

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)12-0030-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.008



治疗肺动脉高压内皮素受体拮抗剂遴选量化评估*

杨 勇¹, 景文娟¹, 李明杰¹, 刘勤东², 滕 亮^{3△}

(1. 新疆阿克苏地区沙雅县人民医院, 新疆 阿克苏 842200; 2. 新疆喀什地区第二人民医院, 新疆 喀什 844099; 3. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 为医疗机构引进肺动脉高压(PAH)治疗药物提供参考。方法 以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》和相关文献中的要求、标准为基础, 制订药物遴选量化评估内容表, 分析3种内皮素受体拮抗剂的药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性(国家医保中定位、是否为基本药物、贮藏条件、有效期、全球上市情况、生产企业实力), 并进行量化评分与评估。结果 波生坦片、安立生坦片、马昔腾坦片量化评分分别为75.4分、73.4分、65.1分, 此亦为3种药物进入医疗机构用药目录的推荐顺序。结论 波生坦片可作为医疗机构优先引进治疗PAH的内皮素受体拮抗剂。

关键词: 肺动脉高压; 内皮素受体拮抗剂; 波生坦; 安立生坦; 马昔腾坦; 药品遴选; 量化评估

Quantitative Evaluation for Selection of Endothelin Receptor Antagonists in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

YANG Yong¹, JING Wenjuan¹, LI Mingjie¹, LIU Qindong², TENG Liang³

(1. Shaya County People's Hospital, Aksu, Xinjiang, China 842200; 2. The Second People's Hospital of Kashgar Prefecture, Kashgar, Xinjiang, China 844099; 3. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011)

Abstract: Objective To provide a reference for medical institutions to introduce drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** Based on the requirements and standards in the *Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions* and relevant studies, a quantitative evaluation table for drug selection was formulated to analyze the pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economy and other attributes (positioning in national medical insurance, whether essential drugs or not, storage conditions, expiration date, status of global market and strength of manufacturing enterprise) of three endothelin receptor antagonists, and these drugs were quantitatively scored and evaluated. **Results** The quantitative scores of Bosentan Tablets, Ambrisentan Tablets and Macitentan Tablets were 75.4 points, 73.4 points and 65.1 points respectively. Therefore, Bosentan Tablets were given priority recommendation in the drug catalogue of medical institutions, followed by Ambrisentan Tablets and Macitentan Tablets. **Conclusion** Bosentan Tablets can be prioritized as the endothelin receptor antagonist in the treatment of PAH by medical institutions.

Key words: pulmonary arterial hypertension; endothelin receptor antagonist; bosentan; ambrisentan; macitentan; drug selection; quantitative evaluation

肺动脉高压(PAH)是由人体肺动脉远端发生血管收缩、增生、壁梗阻性重塑、炎症和血栓导致, 发病后肺血管阻力会逐步增加, 最终引起右心室衰竭, 导致死亡^[1-2]。美国胸科医师学会2018年发布的指南^[3]指出, PAH的治疗药物以内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂和前列环素类药物为主。波生坦、安立生坦、马昔腾坦作为治疗PAH的主要内皮素受体拮抗剂, 其疗效已被证实。我国研制生产上市的仿制药安立生坦的一致性评价尚未通过。波生坦和马昔腾坦作为原研药品, 其疗效、安全性还需直接临床依据。上述问题给临床用药选择造成了困扰。现参照相关

标准或要求, 深入了解上述药物的遴选量化情况, 为临床用药和治疗疾病提供数据和理论参考^[3]。现报道如下。

1 资料与方法

以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》^[4]及文献^[5]中的要求、标准为基础, 从药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性(国家医保中定位、是否为基本药物、贮藏条件、有效期、全球上市情况、生产企业实力)方面制订药物遴选量化评估内容[表1, 表中除带*项可多选外, 其余项均限单选; CTC为通用毒性标准; 世界销量前50制药企业排名来源于美国 *Pharmaceutical*

