

国内钙拮抗剂降压药的药物经济学评价

刘芳^{1,2}, 赵临^{3*}, 吴晶¹

1. 天津大学, 天津 300070
2. 天津医学高等专科学校 药学与医学检验技术系, 天津 300222
3. 天津医科大学 公共卫生学院, 天津 300070

摘要: **目的** 对临床上常用、经济有效的口服钙拮抗剂降压药进行药物经济学评价, 为合理用药提供借鉴。**方法** 采用回顾性文献计量分析的方法, 检索中英文数据库中 2003—2015 年发表的与钙拮抗剂降压药相关的药物经济学评价文献, 利用纳入排除标准筛选后, 对其方法学和质量进行评述。**结果** 以国家统计局报告的 2014 年我国人均 GDP 为外部参考值, 将硝苯地平作为对照药品, 非洛地平、氨氯地平、硝苯地平缓释片、硝苯地平控释片的增量成本效果比值均在 451~8 543 元, 均小于人均 GDP。**结论** 《中国高血压防治指南》推荐的药物、但《国家基本药物目录》(2012 版) 中尚未收录的硝苯地平控释片、左旋氨氯地平、非洛地平均具有一定经济性。

关键词: 钙离子拮抗剂; 高血压; 降压药; 药物经济学

中图分类号: R972.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)05-0875-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.035

Pharmacoeconomic evaluation of anti-hypertensive drugs for calcium antagonist in China

LIU Fang^{1,2}, ZHAO Lin³, WU Jing¹

1. Tianjin University, Tianjin 300222, China
2. Department of Pharmacy, Tianjin Medical College, Tianjin 300222, China
3. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To provide reference for the clinical treatment of anti-hypertensive drugs associated with calcium antagonists by methods of retrospective analysis of literature. **Methods** In this study, the literature on the economic evaluation of the drugs associated with calcium antagonists during the period from 2003 to 2015 were searched, and then the methods and quality of the literatures were reviewed. **Results** The incremental cost effectiveness ratio of Felodipine, Amlodipine, Nifedipine sustained release tablets, and Nifedipine controlled release tablets were between 451 to 8 543 yuan and less than per capita GDP in 2014 with Nifedipine controlled release tablets as the control drug. **Conclusion** Nifedipine controlled release tablets, amlodipine, and Felodipine recommended by *Chinese Hypertension Prevention Guide* are economical, but have not yet been received by the *National Essential Drug List* (2012 Edition).

Key words: calcium antagonist; hypertension; anti-hypertensive drugs; pharmacoeconomics

高血压是最常见的慢性病, 也是心脑血管疾病最主要的危险因素, 引发的脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾病等并发症, 不仅致残、致死率高, 而且严重消耗医疗和社会资源, 给家庭和国家造成沉重负担。近年来, 我国高血压患病率呈增长态势, 《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》显示,

至 2012 年我国 18 岁及以上人群高血压患病率为 25.2%^[1]。在 2013 年发布的《中国高血压患者教育指南》中指出, 我国高血压患者的知晓率为 40%, 治疗率为 35%, 但控制率仅有 10%^[2]。常用降压药基本分为利尿剂、 β -受体阻滞剂(β -RB)、钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

收稿日期: 2016-04-18

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2014M561196); 天津医科大学科学基金项目(2014KYRQ04)

作者简介: 刘芳(1981—), 女, 博士在读, 副教授, 研究方向药物经济学、药学服务。Tel: (022)60276616 E-mail: she1919@sina.com

*通信作者 赵临(1984—), 男, 博士后, 讲师, 研究方向卫生经济学、慢病防控管理。E-mail: alex_19840420@126.com

以及血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 5 类。CCB 通过减少细胞内钙离子浓度而松弛血管平滑肌, 进而降血压。ACEI 和 CCB 有利于老年痴呆症患者, CCB 和 ARB 有较高的依从性, 可节省用药成本^[3-4]。《中国高血压防治指南 2010》推荐的、目前供临床诊疗选用的口服 CCB 降压药主要有 11 种^[5], 其中二氢吡啶类的有硝苯地平、氨氯地平、左旋氨氯地平、非洛地平、拉西地平、卡尼地平、尼群地平、贝尼地平、乐卡地平, 非二氢吡啶类的有维拉帕米、地尔硫卓。各类 CCB 对心脏和血管的选择性不同, 二氢吡啶类对血管的作用较强, 尤其适用于老年高血压、单纯收缩期高血压、伴固定型心绞痛、冠状动脉粥样硬化及周围血管病患者, 因而在临床上应用得非常广泛。本文对 2003—2015 年使用钙离子拮抗剂治疗高血压的药物经济学评价文献进行分析, 以期临床选择经济有效的降压药提供参考和借鉴。

