

基于倾向指数匹配法的 ARB 类两种降压药物的成本-效果分析

王甲¹, 刘荣梅¹, 杨肖沫¹, 白羽茜¹, 许素燕², 赵秋平¹

(河南省人民医院心脏中心/阜外华中心血管病医院/郑州大学华中阜外医院/河南省慢病健康管理重点实验室河南省基层高血压管理指导中心¹, 药学部², 河南 郑州 451450)

摘要:目的 基于倾向指数匹配法评价血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类降压药物厄贝沙坦与阿利沙坦酯两种降压药物的成本-效果。方法 选取2018年1月-2021年6月河南省某三甲心血管病医院服用厄贝沙坦与阿利沙坦酯的门诊高血压患者,以患者治疗方案为因变量,以协变量(所有影响抗高血压药物治疗效果的变量)为自变量建立 Logistic 回归模型,计算高血压患者的倾向指数,以倾向指数为距离函数进行样本卡钳匹配,利用匹配后的样本进行成本-效果分析。结果 匹配后协变量在服用厄贝沙坦组和服用阿利沙坦酯两组之间的分布达到很好的均衡;在收缩压和舒张压下降率上,阿利沙坦酯片(信立坦)(308.66、657.21)的成本-效果较厄贝沙坦片(安博维)(135.71、101.54)升高2.5倍左右。结论 与阿利沙坦酯比较,厄贝沙坦的成本-效果更好。

关键词:厄贝沙坦;阿利沙坦酯;血管紧张素 II 受体拮抗剂;成本-效果

中图分类号:R544.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.16.015

文章编号:1006-1959(2023)16-0084-05

Cost-effectiveness Analysis of Two Kinds of ARB Antihypertensive Drugs Based on Propensity Score Matching Method

WANG Jia¹, LIU Rong-mei¹, YANG Xiao-mo¹, BAI Yu-xi¹, XU Su-yan², ZHAO Qiu-ping¹

(Henan Province Grassroots Hypertension Management Guidance Center¹, Department of Pharmacy², Heart Center of Henan Provincial People's Hospital/Central China Fuwai Hospital/Central China Fuwai Hospital of Zhengzhou University/
Henan Key Laboratory for Health Management of Chronic Diseases, Zhengzhou 451450, Henan, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the cost-effectiveness of two kinds of angiotensin receptor blockers irbesartan and allisartan isoproxil based on propensity score matching method. **Methods** From January 2018 to June 2021, outpatients with hypertension who took irbesartan and allisartan isoproxil in a tertiary cardiovascular hospital in Henan Province were selected. The patient's treatment plan was used as the dependent variable, and the covariate (all variables affecting the therapeutic effect of antihypertensive drugs) was used as the independent variable to establish a Logistic regression model. The propensity index of hypertensive patients was calculated, and the propensity index was used as the distance function to match the sample caliper. The matched samples were used for cost-effectiveness analysis. **Results** After matching, the distribution of covariates between the irbesartan group and the allisartan isoproxil group reached a good equilibrium. In terms of systolic and diastolic blood pressure reduction rates, the cost-effectiveness of allisartan isoproxil tablets (308.66, 657.21) was about 2.5 times higher than that of irbesartan tablets (135.71, 101.54). **Conclusion** Compared with allisartan isoproxil, the cost-effectiveness of irbesartan is better.

