

左旋氨氯地平与氨氯地平的药物经济学系统评价*

张颖,蔡旭阳,杨甜,吴斌,徐珽[△],吴逢波

(四川大学华西医院药剂科,四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价左旋氨氯地平与氨氯地平对高血压患者的药物经济学效益、疗效和安全性。方法 计算机检索 CNKI, CBM, Ovid Medline, Cochrane Library 等数据库中从建库至 2017 年 12 月发表的有关左旋氨氯地平与氨氯地平相关的药物经济学评价文献,并应用 RevMan 5.3 软件分析。结果 共纳入 10 篇文献,其中 4 篇报道左旋氨氯地平基于收缩压降低值的成本-效果比(元/mmHg)均低于氨氯地平,8 篇报道基于总有效率的成本-效果比(元/%)均低于氨氯地平。Meta 分析结果显示,两种药物治疗高血压的总有效率差异无统计学意义[RR=1.03, 95% CI(0.98, 1.09), P=0.29],左旋氨氯地平的舒张压降低值[MD=2.67, 95% CI(1.45, 3.89), P<0.000 1]和安全性[RR=0.42, 95% CI(0.25, 0.72), P=0.002]优于氨氯地平。结论 基于现有临床证据,与氨氯地平相比,左旋氨氯地平或是更经济、更安全的降血压药物。

关键词:左旋氨氯地平;氨氯地平;高血压;药物经济学;系统评价

中图分类号:R956;R972⁺.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0040-04

Pharmacoeconomic Evaluation of Levamlodipine and Amlodipine for Treating Hypertension: A Systematic Review

Zhang Ying, Cai Xuyang, Yang Tian, Wu Bin, Xu Ting, Wu Fengbo

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically evaluate the pharmacoeconomic benefit, clinical effectiveness and safety of levamlodipine and amlodipine in treating patients with hypertension. **Methods** The database such as CNKI, CBM, Ovid Medline, Cochrane Library were searched from inception to December 2017, with the related to the pharmacoeconomic evaluation of levamlodipine and amlodipine. RevMan 5.3 software was applied to analyze the data. **Results** A total of 10 RCTs were included. The cost-effectiveness ratio of levamlodipine was lower than that of amlodipine, basing on SBP reduction in 4 articles and total efficiency in 8 articles respectively. The result of Meta-analysis showed that there was no significant difference in the total effective rate of two drugs in the treatment of patients with hypertension[RR=1.03, 95% CI(0.98, 1.09), P=0.29]. While the levamlodipine was superior to amlodipine in DBP reduction values[MD=2.67, 95% CI(1.45, 3.89), P<0.000 1] and safety[RR=0.42, 95% CI(0.25, 0.72), P=0.002]. **Conclusion** Based on the current clinical evidence, compared with amlodipine, levamlodipine may be a economical as well as safe anti-hypertensive drug.

Key words: levamlodipine; amlodipine; hypertension; pharmacoeconomics; systematic review

高血压是常见慢性非传染性疾病,也是心脑血管疾病重要危险因素,通常需长期甚至终身治疗,患者的经

济承受能力是影响降压药物选择的要素^[1]。鉴于我国目前的医疗现状、各地经济差异,合理选择具有更高经

*基金项目:2018 年四川省卫生和计划生育委员会科研课题(普及应用项目)[18PJ533];2017 年四川省医学会高血压疾病(施慧达)专项科研课题[2017SHD005]。

第一作者:张颖,女,硕士研究生,研究方向为肿瘤药理学,(电子信箱)317389149@qq.com。

[△]通信作者:徐珽,男,主任药师,博士研究生,研究方向为临床药理学和循证药理学,(电话)028-85422965(电子信箱)tingx2009@163.com。

- 2013,33(1): 122-123.
- [6] Chi X, Liao M, Chen X, et al. Dexmedetomidine Attenuates Myocardial Injury in Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(1): 44-50.
- [7] 李露,王晓林,周海滨,等. 右美托咪定局部用药对罗哌卡因臂丛神经阻滞半数有效浓度的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(3): 328-330.
- [8] 李新宇,张莉,崔云凤,等. 右美托咪定混合罗哌卡因臂丛阻滞用于小儿围术期镇痛管理的评价[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(2): 194-196.
- [9] He L, Ding Y, Chen H, et al. Dezocine pretreatment prevents

- myoclonus induced by etomidate: a randomized, double-blinded controlled trial[J]. J Anesth, 2015, 29(1): 143-145.
- [10] 岳修勤. 地佐辛与芬太尼应用于术后静脉镇痛的临床效果比较[J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(4): 255.
- [11] Hu R, Huang D, Tong J, et al. Aspartic acid in the hippocampus: a biomarker for postoperative cognitive dysfunction[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(2): 143-152.
- [12] 黄志莲,李军,连庆泉,等. 老年患者髋关节置换术后早期认知功能障碍的因素分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2008, 28(3): 201-204.

