

两种中等强度他汀类药物方案治疗高脂血症的成本-效果分析^Δ

郭胜红^{1*},汪延安¹,孙文武¹,万书平¹,孙治华¹,杨广龙¹,朱丽华^{2#}(1.天门市第一人民医院药剂科,湖北 天门 431700;2.武汉大学人民医院心血管内科,武汉 430060)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3610-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.03

摘要 目的:探讨10 mg/d瑞舒伐他汀和20 mg/d阿托伐他汀治疗高脂血症(HLP)的有效性和经济性。方法:回顾性收集2015年3月—2016年2月天门市第一人民医院门诊收治的180例确诊为HLP的患者资料,根据治疗方案不同分为A、B组,各90例。A组患者给予阿托伐他汀钙片20 mg, qd; B组患者给予瑞舒伐他汀钙片10 mg, qd。两组患者疗程均为8周。比较两组患者治疗前后的血脂指标水平和治疗后的降脂疗效、血脂达标率及不良反应发生情况,并运用成本-效果分析法进行经济学评价。结果:治疗前,两组患者的血脂指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平均明显低于治疗前,且B组水平明显低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$); B组患者的降脂总有效率(97.78%)显著高于A组(86.67%),血脂达标率(66.67%)也显著高于A组(51.11%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组和B组方案的成本分别为488.32、436.24元,成本-效果比分别为5.63、4.46,增量成本-效果比为-4.69, B组方案更具有成本-效果优势。敏感度分析支持成本-效果分析结果。结论:从短期疗效上分析,10 mg/d瑞舒伐他汀方案较20 mg/d阿托伐他汀方案的降脂效果更好,更具有成本-效果优势,且二者安全性相当。

关键词 阿托伐他汀;瑞舒伐他汀;高脂血症;成本-效果分析;药物经济学;中等强度他汀类药物方案

Cost-effectiveness Analysis of 2 Kinds of Moderate Intensity Statins Plan in the Treatment of Hyperlipidemia

GUO Shenghong¹, WANG Yan'an¹, SUN Wenwu¹, WAN Shuping¹, SUN Zhihua¹, YANG Guanglong¹, ZHU Lihua²
(1. Dept. of Pharmacy, Tianmen Municipal First People's Hospital, Hubei Tianmen 431700, China; 2. Dept. of Cardiology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effectiveness and economics of 10 mg/d rosuvastatin and 20 mg/d atorvastatin in the treatment of hyperlipidemia (HLP). **METHODS:** The information of 180 HLP patients selected from Tianmen Municipal First People's Hospital during Mar. 2015-Feb. 2016 were divided into group A and B according to medication regimen, with 90 cases in each group. Group A was given Atorvastatin calcium tablet 20 mg, qd; group B was given Rosuvastatin calcium tablet 10 mg, qd. Treatment course of 2 groups lasted for 8 weeks. Blood lipid indexes before and after treatment, lipid-lowering efficacy, the rate of qualified blood lipid and the occurrence of ADR after treatment were compared between 2 groups. Cost-effectiveness analysis was adopted for economic evaluation. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in the levels of blood lipid indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, TC and LDL-C levels of 2 groups were significantly lower than before treatment, and those of group B were significantly lower than those of group A, with statistical significance ($P<0.05$). Total response rate of lipid-lowering in group B (97.78%) was significantly higher than group A (86.67%), and the rate of qualified blood lipid (66.67%) was also significantly higher than group A (51.11%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). The costs of group A and B were 488.32, 436.24 yuan, and cost-effectiveness ratios were 5.63, 4.46; incremental cost-effectiveness ratio was -4.69. The plan of group B had cost-effectiveness advantage. The results of cost-effectiveness analysis were supported by sensitivity analysis. **CONCLUSIONS:** In the view of short-term efficacy, 10 mg/d rosuvastatin plan is better than 20 mg/d atorvastatin plan in lowering lipid and has cost-effectiveness advantage, and both have similar safety.