Key words: Alisartan isoproxil; Irbesartan; Angiotensin II receptor antagonists; Cost-effectiveness

高血压(hypertension)是最常见的慢性非传染性疾病,也是心血管病最重要的危险因素^[1],已成为我国建设健康中国的重要障碍。2012-2015年中国18岁以上居民高血压患病率粗率为27.9%^[2],高血压给国家、社会和个人带来了巨大的疾病负担^[3]。目

前抗高血压药物治疗是控制血压的主要手段之一,而抗高血压药物治疗总费用过高会影响药物治疗依从性,在临床常规治疗高血压的药物中,ARB类降压药使用率高^[4],且降压效果较为理想,与药物相关的不良反应较少^[5],其中沙坦类药物可通过干预肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)来平稳控制血压,厄贝沙坦与阿利沙坦酯属于血管紧张素 II 受体拮抗药,且阿利沙坦酯属于国产原研药。有研究显示^[6],阿利沙坦酯片治疗高血压合并冠心病患者的临床疗效优于厄贝沙坦片,且安全性较高,但阿利沙坦酯是否更具有成本效果,尚缺少研究。因此,本研究拟分析厄贝沙坦与阿利沙坦酯的成本-效果,以

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(编号:LHGJ20190807)

作者简介:王甲(1984.1-),男,河南确山县人,本科,副主任医师,主要从事高血压、冠心病等慢性疾病管理,疾病预防控制

通讯作者:赵秋平(1974.8-),女,河南新乡人,博士,副主任医师,主要从事高血压疾病诊治及管理

期为高血压患者临床用药及基于成本效果的分析提供科学的决策依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取河南省某三甲心血管病医院 2018 年 1 月–2021 年 6 月服用厄贝沙坦、阿利沙坦酯类药物的门诊高血压患者。从医院门诊用药系统抓取服用两种药物的患者,并获取患者社会人口学特征、医疗保障状况、并发症、高血压分级等基本信息,获取高血压药物治疗的日用药剂量、规格、价格、处方量、实际服用天数等药物治疗信息,以及非药物治疗措施、冠状动脉性心脏病(冠心病)和脑卒中事件。

1.2 纳入及排除标准 ①原发性高血压患者;②使用阿利沙坦酯或厄贝沙坦降压药物单药治疗;③就诊次数 ≥ 2 次。排除标准:①明确诊断为继发性高血压的患者;②未成年人和孕妇。

1.3 药物及血压测量 厄贝沙坦片,商品名:安博维,规格:每片 0.15 g,批准文号:国药准字 J20130049,法国 Sanofi Winthrop Industrie 生产。阿利沙坦酯片,商品名:信立坦,规格:每片 240 mg,批准文号:国药准字 H20138002,深圳信立泰药业股份有限公司生产。本院门诊采用经过欧洲高血压学会(ESH)认证的医用上臂式袖带电子血压计,患者血压值为门诊就诊期间诊室血压测量值,测量血压前患者先静坐休息 5 min,而后测量坐位右上臂血压,连续测 2 次取平均值,记为个体血压值。危险因素、靶器官受累、临床并发症合并症情况定义参照《中国高血压防治指南》(2020 年基层版)^[7]的标准。

1.4 方法

1.4.1 倾向指数匹配法 该法可以有效降低混杂效应,均衡处理组与对照组之间的差异,利用非随机分组数据来估测处理因素和结局的关系,研究处理效应^[8–10],通过模型估计倾向指数后,从对照组中选出与处理组倾向指数相同或相近的个体进行配对,以达到均衡组间协变量的目的,减少选择偏倚^[11]。本研究采用倾向指数匹配法中的卡钳匹配法均衡两种降压药物间协变量的分布,将卡钳值设定为 0.2,入选相应样本作为成本–效果分析的研究对象,将所有影响抗高血压药物治疗效果的已观测的变量作为协变量纳入倾向指数匹配法模型,以治疗方案为因变量(厄贝沙坦为参照组),以性别(男性为参照)、年龄、有无合并心脑血管事件及靶器官损害、基线是否

