦12个月后的达标比例及相应的治疗成本。

2.3 成本分析

在经济学评估中,药物或干预措施的总成本包括直接成本、间接成本和隐形成本三部分。本研究分析的4篇文献中,研究者均未考虑间接成本,也没有关注患者的隐形损失,只考虑了直接成本。其中,文献[4-5]中仅包括直接医疗成本。Simons WR^[4]的研究费用数据取自180家医疗保健管理组织涵盖600万保障人口的信息库,包括门诊药费、住院费、急诊室费、医师费用及门诊服务费。Boersma C等^[5]研究中的成本数据主要来自文献数据或世界卫生组织(WHO)官方数据。Miller LA等^[6]的研究费用数据包括门诊费、住院费、急诊室费用、处方费以及医疗设备、家庭护理、实验室检查等费用。Belsey JD^[3]研究中的治疗成本信息来自英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)2011年3月版的药品价目表(Drug tariff)或2011年3月版的英国国家药典(British National Formulary)。

所有文献均从付费方的角度考虑,因此研究者更关注患者直接要支付的费用,而不考虑其他与付费方无关的成本。

2.4 结果

已有的关于奥美沙坦酯的经济学评价文献均肯定了其在目前ARB类降压药品种中的药物经济学优势。

Simons WR^[4]的研究认为,在美国的医疗体系背景下,对于血压没有得到控制的患者而言,选择奥美沙坦酯将会比选择其他ARB类降压药减少更多的心血管事件,从而使患者的整体治疗费用更低。同时,由于该研究忽略了奥美沙坦酯相比其他ARB类降压药的价格优势,因此事实上仍然低估了该结果^[3]。Boersma C等^[5]在荷兰的研究同样证明了4种ARB类降压药的经济学比较中,奥美沙坦酯是最佳选择,无论从避免心血管事件的成本还是总的治疗净成本来看,奥美沙坦酯均显著低于其他ARB类降压药。Miller LA等^[6]研究认为,在低剂量降压药比较中,奥美沙坦酯在血压控制率方面具有显著优势,成本-效果要明显优于其他ARB类降压药。该研究建议卫生服务决策者在ARB类降压药选择过程中应当考虑到这一研究发现。Belsey JD^[3]的研究认为,若以英国QOF推荐的收缩压150 mm Hg为标准,奥美沙坦酯组患者12个月内达标率为94.3%,而坎地沙坦组为89.0%;86%的奥美沙坦酯组患者达标时用药种类少于3个,而坎地沙坦组这一比例为74%;奥美沙坦酯达标患者年均成本为171.36英镑,坎地沙坦组为189.91英镑。如果以140/90 mm Hg为达标标准来衡量,评估结果显示同样的趋势。

为解决参数估计时的不确定性对研究结果带来的影响,在运用模型假设的药物经济学研究中基本都进行了敏感度分析,而敏感度分析的结果均证实了分析结果的稳定性。Simons WR^[4]的研究由于是基于实际数据资料而非虚拟假设,因此并未进行敏感度分析。

Theodoratou D等^[1]曾在已发表的文献基础上,对ARB类降压药的药物经济学研究进行系统综述,认为由于临床研究和经济学评价研究设计本身的局限,尚无法证明ARB类降压药之间药物经济学方面的差异。但该综述著于2009年,之后又有Boersma C等^[5]的研究陆续发表,尽管目前相关的研究数量仍然有限,但综合上述已有的研究结果,奥美沙坦酯在ARB

类降压药中的经济学优势值得肯定。

3 讨论

通过药物经济学研究的方法探索安全、有效、成本适宜的高血压治疗方案有助于政府、医师和患者选择最佳的防治手段,控制高血压及其并发症的危害。已经有越来越多的国家开始将药物经济学研究证据用于临床合理用药、疾病防治策略等卫生决策领域^[8]。笔者通过系统检索和分析国内外关于奥美沙坦酯和其他ARB类降压药的药物经济学研究文献发现,尽管研究地区、角度、方法、期限有所差异,但均认为奥美沙坦酯在药物经济学方面优于其他常见的ARB类降压药。这一优势主要源自奥美沙坦酯更高的血压达标率及更低的心血管事件发生率。

本系统评价中检索到的文献来自英美荷等发达国家,尽管近年来已有中国学者关于CCB和ARB类药物成本-效果比较的研究见诸于国外高水平期刊^[9],但整体上国内关于高血压药物的经济学研究数量和水平仍较落后,有待于基于本土医疗实践的深入研究。

本系统评价尚存在一定局限,包括:纳入的研究来自于不同现实环境中的队列研究可能存在一定的选择偏倚、未考虑间接成本和隐形成本等,还应进行前瞻性观察研究以完善评价。

参考文献

- [1] Theodoratou D, Maniadakis N, Fragoulakis V, et al. Analysis of published economic evaluations of angiotensin receptor blockers[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2009, 50(2): 105.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 18.
- [3] Belsey JD. Choice of angiotensin receptor blocker in moderate hypertension. A UK-based cost-benefit comparison of olmesartan and candesartan-based regimens[J]. *J Med Econ*, 2011, 14(5): 553.
- [4] Simons WR. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting[J]. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21(1): 61.
- [5] Boersma C, Voors AA, Visser ST, et al. Cost effectiveness of angiotensin receptor blocker monotherapy in patients with hypertension in the Netherlands[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(1): 49.
- [6] Miller LA, Wade R, Dai D, et al. Economic evaluation of four angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(6): 1307.
- [7] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories[J]. *Circulation*, 1998, 97(18): 1837.
- [8] 杨莉, 胡善联, 宫印成. 药物经济学评价在卫生决策中的国际应用[J]. *中国药房*, 2004, 15(6): 347.
- [9] Wu Yanfei, Zhou Quan, Xuan Jianwei, et al. A cost-effectiveness analysis between amlodipine and angiotensin II receptor blockers in stroke and myocardial infarction prevention among hypertension patients in China[J]. *Value Health Reg Issues*, 2013, 2(1): 75.

(收稿日期:2015-06-17 修回日期:2015-11-09)

(编辑:胡晓霖)