KEYWORDS Atorvastatin; Rosuvastatin; Hyperlipidemia; Cost-effectiveness analysis; Pharmacoeconomics; Moderate intensity statins plan

本栏目协办

上海交通大学医学院附属仁济医院
上药控股有限公司

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81370365)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0728-5237460。E-mail:2502645924@qq.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:冠心病、心律失常、高脂血症。电话:027-88041912。E-mail:13697385090@163.com

人体血脂运转或代谢发生障碍,导致总胆固醇(Total cholesterol, TC)和(或)三酰甘油(Triacylglycerol, TG)异常升高,即可产生高脂血症(Hyperlipidemia, HLP)。HLP可直接引起一些严重危害人体健康的疾病,如:动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、冠心病、胰腺炎等。血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高是导致ASCVD发生、发展的关键因素。LDL-C是唯一独立导致ASCVD的脂蛋白,与心脑血管事件的发病率呈线性关系^[1]。大量循证医学研究表明,他汀类药物具有临床多效性,能有效降低LDL-C,为防控ASCVD风险的首选药物^[2]。《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》指出,临床调脂达标首选他汀类药物,起始治疗宜选用中等强度他汀类药物^[3]。但他汀类药物价格昂贵,且用药周期长,患者经济负担重,从而影响治疗依从性。因此,选用疗效显著且安全、经济的高性价比他汀类药物治疗HLP,在提高降脂疗效的同时尽可能减少费用支出,对提高患者治疗依从性和临床疗效具有重要的意义。本研究比较了两种常用中等强度他汀类药物方案(20 mg/d阿托伐他汀和10 mg/d瑞舒伐他汀)治疗HLP的有效性和安全性,并采用成本-效果分析法比较了上述两种药物方案治疗HLP的经济性,旨在为临床合理用药和优化治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[3]诊断标准:2周内采集空腹静脉血2次的检测结果均为TC \geq 6.2 mmol/L (240 mg/dL),或TG \geq 2.3 mmol/L (200 mg/dL),或LDL-C \geq 4.1 mmol/L (160 mg/dL),或高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $<$ 1.0 mmol/L (40 mg/dL);(2)年龄18~80岁;(3)ASCVD危险分层属低~高危者。

排除标准:(1)ASCVD危险分层属极高危者;(2)已降脂治疗 $>$ 2周且血压控制不稳者;(3)严重肝、肾功能不全者;(4)近2周内使用过细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4抑制剂者;(5)对他汀类药物过敏者;(6)药源性继发性HLP患者;(7)纯合子型家族性高胆固醇血症患者。

1.2 资料来源

回顾性收集2015年3月—2016年2月天门市第一人民医院门诊收治的180例确诊为HLP的患者资料,根据治疗方案不同分为A、B组,各90例。A组患者男性57例、女性33例,平均年龄为(54.25 \pm 10.22)岁;B组患者男性62例、女性28例,平均年龄为(58.22 \pm 10.24)岁。两组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>$ 0.05),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,两组患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均予饮食控制、生活方式干预、对症治疗

并发症等。在此基础上,A组患者给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20051408,规格:20 mg)20 mg, qd; B组患者给予瑞舒伐他汀钙片(As-tazeneca UK limited,注册证号:国药准字J20120006,规格:10 mg)10 mg, qd。两组患者疗程均为8周。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)检测两组患者治疗前后的血脂指标(TC、TG、LDL-C、HDL-C)水平。(2)观察两组患者的降脂疗效。疗效判定标准^[4]——显效: TG下降 \geq 40%或TC下降 \geq 20%或HDL-C上升 \geq 0.26 mmol/L或(TC-HDL-C)/HDL-C下降 \geq 20%;有效: TG下降20%~ $<$ 40%或TC下降10%~ $<$ 20%或HDL-C上升0.10~ $<$ 0.26 mmol/L或(TC-HDL-C)/HDL-C下降10%~ $<$ 20%;无效:未达到有效标准者。总有效=显效+有效。(3)比较两组患者的血脂达标率。两组患者依据ASCVD危险分层,以达到《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》中目标值^[3]来判断并计算达标率。血脂达标率=达到目标值例数/患者总例数 \times 100%。(4)观察并记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 成本(C)的确定