有高血压(否为参照)、是否服用抗凝药物(否为参照)、是否服用降脂药物(否为参照)、是否服用心血管药物(否为参照)、是否服用降糖药物(否为参照)、是否服用神经内科药物(否为参照)、是否服用抗抑郁药物(否为参照)、是否服用抗凝药物(否为参照)、是否服用降脂药物(否为参照)10 个混杂因素作为自变量构建 Logistic 回归模型。使用 152 例患者数据拟合模型参数,阿利沙坦酯片(信立坦)76 例,厄贝沙坦片(安博维)76 例。将每例患者的具体情况代入模型,求得每例患者的倾向指数,通常处理组与对照组的协变量在匹配后的标准化差异小于 10%,则可认为该协变量在两组间已达到了很好的均衡性^[12]。

1.4.2 成本–效果分析法 成本确定:因本研究所观察的对象是医院门诊患者,且均口服给药,误工费用、交通费用等均未考虑进入成本。以 2020 年每种治疗方案治疗 1 年的药品费用作为本研究的成本,1 年抗高血压药物治疗费用=价格[元/盒(瓶)] \div 规格[片/盒(瓶)] \times 每日服用片数 \times 实际服用天数,高血压控制率=收缩压 <140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和舒张压 <90 mmHg 的患者人数/高血压总人数 $\times 100\%$,其中,血压下降率=血压降低值/初始血压值 $\times 100\%$ ^[13]。
 C/E : 年人均成本/收缩压或舒张压的下降率,
 $\Delta C/\Delta E$ =(阿利沙坦酯的年人均成本–厄贝沙坦的年人均成本)/(阿利沙坦酯的收缩压或舒张压下降率–厄贝沙坦的收缩压或舒张压下降率)。

1.5 统计学方法 采用 Stata 12.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $[M(Q,R)]$ 表示,组间比较采用 t' 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 匹配前:152 例患者中男 99 例(占 65.13%),女 53 例(占 34.87%);年龄 20~90 岁,平均年龄 (53.90 ± 14.50) 岁,基线血压高 91 例(占 59.87%),合并心脑血管事件及靶器官损害 71 例(46.71%)。匹配后:118 例患者中男 78 例(占 66.10%),女 40 例(占 33.90%),年龄 20~90 岁,平均年龄 (52.91 ± 14.10) 岁,单药治疗后血压未控制人数 47 例,合并心脑血管事件及靶器官损害 54 例(45.76%)。匹配前后一般资料见表 1。

表 1 匹配前后一般资料情况[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

变量	匹配前		匹配后	
	厄贝沙坦组	阿利沙坦酯	厄贝沙坦组	阿利沙坦酯组
年龄(岁)	55.74±14.14	52.07±14.72	55.07±13.17	51.75±15.00
血压(mmHg)				
基线收缩压	138.15±18.18	141.68±17.66	140.10±17.85	141.31±15.08
基线舒张压	88.11±13.66	87.53±11.80	89.93±13.85	86.95±11.38
随访收缩压	128.15±18.34	132.35±14.72	129.90±17.12	132.42±14.54
随访舒张压	81.90±14.05	83.18±10.82	80.73±11.19	84.02±11.05
性别				
女	33(43.42)	20(26.32)	22(55.00)	18(45.00)
男	43(56.58)	56(73.68)	37(47.44)	41(52.56)
是否有合并心脑血管事件及靶器官损害				
否	34(44.74)	47(61.84)	31(52.54)	33(55.93)
是	42(55.26)	29(38.16)	28(47.46)	26(44.07)
基线血压是否控制				
否	37(50.68)	54(71.05)	33(55.93)	38(64.41)
是	36(49.32)	22(28.95)	26(44.07)	21(35.59)
是否使用心血管药物				
否	59(77.63)	68(89.47)	50(84.75)	51(86.44)
是	17(22.37)	8(10.53)	9(15.25)	8(13.56)
是否服用抗凝药物				
否	44(57.89)	65(85.53)	42(71.79)	49(83.05)
是	32(42.11)	11(14.47)	17(28.81)	10(16.95)
是否使用抗抑郁药物				
否	73(96.05)	67(88.16)	56(94.92)	55(93.22)
是	3(3.95)	9(11.84)	3(5.08)	4(6.78)
是否使用神经内科药物				
否	73(96.05)	74(93.37)	57(96.61)	58(98.31)
是	3(3.95)	2(2.63)	2(3.39)	1(1.69)
是否使用降糖药				
否	67(88.16)	72(94.74)	54(91.53)	56(94.92)
是	9(11.84)	4(5.26)	5(8.47)	3(5.08)
是否使用降脂药				
否	42(55.26)	56(73.68)	36(61.02)	40(67.80)
是	34(44.74)	20(26.32)	23(38.98)	19(32.20)