*基金项目: 新疆维吾尔自治区少数民族科技人才特殊培养计划科研项目[2021D03014]。

第一作者: 杨勇, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)molishyy@163.com。

△通信作者: 滕亮, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)ll750212@126.com。

Executive 杂志,医药工业百强榜(简称百强榜)排名来源于我国工信所网站数据],对在我国上市的波生坦片(Patheon Inc.,规格为125 mg×56片),马昔腾坦片(Excella GmbH & Co. KG,规格为10 mg×30片),仿制药安立生坦片(浙江华海药业股份有限公司,规格为5 mg×10片及5 mg×30片)进行遴选、量化与评估。

2 结果

2.1 药学特性及有效性

药学特性方面,评价药物适应证是否全面;在疾病的发生、进展过程中药物是通过何种机制对机体进行调控;探讨不同药物使用剂量、用药时间、给药方式是

否存在疗效差异;一致性评价是否通过对药物能否获批使用有至关重要的影响。评分结果见表2、表3。3种药物的有效性评分依据均为欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲呼吸学会(ERS)制订的《肺动脉高压的诊断与治疗指南(2015版)》,加拿大心血管学会/加拿大胸科学会制订的《关于肺动脉高压的立场声明》(2020版),美国胸科医师学会制订的《成人肺动脉高压治疗指南(2018版)》,中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病组制订的《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》,波生坦片和安立生坦片的证据级别均分别为I_A级,I_A级,未分级的共识声明,推荐、未分级,评分均为18分;马昔腾坦

表1 药物遴选量化评估表

Tab. 1 Quantitative evaluation table for drug selection

指标体系及评分		细则及评分
药学特性 (20分)	适应证(3分)	临床必需(首选,3分);临床需要(次选,2分);可选药品较多(1分)
	药理作用(3分)	临床疗效:确切且作用机制明确(3分);确切但作用机制未完全明确(2分);一般且作用机制不明确(1分)
	体内过程(3分)	体内过程及药物代谢动力学参数:明确、完整(3分);基本明确、不完整(2分);尚不明确、无相关研究(1分)
	药剂学和使用方法*(6分)	主要成分(生物大分子、肽链分子量、结构)及辅料:均明确(1分);任一不明确(0.8分);均不明确(0.5分) 剂型:口服制剂、外用制剂(2分);皮下注射、肌肉注射、肌肉注射(1.5分);静脉注射(含静脉滴注,1分) 给药剂量:疗程无需更改用药剂量、无需根据体质量、体表面积等计算用药剂量(1分);疗程中需更改用药剂量,如首剂加倍、根据检验值更改剂量等(0.8分);需根据体质量、体表面积计算用药剂量(0.5分) 给药频次:每日≤1次(1分);每日2次(0.8分);每日≥3次(0.5分) 使用方便,患者无需医务人员或他人辅助,可自行给药(1分);无需医务人员辅助,需他人帮助下或被明确告知药品使用方法下自行给药(0.8分);需在医务人员帮助下或由医务人员给药(0.5分)
有效性(20分)	一致性评价(5分)	为原研药品/参比药品(5分);为通过一致性评价仿制药品(3分);为非原研或未通过一致性评价药品(1分)
	指南推荐情况(20分)	诊疗规范推荐(国家卫生行政部门,20分);指南I级推荐(A,B,C级证据,18,17,16分,其他15分);指南II级及以下推荐(A,B,C级证据,14,13,12分,其他11分);专家共识推荐(10分);以上均无推荐(6分)
安全性(20分)	不良反应分级(7分)	症状轻微,无需治疗或CTC 1级(7分);症状较轻,需要干预或CTC 2级(6分);症状明显,需要干预或CTC 3级(5分);症状严重,危及生命或CTC 4-5级,发生率<0.1%(4分);症状严重,危及生命或CTC 4-5级,发生率0.1%~<1%(3分);症状严重,危及生命或CTC 4-5级,发生率1%~<10%(2分);症状严重,危及生命或CTC 4-5级,发生率≥10%(1分)
	特殊人群*(7分)	儿童:均可用,得2.0分;3,6,9个月以上可用,得1.9,1.8,1.7分;1~12岁以上可用,1岁得1.6分(每增加1岁,得分-0.1分) 老人:可用(1分);慎用(0.5分);不可用(0分)。孕妇、哺乳期妇女同法评分 肝功能异常:可用(1分);重度异常慎用(0.8分);中轻度异常慎用(0.5分);不可用(0分)。肾功能异常同法评分
	药物相互作用所致不良反应(3分)	轻中度,一般无需调整用药剂量(3分);重度,需调整剂量(2分);禁忌,禁止在同一时段使用(1分)
	其他*(3分)	不良反应均为可逆性(1分);无致畸、致癌(1分);无特别用药警示(1分)
经济性(20分)	与同通用名药品相比(5分)	日均治疗费用:最低(5分);低于中位数(4分);居中(3分);高于中位数(2分);最高(1分)
	与主要适应证可替代药品相比(15分)	日均治疗费用:最低(15分);低于中位数(13分);居中(11分);高于中位数(9分);最高(7分)
其他属性(20分)	国家医保中定位(5分)	甲类,无/有支付限制条件(5分/4分);乙类/国家谈判药品,无/有支付限制条件(3分/2分);不在国家医保目录内(1分)
	是否为基本药物(3分)	在《国家基本药物目录》中,无限制要求(3分),有限制要求(2分);不在《国家基本药物目录》中(1分)
	贮藏条件(3分)	常温贮藏(3分),常温贮藏,避光或遮光(2.5分);阴凉贮藏(2分);阴凉贮藏,避光或遮光(1.5分);冷藏/冷冻贮藏(1分)
	有效期(3分)	≥36个月(3分);24~<36个月(2分);<24个月(1分)
	全球上市情况(3分)	美国、欧洲、日本均已上市(3分);三地之一上市(2分);均未上市(1分)
	生产企业实力(3分)	世界销量前50(第1~5名3.0分,第6~10名2.9分,第11~15名2.8分,以此类推);百强榜(第1~10名2.0分,第11~20名1.9分,第21~30名1.8分,以此类推);其他(1分)