依据药物经济学原理,C包括直接成本、间接成本和隐性成本。其中,直接成本包括药品成本、住院成本、检查成本等;间接成本包括误工费、交通费等;隐性成本包括精神损失费、时间成本等。因所纳研究对象均为门诊患者,并仅予口服给药,无住院成本,且血脂检测等检查成本两组一致,加之间接成本和隐性成本具有不确定性,因此,本研究中考虑的C仅限于药品成本;又因两组患者治疗并发症所用药物相同,故本研究计算的药品成本仅指他汀类药物成本。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;等级资料和计数资料比较以例数或率表示,前者采用秩和检验,后者采用 χ^2 检验。 $P<$ 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂指标水平比较

治疗前,两组患者的血脂指标水平比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05)。治疗后,两组患者的TC、LDL-C水平均明显低于治疗前,且B组水平明显低于A组,差异均有统计学意义($P<$ 0.05);两组患者治疗前后HDL-C和TG水平比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05),详见表1。

2.2 两组患者降脂疗效比较

B组患者的降脂总有效率为97.78%,显著高于A组的86.67%,差异有统计学意义($P<$ 0.05),详见表2。

2.3 两组患者血脂达标率比较

A组患者有46例血脂达标,达标率为51.11%; B组患者有60例血脂达标,达标率为66.67%。B组患者血脂达标率显著高于A组,差异有统计学意义($P<$ 0.05)。

表1 两组患者治疗前后血脂指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 1 Comparison of blood lipid indexes levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	时期	TG	TC	LDL-C	HDL-C
A组	90	治疗前	2.17±0.21	6.48±1.17	4.13±0.34	0.90±0.26
		治疗后	1.91±0.42	5.10±1.03*	3.22±0.53*	1.02±0.31
B组	90	治疗前	2.23±0.20	6.42±1.11	4.11±0.30	0.89±0.31
		治疗后	1.81±0.31	4.21±0.8**	2.21±0.56**	1.04±0.24

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. group A,** $P<0.05$

表2 两组患者降脂疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of efficacy of lipid-lowering between 2 groups[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
A组	90	56(62.22)	22(24.44)	12(13.33)	78(86.67)
B组	90	68(75.56)	20(22.22)	2(2.22)	88(97.78)*

注:与A组比较,* $P<0.05$

Note:vs. group A,* $P<0.05$

2.4 不良反应

本研究以患者肝酶水平>参考值3倍或肌酸激酶(Creatine kinase, CK)>正常上限5倍判定是否具有临床意义的不良反应。结果可得,所有患者未出现具有临床意义的实验室指标改变。A组患者出现丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)轻度升高3例(予护肝治疗后恢复正常)胃肠道反应5例,不良反应发生率为8.89%;B组患者出现胃肠道反应4例,不良反应发生率为4.44%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 成本-效果分析

2.5.1 C的计算 药品价格以2015—2016年湖北省药品统一招标采购中标价格为准,贴现率为5%。阿托伐他汀钙片的零售价格为8.72元/片;瑞舒伐他汀钙片的零售价格为7.79元/片。 C =药品单价×剂量×每日次数×治疗天数。即:

$$A \text{ 组成本}(C_A) = 8.72 \times 1 \times 1 \times 56 = 488.32 \text{ 元}$$

$$B \text{ 组成本}(C_B) = 7.79 \times 1 \times 1 \times 56 = 436.24 \text{ 元}$$

2.5.2 成本-效果分析 成本-效果分析为以特定治疗目的或临床效果为指标,分析比较不同治疗方案获得单位健康产出所需成本的决策方法。成本-效果比(C/E)越小,该方案越具有经济性。但 C/E 最小并非一定是最佳方案,还需考虑其他因素。正常情况下,成本增加,效果相应增加,但不呈正比。每获取一个增加的效果单位所消耗的成本,即增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),其数值越低,该方案的实际意义越大。本研究以降脂总有效率为效果单位,两种方案的成本-效果分析结果见表3。