2.2 匹配效果检验 以厄贝沙坦为基准组,得到 118 例匹配后数据(59:59)。匹配结果显示,Logistic 回归模型拟合效果较好[LR $\chi^2(11)=29.40, P<0.01$, Pseudo $R^2=0.1483$]。进一步对匹配前后协变量标准化偏差消减结果进行比较,见表 2;可以看出,匹配后两组间绝大部分变量的均值标准化偏差都不同程度的减少,样本均值更加接近,个体特征差异得以部分消除。匹配前不平衡的性别、基线是否血压高、是否服用心血管药物、是否服用抗凝药物和是否服用降脂药物,匹配后 P 均 >0.05 ,表明经匹配后协变量在两

组间的分布达到很好的均衡,混杂因素对处理效应的干扰被抵消,匹配后两组之间的倾向指数差异大幅降低。

2.3 成本-效果分析 厄贝沙坦片(安博维)的随访周期成本低于阿利沙坦酯片(信立坦),差异有统计学意义($t=3.180, P<0.05$);厄贝沙坦片(安博维)和阿利沙坦酯片(信立坦)的收缩压下降率、舒张压下降率和血压控制率比较,差异无统计学意义($t=-0.770, P>0.05, t=-1.220, P>0.05, \chi^2=2.370, P>0.05$)。无论是收缩压下降率,还是血压控制率,阿利沙坦酯

片(信立坦)(308.66、657.21)的成本-效果较厄贝沙坦片(安博维)(135.71、101.54)升高 2.5 倍左右。与厄贝沙坦片(安博维)相比,阿利沙坦酯片(信立坦)收缩压下降率每增加 1%需增加治疗成本 1534.12元,舒张压下降率每增加 1%需增加治疗成本 158.04元,血压控制率每增加 1%需增加治疗成本 69.41 元,见表 3。

表 2 协变量标准化偏差消减状况

变量	匹配前后	均值		标准化偏差(%)	偏差消减(%)	t	P
		阿利沙坦酯组	厄贝沙坦组				
年龄	匹配前	52.07	55.74	-25.42	-	-1.569	0.119
	匹配后	52.02	53.90	-13.00	48.80	-0.708	0.479
随访周期(月)	匹配前	8.26	7.80	5.00	-	0.309	0.759
	匹配后	8.26	8.31	-0.60	88.80	-0.030	0.976
性别	匹配前	1.26	1.43	-36.21	-	-2.228	0.027
	匹配后	1.29	1.33	-7.30	79.80	-0.399	0.691
是否合并心脑血管事件及靶器官损害	匹配前	0.38	0.55	-34.62	-	-2.128	0.035
	匹配后	0.45	0.47	-3.48	89.89	-0.179	0.854
基线血压水平	匹配前	0.40	0.42	-5.30	-	-0.333	0.743
	匹配后	0.36	0.36	0.00	100.00	0.000	1.000
是否服用心血管药物	匹配前	0.11	0.22	-32.11	-	-1.975	0.049
	匹配后	0.14	0.12	4.70	85.41	0.269	0.784
是否服用抗凝药	匹配前	0.15	0.42	-64.00	-	-3.948	0.000
	匹配后	0.16	0.27	-28.00	56.32	-1.583	0.116
是否服用抗抑郁药	匹配前	0.12	0.04	29.42	-	1.811	0.072
	匹配后	0.03	0.05	-6.41	78.20	-0.450	0.651
是否服用神经内科药物	匹配前	0.03	0.04	-7.30	-	-0.450	0.652
	匹配后	0.02	0.02	0.00	100.00	0.000	1.000
是否服用降糖药	匹配前	0.05	0.19	-23.51	-	-1.450	0.149
	匹配后	0.07	0.07	0.00	100.00	0.000	1.000
是否服用降脂药	匹配前	0.26	0.45	-39.00	-	-2.431	0.018
	匹配后	0.29	0.33	-7.30	81.30	0.402	0.691

