

常用心血管药物基因组学的药物经济学研究进展

王观筠 尹彤

(中国人民解放军总医院第二医学中心 国家老年疾病临床研究中心 老年医学研究所 解放军医学院 北京 100853)

摘要 随着中国心血管病患病率及死亡率的不攀升,心血管疾病治疗费用也随之增加。近些年来不断出现的新型抗血小板药物、抗凝药物及调脂药物可有效提高患者的生存周期和生存质量,但同时增加了医疗成本。药物基因组学是利用基因变异来指导药物个体化选择,以更有效地提高药物疗效及避免不良反应。随着科技进步,基因检测成本显著下降,针对药物基因组学临床应用的成本-效果越来越受到关注。鉴于此,本文将对目前心血管药物基因组学药物经济学的研究进展进行综述。

关键词 心血管疾病;抗血小板药物;抗凝药物;调脂药物;药物基因组学;药物经济学

中图分类号:F407.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)03-0201-04

Advances in Pharmacoeconomics of Common Cardiovascular Pharmacogenomics

Wang Guanyun, Yin Tong

National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Institute of Geriatric, 2nd Medical Center, Medical School of Chinese PLA and Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

ABSTRACT With the increasing prevalence and mortality of cardiovascular diseases (CVD) in China, the cost of cardiovascular disease treatment is also increasing. In recent years, the emerging new antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and lipid regulation agents can effectively improve the life cycle and quality of life of patients, but at the same time increase the medical cost. Pharmacogenomics is to use gene variation to guide individual drug selection, so as to improve drug efficacy and avoid adverse reactions. Therefore, this paper reviewed the research progress of pharmacoeconomics of cardiovascular pharmacogenomics.

KEY WORDS Cardiovascular, Antiplatelet drugs; Anticoagulant; Lipid regulation agents; Pharmacogenomics, Pharmacoeconomics

药物基因组学(pharmacogenomics)是通过患者自身特有的基因变异来指导药物的选择,以避免药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)和最大限度地提高药物疗效。近年来,药物基因组学迅速发展,为心血管、肿瘤、免疫性等疾病患者指导用药做出了巨大的贡献。即便如此,相对高昂的检测费用依然成为药物基因组学无法在众多患者中普及的主要原因。随着科技进步,各类快速检测技术的出现,基因检测成本显著下降。因此,针对药物基因组学临床应用的成本-效果越来越受到关注。其中,心血管药物基因组学的药物经济学研究备受关注。现阶段品种多样的心血管药物可以有效减少心血管疾病的患病风险及治疗心血管疾病,但不同个体在治疗反应方面存在显著差异^[1],因此药物基因组学在心血管疾病的预防和治疗中起着关键作用;同时,

鉴于心血管药物基因组学在减少心血管药物不良反应、改善心血管疾病患者预后和降低心血管疾病管理成本方面的巨大潜力,综合评估心血管药物的成本-效果证据尤为重要。因此,越来越多的研究开始对心血管药物基因组学指导下应用常用心血管药物对患者进行个体化治疗的成本-效果进行研究。一项针对截至2018年的46个心血管药物基因组学的药物经济学研究荟萃分析发现,67%的研究证实药物基因检测对于心血管患者的治疗具有成本-效果优势,其中81%的研究发现药物基因指导策略是所有治疗中最具成本-效果的手段^[2]。目前心血管药物基因组学的药物经济学分析主要针对应用较为成熟的抗血小板、抗凝和调脂药物相关基因检测进行了研究。鉴于此,本文将针对上述三类药物应用药物基因组学治疗心血管疾病的药物经济学研究进行

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81870262);军队后勤科研重点项目(编号:BWS17J026)