(收稿日期:2018-05-17)

济性的药品,是提高高血压治疗率和控制率的有效举措^[1-2]。钙通道阻滞剂(CCB)是常用的一线降压药物,二氢吡啶类 CCB 降压效果显著,无绝对禁忌证,适用于大多数类型的高血压^[3-4]。氨氯地平是第3代二氢吡啶类 CCB,为手性药物,左旋体具体降压活性,1993年在我国获批上市^[5-6]。左旋氨氯地平是我国自行研发的1.3类新药,为氨氯地平的左旋异构体,1999年上市。2种药品均广泛用于临床,本研究中拟采用系统评价方法,全面评价2种药物治疗高血压的经济学,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

研究类型:随机对照试验(RCTs);语种限定为中文和英文。

研究对象:高血压患者。高血压诊断标准,在未用抗高血压药物情况下,非同日3次测量,收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。患者既往有高血压史,目前正在服用抗高血压药,血压虽低于140/90 mmHg,也诊断为高血压^[7]。

干预措施:试验组给予左旋氨氯地平单药治疗,对照组给予氨氯地平单药治疗。

结局指标:主要指标为成本效果比;次要指标为总有效率、收缩压降低值、舒张压降低值、药品不良事件。

1.2 文献检索

数据库:CNKI, CBM, VIP, WanFang Data;中文检索词:高血压、左旋氨氯地平、氨氯地平、随机对照试验等。数据库:Ovid Medline, Ovid EMBASE, Cochrane Library;英文检索词:hypertension, levamlodipine, amlodipine, random。检索采取主题词与自由词相结合的方式;检索时间为自建库至2017年12月。

1.3 文献筛选及资料提取

删除重复文献,根据标题和摘要进行初筛,排除不

相符文献后阅读全文复筛。文献筛选和资料提取均由2位研究人员独立进行,交叉复核结果。提取以下数据:基本信息,包括作者、发表时间、样本量、干预措施等;偏倚信息,包括随机序列、隐藏分配、盲法、数据完整性等;结局指标,包括总有效率、收缩压降低值、舒张压降低值、药品不良事件、成本、成本-效果比等。

1.4 统计学处理

采用 Excel 软件对经济学指标进行统计描述。采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量资料(如有效率)使用相对危险度(RR)及95%可信区间(CI)为效应分析统计量。连续性变量资料(如血压降低值)使用均数差(MD)及95% CI 为效应分析统计量。统计学异质性采用 χ^2 检验,参考 I^2 评估异质性。若无统计学异质性($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型分析;若有统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型分析,并进行敏感性分析,对可能导致异质性的临床因素行亚组分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检得到2773篇,剔除重复文献后,阅读文章标题、摘要排除明显不符文献,剩余21篇。阅读全文后纳入10篇关于左旋氨氯地平 and 氨氯地平治疗高血压的药物经济学评价 RCTs。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的10篇文献共1124例受试者,试验组(左旋氨氯地平)565例,对照组(氨氯地平)559例,均采用了成本-效果分析法。文献基本情况见表1。

2.3 纳入文献质量

纳入10篇文献,其中1篇^[16](1/10)报道了随机方法,3篇^[8,14-15](3/10)提及有受试者退出或失访,1篇^[14](1/10)采用了盲法,隐藏分配情况均不清楚,其他偏倚均为“无”,文献质量评价见表2。