注:-表示无此项数据

表 3 匹配后两降压药物的成本-效果分析[M(Q,R)]

药物	n	年人均成本(元)	收缩压(mmHg)			舒张压(mmHg)			血压控制率(%)		
			下降率(%)	C/E	ΔC/ΔE	下降率(%)	C/E	ΔC/ΔE	控制率(95%CI)	C/E	ΔC/ΔE
厄贝沙坦	59	838.68(1326.0)	6.18±14.91	135.71	-	8.26±16.04	101.54	-	56.41(45.30,71.10)	14.87	-
阿利沙坦酯	59	1728.47(2359.1)	5.60±11.66	308.66	1534.12	2.63±12.21	657.21	158.04	43.59(59.40,83.30)	39.66	69.41

注:-表示无此项数据

3 讨论

目前,国内一些学者对阿利沙坦酯治疗原发性高血压进行了临床评价^[14-17],也有学者归纳分析 ARB 类药物氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦、依贝沙坦治疗原发性高血压经济学评价^[18-20],认为厄贝沙坦在 ARB 类药物中成本-效果较好,但是缺乏对阿利沙坦酯进行经济学评价。因此,本研

究基于倾向指数匹配法,利用心血管病专科医院临床实际用药数据,分析厄贝沙坦与阿利沙坦酯之间的成本-效果,也是心血管病专科医院高血压患者自然用药状态下的观察性研究,因此结果反映的是实际使用状态的药物效果,而不是试验条件下的药物效果,避免了两之间可能的差别和偏倚,有利于结论的外推,保证了药物经济学评价结果对卫生决

策的实际指导意义,为指导卫生决策和临床用药提供参考。在效果指标选择方面,选用降压幅度和血压控制率作为效果指标,可有效解决由于基线血压水平不一样,血压下降幅度大的抗高血压药物,不一定使血压达标的问题,以便进行相互佐证。本研究成本-效果分析数据来自于对结果的直接测量,而不是决策分析模型。因此,结果的不确定性用成本和血压下降率的均值、成本可能性边界呈献给决策者。本研究结果显示,阿利沙坦酯与厄贝沙坦比较,厄贝沙坦在血压下降率和控制率上优于阿利沙坦酯,厄贝沙坦的成本-效果好。

阿利沙坦酯是我国自主研发、拥有自主知识产权的第一个 ARB 类药物,与厄贝沙坦相比的临床应用特点为:①口服后原药不经过肝脏代谢,在体内经胃肠道酯酶代谢产生活性代谢产物,不需经肝脏代谢,减少肝脏负担,与厄贝沙坦相比药物相互作用少,联合用药更安全^[6];②能够降低尿酸 7.9%~8.1%^[5]。在临床实际应用当中对于需要联用较多肝代谢药物及尿酸偏高的患者,阿利沙坦酯具有一定的临床优势。因此,阿利沙坦酯未来可以通过集采等,降低药物价格,提高药物的成果-效果,以取得较好的社会和经济效果,降低高血压患者的经济负担。