通信作者:尹彤 Tel:13693693085 E-mail:yintong1@163.com

综述和评价,旨在为临床应用药物基因组学指导心血管疾病的治疗提供药物经济学的相关证据。

1 抗血小板药物基因组学临床应用的药物经济学研究进展

抗血小板药物主要包括水杨酸类、P2Y12 受体抑制药 (P2Y12 receptor antagonist)、糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a 拮抗药 (GPI) 以及磷酸二酯酶抑制药等。现阶段抗血小板药物基因组学临床应用的药物经济学研究主要针对于 P2Y12 受体抑制药,包括国内常用的氯吡格雷和替格瑞洛。研究发现 CYP2C19 基因多态性是导致氯吡格雷个体差异显著的主要原因之一,其 * 2、* 3 基因变异可能导致急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 患者支架内血栓形成及主要不良心血管事件 (major adverse cardiac events, MACE) 发生风险增加, * 17 基因变异可能与应用氯吡格雷的出血风险增加有关^[3, 4]。替格瑞洛作为新一代 P2Y12 受体抑制药,其药物代谢过程不受 CYP2C19 基因多态性的影响,并且显著降低 MACE 发生率,但会增加出血风险并发症^[5]。因此,目前临床采用 CYP2C19 基因指导 P2Y12 受体抑制药的个体化治疗,致力于筛选出

CYP2C19 基因突变的 ACS 患者,指导其调整为替格瑞洛,以实现同时降低 MACE 及出血并发症的发生风险^[6]。

大部分药物经济学的研究结果提示,对于心血管疾病患者而言,应用抗血小板药物基因检测指导的用药方案较现行标准用药方案更具有成本-效果 (cost-effectiveness)^[7, 8],特别是对于氯吡格雷的基因检测而言,基于药物基因检测指导用药可获得更高的质量调整生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs),增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, IC-ER) 可达到 196~70 000 美元/QALYs^[2]。但也有研究支持经验性应用替格瑞洛的更具有成本-效果^[9]。上述研究多来自国外,针对我国抗血小板药物基因组学临床应用的药物经济学研究相对较少,有研究表明,在中国 ACS 患者中,基因检测指导抗血小板治疗和直接使用替格瑞洛这两种方案的长期成本-效果均优于直接使用氯吡格雷的方案^[10]。根据现阶段中国国内生产总值水平,在患者意愿支付金额阈值为 149 976 元/QALYs 的情况下,患者直接使用替格瑞洛可能是成本-效果最佳的选择,而 CYP2C19 基因检测指导抗血小板药物应用在全国范围的医保患者中更具有优势^[12]。见表 1。

表 1 3 种药物药物经济学研究的评价特征及结果

人群	国家	药物类型 (具体名称)	基因位点	支付阈值 (/QALYs)	结论	文献来源
PCI 术后的 ACS	中国	抗血小板药物 (氯吡格雷、替格瑞洛)	CYP2C19 * 2	\$ 42423	基因指导方案较全部使用替格瑞洛具有更好的成本-效果;全部使用替格瑞洛较全部使用氯吡格雷具有较好的经济性	[10]
ACS	中国	抗血小板药物 (氯吡格雷、替格瑞洛)	CYP2C19	¥ 149976	对于中国 ACS 患者而言,最具有成本-效果的抗血小板方案是直接使用替格瑞洛,其次是药物基因组学检测指导的个体化治疗	
ACS	中国	抗血小板药物 (氯吡格雷、替格瑞洛)	CYP2C19 * 2 CYP2C19 * 3	全国: ¥ 15 万 上海: ¥ 30 万	全部使用替格瑞洛对自费患者及上海市的医保患者具有更好的成本-效果;而基因指导方案在全国范围的医保患者中更具药物经济学优势	[12]
AF	美国	抗凝药 (华法林)	CYP2C9 VKORC1	\$ 170000	对于非瓣膜性 AF 患者,华法林相关基因指导用药不具有成本-效果,但对于使用华法林治疗的高危出血患者可能存在获益	[13]
PCI 术后的 ASC	美国	抗血小板药物 他汀类药物 抗凝药	CYP2C19 SLCO1B1 CYP2C9 VKORC1	\$ 50000	PCI 术后 ACS 患者多基因测试较单基因测试以及未测试相比,具有更高的成本-效果,并有助于优化用药处方以及改善患者预后	[14]
ACS	美国	他汀类药物 (阿托伐他汀)	KIF6:Trp719Arg	\$ 45300	检测服用阿托伐他汀 ACS 患者的 KIF6 基因携带状况具备一定的成本-效果	[16]
ASCVD 低至中度风险人群	美国	他汀类药物	基于 27 个 SNPs 的心血管疾病风险评分	> \$ 50000	对于低至中度风险 ASCVD 患者应用他汀类药物作为一级预防治疗药物而言,测试 27 个 SNPs 指导他汀选择无法获得较高的成本-效果	[17]