1 资料和方法

1.1 资料来源

语种限定为中文和英文, 检索时限为 2003 年 1 月—2015 年 12 月。检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方资源数据和生物医学文献数据库 (CBM), 以“钙离子拮抗剂”与“成本”组合以及“钙拮抗剂”与“成本”组合、“地平”与“成本”组合分别进行主题词检索。英文检索以 calcium antagonist and cost、CCB and cost、nifedipine and cost、amlodipine and cost、felodipine and cost、lacidipine and cost、nicardipine and cost、nitrendipine and cost、benidipine and cost、lercanidipine and cost、nimodipine and cost、verapamil and cost、diltiazem and cost 为主题词, 检索 Cochrane library、PubMed、Ovid (Elsevier) 数据库。共检索出关于钙离子拮抗剂治疗高血压的药物经济学评价文献 211 篇。

文献纳入标准: 研究设计中实验组和对照组均为钙离子拮抗剂降压药, 包括同一种钙离子拮抗剂的不同剂型以及不同钙离子拮抗剂单独用药治疗。排除标准: 重复发表, 信息不符、不全, 期刊库资料错误, 非原始数据文献。阅读摘要, 剔除不符合要求的文章, 共获得 24 篇研究论文, 下载全文进行文献分析。

1.2 分析方法

对文献研究结果进行叙述性合成, 文献摘录的信息包括研究设计、对照选择、成本的范围及测算、

结果指标的设定及测算、评价结果等。评述标准采用《中国药物经济学评价指南》(2011 版)。

成本-效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 以特定的临床治疗目的 (生理参数、功能状态、增寿年等) 为衡量指标, 计算不同方案或疗法的每单位治疗效果所用的成本。评价的主要方法有: 平均成本-效果比 (average cost-effectiveness ratio, CER), 即每产生 1 个效果所需的成本 (如每延续生命 1 年所花费的货币数); 增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), 即当一种治疗手段与其他可替代的治疗手段相比较时, 采用不同治疗手段时治疗成本的变化与效果变化的比值。但按照《中国药物经济学评价指南》(2011 版) 的要求, 在条件允许时建议优先采用成本-效用或成本-效益分析, 其中成本-效用分析尤其适用于慢性疾病治疗方案的经济性评价。

在此基础上, 根据所综述文献结果对《国家基本药物目录》(2012 版)^[6]中收录的口服钙离子拮抗剂降压药物的经济性排序给出建设性评论。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况描述

获得 24 篇中文文献, 其中有 19 篇^[7-20, 22, 25-27, 30] (占 76%) 采用了成本-效果分析, 2 篇 (8.33%) 文献使用了成本-效益分析法。文献基本情况见表 1。

《国家基本药物目录》(2012 版) 收录口服钙离子拮抗剂 (化学药) 6 种 (硝苯地平、氨氯地平、尼群地平、尼莫地平、维拉帕米、地尔硫卓), 本研究纳入的 16 篇单独用药文献中针对不同药物间的成本效果进行了对比, 所研究药品主要集中在二氢吡啶类钙拮抗剂, 包括硝苯地平、非洛地平、氨氯地平、乐卡地平, 但未见尼群地平、尼莫地平以及非二氢吡啶类相对比的分析。

2.2 成本分析

药物经济学研究中涉及的成本分析一般包括直接成本和间接成本, 直接成本又包括直接医疗成本和直接非医疗成本。直接医疗成本主要由直接医疗服务的住院、诊疗、护理、药品、诊断、手术、家庭服务等费用组成。纳入文献的成本研究中, 23 篇均未全面测量患者的直接成本和间接成本, 直接医疗成本均仅计算药品费用, 并剔除了并发症及其他疾病用药的药品费用, 仅 1 篇文献^[16]成本分析中计算了直接成本、间接成本, 直接成本中包括药费与检查费、不良反应成本, 间接成本中包括时间成本。