本研究中未收集到高血压患者相关的生活方式,如运动、饮食、吸烟、饮酒等信息,缺乏生活方式干预对血压造成的影响,这与信息化建设及医生门诊信息记录规范性有关,医师门诊 HIS 系统建设时可能缺少对生活方式行为的记录模块,二是有这样的模块,但是并没有设置强制登记相关信息的要求,医生门诊没有养成记录患者生活方式的习惯,这也提醒医疗机构,在未来信息化建设及规范医生合理记录用药信息外,还应记录患者生活方式信息,全面评估药物和生活方式对血压的影响。

本研究的不足之处在于研究中选取的临床数据可能存在区域差异,需进一步研究;未收集药物治疗安全性和不良反应方面的资料,未考虑药物不良反应及其治疗成本,且本研究样本量少,属于单中心研究,在未来研究中需要考虑多中心患者数据。

综上所述,与阿利沙坦酯比较,厄贝沙坦的成本-效果更好。

参考文献:

[1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1900–2017: a systematic for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145–1158.

[2] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56.

[3] 张毓辉, 柴培培, 翟铁民, 等. 2011 年我国心脑血管疾病治疗费用核算与分析[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9): 859–864.

[4] 汪月南. 国产 ARB 类降压药物在轻中度高血压患者中的应用效果研究[J]. *河北医学*, 2016, 22(4): 659–661.

[5] 段承阿鑫, 隋宾艳, 艾丹丹, 等. 阿利沙坦酯治疗原发性高血压的临床综合评价[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(3): 46–55.

[6] 谢立强, 胡信群. 阿利沙坦酯片与厄贝沙坦片治疗高血压合并冠心病患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (19): 2562–2568.

[7] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(3): 209–220.

[8] Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies [J]. *Stat Med*, 2010, 29(20): 2137–2148.

[9] 郭申阳, 马克·W. 弗雷泽译. 倾向值分析: 统计方法与应用 [M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2012: 26–27.

[10] 焦明旭, 张晓, 刘迪, 等. 倾向性评分匹配在非随机对照研究中的应用[J]. *中国卫生统计*, 2016, 33(2): 350–352.

[11] 周洁, 张晟, 何书, 等. 使用 R 和 Stata 软件实现倾向性评分匹配[J]. *中国卫生统计*, 2018, 35(4): 628–632.

[12] 黎国威, 张玲, 陈裕明, 等. 倾向性评分方法在观察性研究中的应用[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(4): 469–474.

[13] 冯芮华, 王晓万, 王增武, 等. 基于倾向指数匹配法的两种社区常用二联降压药物组合的成本-效果分析 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(36): 4523–4528.

[14] 王鸿懿, 霍勇, 孙宁玲, 等. 阿利沙坦酯联合利尿剂或钙通道阻滞剂对单药治疗未达标高血压患者的疗效及安全性 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(5): 420–427.

[15] 庞琦. 阿利沙坦酯治疗老年高血压的临床疗效及其对患者血管内皮功能的影响[J]. *高血压合理用药杂志*, 2022, 15(6): 44–46.

[16] 林春兰, 蔡娅娟. 阿利沙坦酯与氯沙坦钾治疗高血压的有效性安全性比较[J]. *临床合理用药*, 2021, 14(5): 37–38.

[17] 汤瑜映, 杨德辉, 易定锋. 阿利沙坦酯与缬沙坦治疗高血压合并高尿酸血症效果比较[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(1): 40–42.

[18] 张丽丽, 宋沧桑, 张阳, 等. ARB 类药物治疗原发性高血压的药物经济学研究[J]. *中国药物评价*, 2021, 38(1): 74–77.

[19] 朱立新, 魏巍. 不同用药方案治疗原发性高血压的疗效分析[J]. *慢性病杂志*, 2020, 21(1): 65–67.

[20] 吴艳婷. 坎地沙坦与阿利沙坦酯在原发性高血压患者治疗中的应用效果比较[J]. *哈尔滨医药*, 2020, 40(1): 9–10.

收稿日期: 2022-12-21; 修回日期: 2023-01-18

编辑/成森