表1 纳入文献基本信息

文献	时间	样本量 (试验组/对照组,例)	男性 (试验组/对照组,例)	年龄(试验组/对照组, $\bar{X} \pm s$,岁)	给药方法		疗程 (周)	结果指标
					试验组	对照组		
何琼 ^[8]	2012	50/50		43~72	2.5 mg qd	5 mg qd	8	C,E,F
王陶丽 ^[9]	2012	62/61	34/29	47.0 $\pm$ 2.3/49.0 $\pm$ 2.3	2.5 mg qd	5 mg qd	8	B,C,E,F
张相彩 ^[10]	2012	28/28	12/14	66.8 $\pm$ 11.1/73.4 $\pm$ 14.0	2.5 mg qd	5 mg qd	2	B,C
李剑 ^[11]	2011	48/47			2.5 mg qd	5 mg qd	8	B,C,E,F
厉伟东 ^[12]	2009	25/25	19/18	64.0 $\pm$ 6.0/63.0 $\pm$ 7.0	2.5~5.0 mg qd	5~10 mg qd	8	C,E
王保华 ^[13]	2008	50/50	32/30	50.0 $\pm$ 10.0/51.0 $\pm$ 11.0	2.5 mg qd	5 mg qd	8	C,E,F
胡大一 ^[14]	2002	110/107	67/63	51.2 $\pm$ 9.7/51.8 $\pm$ 11.0	2.5 mg qd	5 mg qd	8	B,C,E,F
米延超 ^[15]	2011	36/36	16/15	61.7 $\pm$ 8.7/60.7 $\pm$ 8.7	2.5 mg qd	5 mg qd	8	B,C,E,F
刘艳秋 ^[16]	2017	100/100	64/56	73.2 $\pm$ 7.9/72.5 $\pm$ 7.7	5.0 mg qd	5 mg qd	8	C,E
张惠娟 ^[17]	2014	56/55	27/22	58.2 $\pm$ 6.5/57.9 $\pm$ 5.8	2.5 mg qd	5 mg qd	8	C,E,F

注:qd为1天1次;B为血压降低值,C为成本,E为总有效率,F为药品不良事件。

表2 纳入文献质量评价

文献	时间	随机序列	选择性报道	数据完整
何琼 ^[8]	2012	不清楚	否	0/1
王陶丽 ^[9]	2012	不清楚	否	是
张相彩 ^[10]	2012	不清楚	否	是
李剑 ^[11]	2011	不清楚	否	是
厉伟东 ^[12]	2009	否	否	是
王保华 ^[13]	2008	不清楚	否	是
胡大一 ^[14]	2002	不清楚	否	4/5
米延超 ^[15]	2011	不清楚	否	0/1
刘艳秋 ^[16]	2017	随机数字表	否	是
张惠娟 ^[17]	2014	否	否	是

2.4 经济性评价结果

10篇文献涉及的成本均为药品费用,基于有效率、收缩压降低值分别进行成本-效果分析,结果见表3。

2.5 Meta分析

总有效率:纳入研究的10篇文献中,9篇报道了总有效率。试验组537例,对照组531例。经异质性分析,各项研究间无统计学异质性($P=0.74$, $I^2=0$),采用固定效应模型分析,左旋氨氯地平总有效率与氨氯地平差异无统计学意义[$RR=1.03$, 95% $CI(0.98, 1.09)$, $P=0.29$]。详见图1。

血压降低值:纳入研究的10篇文献中,4篇报道收缩压、3篇报道舒张压。Meta分析结果如图2。经异质性分析,各项研究间无统计学异质性(收缩压 $P=0.71$,

$P=0$;舒张压 $P=0.47$, $I^2=0$),采用固定效应模型分析,左旋氨氯地平与氨氯地平的收缩压降低值差异无统计学意义[$MD=1.66$, 95% $CI(0.01, 3.31)$, $P=0.05$]。左旋氨氯地平降低舒张压的效果优于氨氯地平[$MD=2.67$, 95% $CI(1.45, 3.89)$, $P<0.0001$]。

不良反应:纳入研究的10篇文献中,7篇报道了不良反应。由图3可知,左旋氨氯地平不良反应发生率低于氨氯地平[$RR=0.42$, 95% $CI(0.25, 0.72)$, $P=0.002$]。

3 讨论

本研究结果显示,在相同治疗效果下,相比于氨氯地平,左旋氨氯地平药品成本更低。此外,在降低血压值方面,左旋氨氯地平或优于氨氯地平;在安全性方面,左旋氨氯地平不良反应发生率更低。