表2 药学特性评分结果(分)

Tab.2 Results of pharmaceutical characteristic scoring (point)

评价指标	波生坦片	安立生坦片	马昔腾坦片
适应证	3	2	2
药理作用	3	3	3
体内过程	3	3	3
药剂学和使用方法	5.4	5.8	5.3
一致性评价	5	1	5
总分	19.4	14.8	18.3

表3 药剂学和使用方法评分结果(分)

Tab.3 Results of pharmaceutics and use method scoring (point)

评价指标	波生坦片	安立生坦片	马昔腾坦片
主要成分及辅料明确	1	1	0.5
剂型适宜	2	2	2
给药剂量便于掌握	0.8	0.8	1
给药频次适宜	0.8	1	1
使用方便	0.8	1	0.8
总分	5.4	5.8	5.3

片的证据级别为 I_B级, I_B级,未分级的共识声明,推荐、未分级,评分为17分。

2.2 安全性

2.2.1 不良反应分级及特殊人群用药安全性

内皮素受体拮抗剂的不良反应发生率^[6]低,安全性好。主要不良反应包括肝损伤、呼吸困难、头痛、外周水肿、贫血等。3种药物的不良反应症状较明显,按不良反应分级评价标准(CACTE)分级均属4-5级,需进行临床干预,评分均为4分。特殊人群用药安全性评分结果见表4。

表4 3种药物特殊人群用药安全性评分结果(分)

Tab.4 Results of medication safety scoring of three drugs in special populations (point)

特殊人群	波生坦片	安立生坦片	马昔腾坦片
儿童	0.5	0	0
老年	1(无需调整剂量)	1(无需调整剂量)	1(无需调整剂量)
孕妇	0	0	0
哺乳期妇女	0	0	0
肝功能异常患者	0.5	0.5	0.8(中轻度异常慎用)
肾功能异常患者	1	1	1
小计	3	2.5	2.8
安全性总分	9	9.5	8.8