注:PCI(经皮冠状动脉介入术,percutaneous transluminal coronary intervention);AF(心房颤动,atrial fibrillation);ASCVD(动脉粥样硬化性心血管病,arteriosclerotic cardiovascular disease);SNPs(单核苷酸多态性,single nucleotide polymorphisms)。

2 抗凝药物基因组学临床应用的药物经济学研究进展

心血管疾病患者常用的口服抗凝药物包括维生素 K 拮抗药、直接凝血酶抑制剂、凝血因子 Xa 抑制剂等。现阶段国内常用的口服抗凝药物为华法林、达比加群酯、利伐沙班等。华法林作为临床中最为常用的抗凝药物,对其药物经济学研究相较于其他抗凝药物更多。总体而言,由于受到多种因素影响,包括替代药物(如新型口服抗凝药)的价格、研究的角度、医疗卫生支付体系,以及慢病长期管理机制,基于 CYP2C9/VKORC1 基因检测指导华法林用药策略的成本-效果分析结果存在争议。有研究提示,对于非瓣膜性心房颤动患者而言,基于药物基因检测指导用药可以获益更大,但费用相对较高,ICER 可能会达到 170 000 美元/QALYs,且仅有 10% 的患者能够获得成本-效果优势 (< 50 000 美元/QALYs),但对于已经开始接受华法林治疗的出血高危患者可能具有成本-效果^[13]。Pink 等^[19]比较了阿哌沙班与华法林应用药物基因检测指导用药的成本-效果,结果阿哌沙班与华法林的成本-效果比分别为 13 226 英镑/QALYs 和 20 671 英镑/QALYs,研究结果显示在最佳阈值中(20 000~30 000 英镑/QALYs)阿哌沙班可能较华法林基因检测更具有成本-效果。因此在将华法林药物基因检测用于房颤患者前,有必要从不同影响因素的角度进行更加仔细的评价^[2]。现阶段国内尚缺乏对于华法林药物基因组学的成本-效果分析研究,需要相关研究进行评价。

3 调脂药物基因组学临床应用的药物经济学

调脂药物主要包括他汀类、贝特类、烟酸类、胆酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂、抗氧化药、前蛋白转化酶枯草溶菌素(PCSK9)抑制剂等。调脂药物基因组学研究主要针对他汀类药物,因此针对调脂药物基因组学临床应用的药物经济学也主要围绕他汀类药物展开。国外研究结果提示,针对经皮冠状动脉介入术(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)术后的 ACS 患者,采用多基因检测较单基因检测及标准治疗而言,在术后 24 个月和整个生命周期内的成本-效果分别可达 33 512 美元/QALYs 和 3 780 美元/QALYs,提示成本-效果优势更大^[14]。前期研究发现,ACS 患者应用高剂量阿托伐他汀(80 mg · d⁻¹)治疗的获益受 KIF6 Trp719Arg

基因型携带者状态的影响, KIF6 Trp719Arg 携带者的心血管事件风险降低更显著^[20]。随后的药物经济学研究发现,应用药物基因组学手段检测 KIF6 携带者状态,指导 ACS 患者是否选择高剂量阿托伐他汀的获益,与常规服用高剂量阿托伐他汀或者中等剂量普伐他汀(40 mg · d⁻¹)的治疗策略相比,具有更高的成本-效果(45 300 美元/QALYs)^[16]。但最近的研究发现,对于低至中度风险的动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者,应用他汀类药物作为一级预防治疗药物而言,选择同时测试 27 种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)指导他汀类药物降脂治疗尚无法获得较高的成本-效果^[17]。目前国内尚缺乏针对调脂药物基因组学临床应用的药物经济学研究证据。