表 1 文献的基本情况
Table 1 Basic information of literature

研究药品	作者	样本量/例	研究时限	成本计量	效果指标	评价结果
氨氯地平 vs 非洛地平 vs 硝苯地平	肖真 ^[7]	150	12 周	药费	总有效率	优选硝苯地平 硝苯地平是最佳方案
	陈平 ^[8]	90	15 d	药费	总有效率	
氨氯地平 vs 非洛地平 vs 缓释硝苯地平	任非等 ^[9]	152	2 周	药费	总有效率	硝苯地平最佳 氨氯地平效果最明显, 成本 - 效果比最理想
	刘兵 ^[10]	120	23 个月	药费	有效率	
氨氯地平 vs 非洛地平 vs 硝苯地平控释片	王大力 ^[11]	173	2 周	药费	总有效率	氨氯地平较为经济、有效
国产 vs 进口氨氯地平	陆伟琨等 ^[12]	80	1 年	药费	总有效率	国产氨氯地平经济效果优
	李剑等 ^[13]	95	8 周	药费	总有效率	国产氨氯地平成本效果比较好
	张相彩等 ^[14]	56	2 周	药费	收缩压、舒张压	国产氨氯地平较佳
氨氯地平 vs 非洛地平	樊玉霞 ^[15]	120	1 年	药费	总有效率	非洛地平性价比更高
氨氯地平 vs 非洛地平缓释片 vs 硝苯地平控释片	宋锡欣等 ^[16]	168	12 周	药费	总有效率	氨氯地平疗效最好最经济
硝苯地平控释片 vs 苯磺酸氨氯地平 vs 苯磺酸左旋氨氯地平	刘艳棠 ^[17]	120	4 周	药费、检查费、时间和不良反应成本	总有效率	苯磺酸左旋氨氯地平效果最好
氨氯地平 vs 非洛地平 vs 乐卡地平	刘显洽等 ^[18]	156	4 周	药费	总有效率	氨氯地平成本 - 效果优
国产 vs 进口非洛地平	王茜 ^[19]	50	6 周	药费	总有效率、收缩压、舒张压	国产缓释片疗效优、经济
	李春媛 ^[20]	80	6 个月	药费	总有效率	
	蒋庆渊等 ^[21]	120	1 年	药费	总有效率、心脏左室间隔厚度、后壁厚度、心肌质量	
苯磺酸左旋氨氯地平片 vs 苯磺酸氨氯地平片	沈健等 ^[22]	216	8 周	药费	总有效率	国产的左旋体性价比更好 苯磺酸左旋氨氯地平费用低
	樊新星 ^[23]	60	16 个月	药费	总有效率、水肿发生率	

续表 1

研究药品	作者	样本量/例	研究时限	成本计量	效果指标	评价结果
苯磺酸氨氯地平片 vs 非洛地平缓释片 vs 硝苯地平控释片	周艳梅 ^[24]	150	8 周	药费	总有效率	控释片经济学价值更高
国产 vs 进口苯磺酸氨氯地平片	陈旭东 ^[25]	60	12 周	药费	收缩压、舒张压、心率	国产的经济效果更优
	梁建翁 ^[26]	160	10 个月	药费	总有效率	国产的治疗原发性高血压经济、效果明显
苯磺酸左旋氨氯地平 vs 苯磺酸氨氯地平 vs 马来酸氨氯地平	周永淑 ^[27]	150	12 个月	药费	总有效率、不良反应	苯磺酸左旋氨氯地平不良反应少、成本-效果比适中、最安全
普通 vs 缓释 vs 控释硝苯地平片	朱海芳等 ^[28]	90	8 周	药费	总有效率、收缩压、舒张压、心率	硝苯地平缓释片最佳
	叶伟杰 ^[29]	120	14 个月	药费	总有效率	普通片成本低、不良反应高
	林永凤 ^[30]	422	2 个月	药费	舒张压、总有效率、不良反应率	缓释片疗效最显著、安全经济