在药物经济学研究中,成本-效果分析是以某一种特定的临床治疗目的为衡量标准,计算单位效果所需成本的经济学分析方法^[18]。本研究中,分析了9篇纳入文献基于总有效率的成本-效果比,4个基于收缩压降低值。除去选择华润赛科生产的氨氯地平作为对照组的一项研究外,其余研究中左旋氨氯地平基于总有效率的成本-效果比均低于氨氯地平,敏感度分析与成本-效果分析的结果一致。此外,张相彩等^[10]的研究中,基于收缩压降低值的成本-效果比值与其他相差很大,但趋势一致。这可能与其研究疗程2周较短和记录的成本为血压降至正常时所消耗药物费用相关。

表3 经济性评价结果

文献	时间	厂家	疗程 (周)	基于有效率的成 本-效果比(元/%)	成本下降15%时 的敏感度(元/%)	基于收缩压降低值的 成本-效果比(元/mmHg)	成本下降15%时 的敏感度(元/%)
何琼 ^[8]	2012	施慧达/辉瑞	8	1.93/3.81	1.64/3.24		
王陶丽 ^[9]	2012	施慧达/辉瑞	8	2.03/3.65	1.72/3.10	8.57/16.21	7.28/13.78
张相彩 ^[10]	2012	施慧达/辉瑞	2			0.40/0.80	0.34/0.68
李剑 ^[11]	2011	施慧达/辉瑞	8	2.05/3.67	1.75/3.12		
厉伟东 ^[12]	2009	施慧达/辉瑞	8	4.29/6.06	3.64/5.15		
王保华 ^[13]	2008	施慧达/辉瑞	8	1.41/3.99	1.19/3.38		
胡大一 ^[14]	2002	施慧达/辉瑞	8	2.05/4.02	1.75/3.42	8.09/16.85	6.88/14.32
米延超 ^[15]	2011	施慧达/陕西超群	8	2.50/3.30	2.12/2.80	5.53/7.26	4.70/6.17
刘艳秋 ^[16]	2017	石药/华润赛科	8	3.20/0.96	3.52/1.06		
张惠娟 ^[17]	2014	石药/辉瑞	8	2.30/3.80	2.00/3.40		