4 小结

药物经济学正在受到越来越多的关注,心血管药物基因组学的药物经济学也在逐渐成为研究热点。在心血管疾病发生率逐渐上升的情况下,在为患者提供更为有效药物的同时,还要做到医疗资源和成本的节约。药物基因组学的药物经济学研究不仅针对单个药物和单个基因检测,还有必要将多种药物、多基因位点检测以及预先(用药前)基因检测的成本-效果分析纳入到研究范围内,使得研究更符合心血管患者的用药真实情况和药物基因组学的发展趋势^[2]。目前心血管药物基因组学药物经济学研究主要基于模型预测,开展相关临床研究更为关键;并且心血管药物基因组学研究的药物较为局限,多是传统的抗血小板、抗凝及调脂药物,随着新型心血管药物的不断出现,未来的研究应不断扩大药物种类,为更多的心血管疾病患者提供指导。药物基因组学指导下的药物治疗在心血管疾病个体化诊疗和减少药物相关不良事件发生方面均具有巨大的潜力,如何权衡药物基因组学指导心血管药物治疗的经济性和有效性仍然需要不断地探索。目前该领域的研究多集中在欧美国家,国内在药物基因组学药物经济学研究方面仍然匮乏,开展符合中国国情的心血管药物基因组学药物经济学研究,才能够更好的为我国心血管疾病患者用药选择提供最佳方案。

参 考 文 献

- 1 Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease--implications for personalized medicine [J].

- Pharmacol Rev, 2013, 65(3):987-1009
- 2 Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases [J]. *Genet Med*, 2020, 22(3):475-486
 - 3 陈琳, 郭成贤, 阳国平. 影响氯吡格雷反应个体差异的非遗传与遗传因素研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(10):1177-1182
 - 4 Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments[J]. *Lancet*, 2015, 386(9990):281-291
 - 5 Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study[J]. *Circulation*, 2013, 127(6):673-680
 - 6 黄燕, 赵亚子, 夏泉, 等. CYP2C19 基因检测指导急性冠脉综合征患者抗血小板个体化治疗的药物经济学系统评价[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(1):44-50, 58
 - 7 Jiang M, You JH. CYP2C19 LOF and GOF-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: A cost-effectiveness analysis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1):39-49
 - 8 Johnson SG, Gruntowicz D, Chua T, et al. Financial analysis of CYP2C19 genotyping in patients receiving dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(7):552-557
 - 9 Kazi DS, Garber AM, Shah RU, et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(4):221-232
 - 10 Wang Y, Yan BP, Liew D, et al. Cost-effectiveness of cytochrome P450C19 * 2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome [J]. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18(1):113-120
 - 11 安小芳, 翟娅婧, 安焕萍, 等. CYP2C19 基因检测指导抗血小板治疗的成本-效果分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(6):853-859
 - 12 曹爱霖, 钱皎, 王卓. CYP2C19 基因检测指导我国急性冠脉综合征患者抗血小板治疗方案的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(23):3183-3187
 - 13 Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, et al. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(2):73-83
 - 14 Dong OM, Wheeler SB, Cruden G, et al. Cost-effectiveness of multigene pharmacogenetic testing in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention [J]. *Value Health*, 2020, 23(1):61-73
 - 15 Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2(5):429-436
 - 16 Parthan A, Leahy KJ, O'Sullivan AK, et al. Cost effectiveness of targeted high-dose atorvastatin therapy following genotype testing in patients with acute coronary syndrome [J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(6):519-531
 - 17 Jarmul J, Pletcher MJ, Hassmiller Lich K, et al. Cardiovascular genetic risk testing for targeting statin therapy in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: A cost-effectiveness analysis [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, 11(4):e004171
 - 18 You JH. Pharmacogenetic-guided selection of warfarin versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(1):6-14
 - 19 Pink J, Pirmohamed M, Lane S, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(2):199-207
 - 20 Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(4):449-455

(2020-09-30 收稿 2021-01-09 修回)