2.2.2 药物相互作用

波生坦片、马昔腾坦片可抑制口服药物的吸收过程和速率。对正在口服快速通过胃肠道吸收药物的患者,联合用药时应谨慎,评分均为2分。安立生坦片联合用药不会导致临床意义的暴露量改变,评分为3分。

2.2.3 其他

除常见的应激性表现外,3种药物的不良反应还包括肝损伤、呼吸困难、头痛、外周水肿和贫血等,长期使用患者肝功能会出现明显变化,不良反应可逆性评分均为0分;表明3种药物存在致畸、致癌等倾向,需加黑框警示。故安全性中其他项得分均为0分。

2.3 经济性

2.3.1 同通用名药品比较

同通用名药物的日均治疗费用见表5。波生坦片、马昔腾坦片均为单一品规,分别得3分、1分;安立生坦片由多个厂家生产,但日均治疗费用最低,得5分。

2.3.2 主要适应证可替代药品

3种药物(4个品规)互为可替代药品,日均治疗费用见表5。待评价药品均为口服片剂,波生坦片、马昔腾坦片的日均治疗费用远高于安立生坦片(取中位数)。波生坦片、安立生坦片、马昔腾坦片分别得11分、15分、7分。

表5 3种药物的日治疗费用情况

Tab.5 Daily treatment cost of three drugs

通用名	规格	生产厂家	零售价(元)	日治疗费用(元)
波生坦片	125 mg×56片	Patheon Inc.	2 968	106
安立生坦片	5 mg×10片	浙江华海药业股份有限公司	208.19	20.82~41.64
安立生坦片	5 mg×30片	浙江华海药业股份有限公司	600	20~40
马昔腾坦片	10 mg×30片	Excella CmbH & Co. KG	4 140	414

2.4 其他属性

结果见表6。

表6 3种药物的其他属性评分情况(分)

Tab.6 Results of other attribute scoring of three drugs (point)

评价指标	波生坦片	安立生坦片	马昔腾坦片
国家医保中定位	2	3	2
是否为基本药物	3	1	1
贮藏条件	3(15~30℃)	2.5(避光,密封)	3(<30℃)
有效期	3(48个月)	2(24个月)	3(60个月)
全球上市情况	3	1	3
生产企业实力	1	1.6(百强榜第46名)	1
总分	15	11.1	13

2.5 评估结果分析与推荐建议

波生坦片、安立生坦片、马昔腾坦片的药品遴选量化评估最终分值分别为75.4分、73.4分、65.1分。波生坦片、马昔腾坦片(均为原研药)的差异主要体现在经济性和其他属性,在药学特性、有效性和安全性方面差异不大;安立生坦片为国产药物,主要在经济性方面评分高于前两者。根据评分结果,医疗机构用药目录引进治疗PAH内皮素受体拮抗剂时,建议将波生坦片作为第一选择,其后为安立生坦片、马昔腾坦片。

3 讨论

3.1 评估的意义

为建立健全药品供应保障制度,我国各医疗相关行业协会商讨后制定、颁布《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》。该指南对不同级别医疗机构的要求标准不同,医疗机构需根据自身实际情况对药物进行遴选、采购;尽量根据实际情况选用,对于进口药物的引进、使用需科学规范,避免药物滥用或多开处方。本研究中对波生坦片、安立生坦片、马昔腾坦片进行多属性评分分析,可为临床医师开展治疗提供相关的循证依据。

3.2 评估说明

为实现对波生坦片、安立生坦片、马昔腾坦片的多属性、全方位评价,本研究中分析了各类基本信息,经济学及与该药品相关的政策、市场等因素,认为药品不仅是评估药物疗效的基础,也是反映药品质量及临床使用率、国际认可度的主要参考内容;药物是否属医保目录用药,影响其临床使用、普及。评估结果主要为新品种的引进提供参考,得分>70分时建议强推荐,60~70分时建议弱推荐或不推荐,<60分时建议不推荐。评估结果及推荐建议需根据医疗机构自身情况选择。同时医院对药物的遴选需结合多个方面进行评估^[7-10]。以波生坦片为例,其评估内容包括药学特性(19.4分)、有效性(18分)、安全性(9分)、经济性(14分)和其他属性(15分)。药学特性包括适应证、药理作用、体内过程、药剂学和使用方法、一致性评价;有效性根据诊疗指南、临床研究数据等评价;安全性根据不良反应分级、特殊人群、药物相互作用所致不良反应评价;其他包括医保目录收录情况等。本文中波生坦片得分为75.4分,属强推荐范围,应在临床推广与使用。