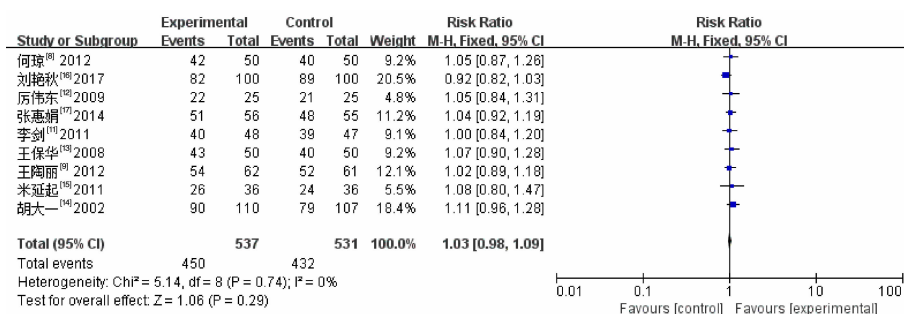


图1 基于总有效率的Meta分析森林图

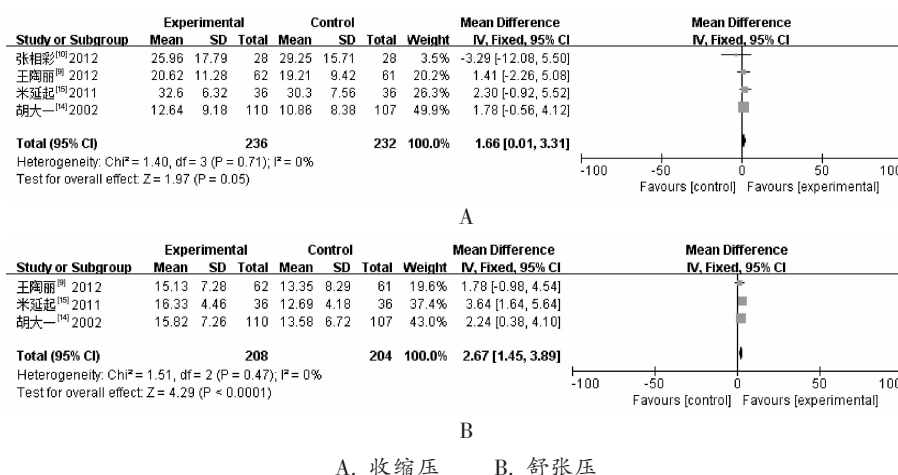


图2 基于血压降低值的 Meta 分析森林图

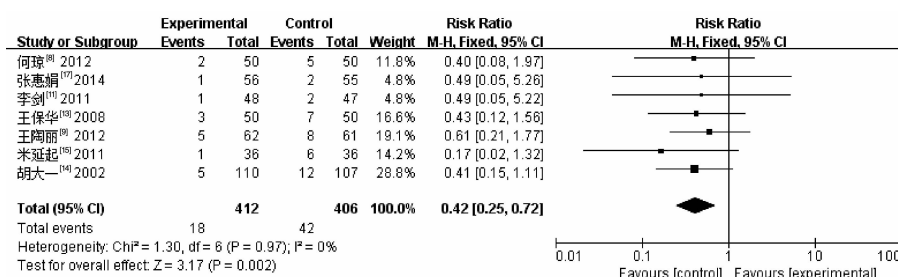


图3 基于安全性的 Meta 分析森林图

但本研究也存在局限性。首先,由于纳入文献成本界定为目标药品成本,未能对其他直接医疗成本和间接成本进行评价;其次,限于纳入文献结果报道,未能对部分研究的血压降低值进行成本-效果分析。期待后续研究设计更加完善,继续探讨药品成本外的直接或间接成本-效果,为高血压患者合理选药提供更准确的参考资料。

参考文献:

- [1] 刘力生,龚兰生. 中国高血压防治指南(试行本)[J]. 高血压杂志,2000,8(1): 94-102.
- [2] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011,19(8): 701-708.
- [3] Wang JG, Staessen JA, Gong LS, et al. Chinese Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(2): 211-220.
- [4] Gong LS, Zhang WH, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE)[J]. J Hypertension, 1996, 14(10): 1237-1245.
- [5] 万斯斯. 二氢吡啶类钙通道阻滞剂的研究进展[J]. 中国实用医药, 2010, 5(32): 223-225.
- [6] Quartermain, D. Chronic administration of the Ca²⁺ channel blocker amlodipine facilitates learning and memory in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 399(1): 57-63.
- [7] 任晓蕾,贺真,黄琳,等. 左旋氨氯地平与氨氯地平治疗原发性高血压有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2012, 23(12): 1120-1124.
- [8] 何琼,张正春. 3 种氨氯地平治疗原发性高血压的药物经济学分析[J]. 苏州大学学报(医学版), 2012, 32(3): 417-419.
- [9] 王陶丽,黄高忠. 苯磺酸左旋氨氯地平降压疗效与药物经济学评价[J]. 中国老年学杂志, 2014, (22): 6299-6301.
- [10] 张相彩,徐颖颖,张琳,等. 左旋氨氯地平药物经济学研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(10): 823-824.
- [11] 李剑,朱晓峰,全萍. 国产与进口氨氯地平治疗原发性高血压的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 219-220.
- [12] 厉伟东,江力勤,钱钢,等. 老年高血压 3 种药物治疗方案的最小成本分析[J]. 陕西医学杂志, 2009, 9(2): 477-478.
- [13] 王保华. 苯磺酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平在社区治疗轻中度高血压的成本效果分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(11): 15-16.
- [14] 胡大一,赵秀丽,孙宁玲,等. 苯磺酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗原发性轻中度高血压的随机、双盲平行研究[J]. 中国医刊, 2012, 37(5): 46-47.
- [15] 米延起,黄建东,高瑞灏. 左旋氨氯地平与氨氯地平治疗轻中度高血压的成本-效果分析[J]. 医学信息, 2011, 24(4): 286-286.
- [16] 刘艳秋,黄富宏,李爱华,等. 4 种长效钙拮抗剂治疗老年轻中度高血压药物经济学评价[J]. 中国药业, 2017, 26(21): 77-79.
- [17] 张惠娟,张凤萍. 4 种常用钙通道阻滞剂治疗高血压的药物经济学分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 695-696.
- [18] 赵志刚,陈亚军. 氨氯地平与左旋氨氯地平治疗轻中度高血压病的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 318-321.

(收稿日期:2018-08-06)