2.6 敏感度分析

在进行药物经济学分析时,存在较多无法控制的因素,会影响分析结果的有效性和准确性。应用敏感度分

表3 两种方案的成本-效果分析结果

Tab 3 Results of cost-effectiveness analysis for 2 kinds of plan

组别	n	C,元	效果(E),%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A组	90	488.32	86.67	5.63	-4.69
B组	90	436.24	97.78	4.46	

析能验证相关因素影响分析结果的程度。本研究假设药品成本下降15%,对两种方案的成本-效果分析结果进行敏感度分析,结果可得,药价波动不影响成本-效果分析结果,详见表4。

表4 两种方案的敏感度分析结果

Tab 4 Results of sensitivity analysis for 2 kinds of plan

组别	n	C',元	E',%	C'/E'	$\Delta C'/\Delta E'$
A组	90	415.07	86.67	4.79	-3.98
B组	90	370.80	97.78	3.79	

3 讨论

随着社会的发展,人口老龄化加剧,HLP患病率呈逐年递增趋势,因而积极防治HLP及其相关心脑血管疾病具有重要的现实意义。血脂异常(以LDL-C升高为主)是导致ASCVD的最危险因素^[5-6]。研究表明,LDL-C即使下降1 mmol/L,心脑血管事件、全因死亡风险也会明显下降^[9],因此LDL-C成为调脂治疗的首要干预靶点。他汀类药物结构与胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶类似,可特异地竞争性抑制肝细胞内源性胆固醇的合成,显著降低LDL-C水平,为防治ASCVD的首选药物。

因遗传学背景差异,我国患者的基线胆固醇水平明显低于高加索白人,对高强度他汀类药物大剂量治疗的耐受性和安全性较差。他汀类药物的降脂强度虽与剂量有关,但不呈直线相关性,剂量即使倍增,疗效也仅增加6%,药品不良反应却明显增多,即“6%法则”;而采用中等强度他汀类药物(日治疗剂量平均约降低LDL-C>25%~50%)降脂治疗更符合我国国情^[3,5-7],并能取得较好的疗效。20 mg/d阿托伐他汀和10 mg/d瑞舒伐他汀为目前较常用的中等强度他汀类药物治疗方案。两药均属于HMG-CoA还原酶抑制剂,能抑制内源性胆固醇合成并上调肝细胞表面低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)受体数目,增强对LDL的摄取、分解、代谢,抑制极低密度脂蛋白(Very-low-density lipoprotein, VLDL)合成,提高血浆胆固醇消除率,降低TC、LDL-C水平;并能抑制载脂蛋白合成,降低血浆中脂蛋白和TG水平,轻度升高HDL-C水平;此外,还具有抗炎、抗氧化、稳定和逆转斑块、抗血小板凝集、提高屏氧酶1(Paraoxonase-1, PON-1)活性和表达、增强HDL-C抗氧化作用、保护血管内皮细胞、预防心脑血管事件等功效^[8-12]。两药消除半衰期长,因其活性代谢产物的作用,对HMG-CoA还原酶的抑制时间可达20~30 h,因此全天任何时候服药的降脂效果相同,且药动学不受饮食、年

龄、性别的影响^[13]。

二者中,瑞舒伐他汀比阿托伐他汀的降脂功效更强。因瑞舒伐他汀含极性碳酸基侧链,能降低与脂质细胞的亲和力,同时所含甲基氨苯磺胺基团具有强亲水性,易被肝细胞摄取,且有更多位点与HMG-CoA还原酶结合,亲和力强、抑酶作用强,而且消除半衰期长(20 h)^[13],因而降LDL-C的效果更显著,患者血脂更易达标。本研究结果显示,治疗后B组患者的TC和LDL-C水平明显低于A组,降脂总有效率和血脂达标率明显高于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明10 mg/d瑞舒伐他汀方案的降脂效果较20 mg/d阿托伐他汀方案更强。