3.3 评价方法的缺陷和局限性

一是时效性局限,药物的基本信息及其他经济、社会、生产等因素,与医疗机构药物的遴选及临床使用存在密切关联。疾病诊断、治疗指南会随时间的推移更新改变,临床试验数据更新会影响药物价格涨幅,对医保目录药物的增减也会造成影响。药物生产企业的口碑、市场竞争力等因素对药物的使用推广也会造成明显影响,对药物评分不仅需要对各类信息进行整合,同时,不同阶段药物得分的时效性也会影响后续药物在临床中的应用。另外,对于无法明确、定义的内容,不仅需依靠有限的资料与自身认知进行评价,还需进一步结合实践工作改进与完善^[11]。

二是评价体系、标准的局限性。评价并不存在特定方式,药物的临床应用会随科学的发展与进步不断改

变,临床数据也会因此发生变化;同时因目前临床医学主要以循证医学为主要理论方向,不同患者的身体素质、经济、家庭、生活环境等因素存在差异,医保药物的增减、药物生产企业的发展对于临床药物的应用都是难以估量的。评估标准的体系、权重也会因此发生改变。故对于医疗机构药物遴选的评价,需结合各类可控、不可控因素,同时根据不同地域、医疗机构等级等多种因素进行考量,建立适合不同级别医疗机构、城市、地域的评价标准、体系,帮助临床中药物使用能更加客观、精准。因此积极推进合理用药综合研究方法,构建系统、全面、科学、可操作性强的综合评价指标体系,并用于指导临床实践^[12],具有十分重要的意义。

声明:本文作者均不存在利益冲突。

参考文献

- [1] GALIE N, HUMBER TM, VACHIER Y JL, et al. 2015 ESC / ESR Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Resp J, 2015, 46(4): 903.
- [2] THENAPPAN T, ORMISTON ML, RYAN JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management[J]. BMJ, 2018, 360: j5492.
- [3] KLINGER JR, ELLIOTT G, LEVINE DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults 2018: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2018, 155(3): 565 - 586.
- [4] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J]. 医药导报, 2020, 39(11): 1457 - 1465.
- [5] 支旭然, 邢晓清, 李 颖, 等. 雾化吸入用糖皮质激素类药物的遴选量化评估[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20): 2121 - 2126.
- [6] 薛朝军, 赵 越, 杜雨晗, 等. 量化评分在医院药品评价中的应用与探索[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3094 - 3096.
- [7] 郭思彤, 顾智淳, 陈晓宇. 内皮素受体拮抗剂治疗肺动脉高压的有效性和安全性的系统评价[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 206 - 212.
- [8] 杨 海. 医院卫生技术评估在医用耗材管理中的应用[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(5): 123 - 126.
- [9] 邱 博, 李 宵, 杨浩天, 等. 医院卫生技术评估在磺脲类药物遴选评价中的应用[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(2): 153 - 161.
- [10] 薛朝军, 余克富, 靳会欣, 等. 5种程序性细胞死亡蛋白1抑制剂的Mini卫生技术评估[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(15): 1638 - 1642.
- [11] 吕兰婷, 付荣华. 我国医疗技术管理中引入医疗技术评估的路径探讨[J]. 中国医院管理, 2016, 36(12): 17 - 20.
- [12] 张亚琳, 廖晓阳, 陈正勇. 合理用药评价指标研究进展[J]. 中国药业, 2020, 29(16): 9 - 11.

(收稿日期: 2022-09-02; 修回日期: 2022-11-26)