有研究显示,阿托伐他汀通过CYP3A4代谢,与CYP3A4抑制剂合用则暴露量增加;而瑞舒伐他汀不依赖CYP3A4代谢,可减少药物相互作用风险,而且因呈亲水性不易进入肝以外组织,故与亲脂性他汀类药物相比,其肝、肾、肌肉安全性更好^[14-16]。但本研究结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两药安全性相当。其原因可能是患者对中等强度他汀类药物的耐受性较好且未合用CYP3A4抑制剂;同时,因本研究样本量较小、观察时间较短,故尚未发现严重不良事件(肌肉、肝、肾毒性)发生。

本研究运用成本-效果分析发现,A组和B组方案的C/E分别为5.63、4.46, $\Delta C/\Delta E$ 为-4.69,B组方案所需成本较低。敏感度分析支持成本-效果分析结果,即B组方案更具有成本-效果优势。

综上所述,具有心脑血管事件风险的HLP患者应坚持长期服用他汀类药物进行降脂治疗。从短期疗效上分析,10 mg/d瑞舒伐他汀方案较20 mg/d阿托伐他汀方案的降脂效果更好,更具有成本-效果优势,且二者安全性相当。由于本研究为回顾性研究,样本量较小、观察时间较短,导致研究结果外推受限,尚需更多大样本、多中心的随机对照临床试验和长期随访进一步验证其药物经济学分析结果。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告2013[M].北京:中国大百科全书出版社,2014:1-12.
- [2] 杨冬梅,袁白杨.他汀类药物的临床多效性研究进展[J].

中国药房,2013,24(4):378-381.

- [3] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南:2016年修订版[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [4] 谭尧月,刘俊,李泽,等. 短期应用阿托伐他汀联合依折麦布对原发性肾病综合征合并高脂血症患者降脂疗效及相关指标的影响[J].中国药房,2017,28(6):773-776.
- [5] 中华心血管病杂志编辑委员会. 血脂异常防治建议[J].中华心血管病杂志,1997,25(3):169-172.
- [6] 戴闰柱.与血脂指南有关的若干脂质新理念[J].中华心血管病杂志,2015,43(11):930-933.
- [7] 李建军. 国际三项血脂治疗指南异同的初步解读[J].中国循环杂志,2015,30(1):1-2.
- [8] 刘英,刘惠亮.阿托伐他汀多效性研究进展[J].中国全科医学,2013,16(6):601-604.
- [9] 胡小菁,迟丽屹,张文韬,等. 动脉粥样硬化炎症机制及阿托伐他汀药物多样性的研究进展[J].心血管病学进展,2014,35(2):261-265.
- [10] 班志红. 不同剂量阿托伐他汀钙片治疗高脂血症的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2016,9(18):51-52.
- [11] 刘阳春,李浪. 瑞舒伐他汀在心血管疾病中的应用进展[J].中国循环杂志,2014,29(8):658-660.
- [12] 张曼,佟浩,孙晓. 瑞舒伐他汀对动脉损伤糖尿病大鼠动脉粥样硬化及屏氧酶I的影响[J].中国新药与临床杂志,2010,29(10):762-765.
- [13] 温金华,袁钊,熊玉卿. 瑞舒伐他汀药代动力学及与其他药物的相互作用研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(11):1309-1314.
- [14] 杨文,刘洁云,秦雷. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠心病的疗效对比研究[J].中国全科医学,2013,16(6):621-623.
- [15] 国希云,李晓英,邓娴,等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗老年高脂血症患者临床疗效的比较[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(6):605-607.
- [16] 赵洪君. 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对冠心病伴高脂血症病人降脂效果的对比研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):622-624.

(收稿日期:2016-11-30 修回日期:2017-05-25)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