2.3 临床产出与评价指标

2.3.1 临床产出 纳入的 24 篇文献中, 18 篇主要以舒张压的下降率作为疗效判定标准, 另有 1 篇文献的临床产出比较了治疗前后心率的变化, 1 篇比较了治疗前后对左心室室间隔厚度、后壁厚度、左室心肌质量的影响。13 篇文章对不良反应进行了记录和比较^[6-12, 15, 18-20, 27, 30]。

2.3.2 评价指标 24 篇文献中 18 篇采用临床疗效作为评价指标; 1 篇以理化生物学指标评价疗效; 有 6 篇兼顾临床疗效和理化生物学指标。

2.4 药物经济学分析

在药物经济学研究中, 成本-效果分析的目的在于寻求成本与效果的最佳平衡点。纳入的单独用药文献中, 3 篇未提及药品费用参考标准^[7, 14, 15]。

纳入文献中有 5 篇文献^[7, 10, 11, 14, 15]分析了成本效果比 (C/E), 有 10 篇文献同时分析了 C/E 和增量成本效果比 ($\Delta C/\Delta E$)。从绝对成本效果比指标来看, 硝苯地平最低, 其次是氨氯地平 (国产)、硝苯地平缓释片、非洛地平。从增量成本效果比这个指标来看, 以硝苯地平作为对照药物, 每增加 1 个疗效单位非洛地平 $\Delta C/\Delta E$ 为 451 元人民币, 氨氯地平 ICER 值为 586 元, 硝苯地平缓释片 ICER 值为 7 688

元, 硝苯地平控释片 ICER 值为 8 543 元; 以氨氯地平 (国产) 作为对照药物, 每增加 1 个疗效单位, 进口氨氯地平 ICER 值为 5 290 元, 硝苯地平控释片 ICER 值为 58~618 元, 非洛地平片 ICER 值为 743~835 元、其缓释片 ICER 值为 4 680 元, 乐卡地平 ICER 值为 1 142 元, 见表 2。

以国家统计局报告的 2014 年我国人均国内生产总值 (GDP) 7 485 美元^[31-32], 约合人民币 46 531 元, 将其作为外部参考值, 将硝苯地平作为对照药品, 非洛地平、氨氯地平、硝苯地平缓释片、硝苯地平控释片的增量成本效果比值均在 451~8 543 元, 均小于人均 GDP; 将氨氯地平 (国产) 作为对照药品, 乐卡地平、非洛地平及其缓释片、氨氯地平 (进口) 的增量成本效果比值均小于人均 GDP。即所研究的药品均具有经济性。

3 讨论

高血压是一种慢性病, 在几十年的疾病治疗期间患者可能会出现一些由疾病或是由药物不良反应引起的并发症或是生理上产生对使用药品的不耐受。简单地进行 2 周或 1 年的经济学研究并不足以评价某个药品治疗高血压的经济性。可以考虑使用质量调整生命年 (QALYs) 作为效果产出指标^[33]。

表 2 纳入文献药物经济学评价结果

Table 2 Evaluation results of drug economics in literature

研究者	研究药物	总有效率/ 10^2		收缩压/ 10^2		舒张压/ 10^2	
		C/E	$\Delta C/\Delta E$	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C/E	$\Delta C/\Delta E$
任非	氨氯地平	1.13	5.86				
	非洛地平	0.81	4.51				
	硝苯地平缓释片	0.78	—				
肖真	氨氯地平	6.38	291.9				
	非洛地平	3.88	9.6				
	硝苯地平	3.79	—				
朱海芳	硝苯地平缓释片	0.40	76.88				
	硝苯地平控释片	2.96	85.43				
	硝苯地平	0.02	—				
刘艳棠	苯磺酸氨氯地平			39.39	2.37	102.42	4.74
	苯磺酸左旋氨氯地平			33.58	-2.87	91.59	-14.37
	硝苯地平控释片			40.87	—	102.19	—
陆炜琨	进口氨氯地平	2.35	52.9				
	国产氨氯地平	0.55	—				
宋锡欣	硝苯地平控释片	3.08	6.18				
	非洛地平缓释片	4.03	46.8				
	氨氯地平	2.28	—				
樊玉霞	非洛地平	1.16	-7.43				
	氨氯地平	1.66	—				
王大力	非洛地平	0.97	0.41				
	硝苯地平控释片	0.97	0.58				
	氨氯地平	0.94	—				
刘显治	非洛地平	1.18	8.35				
	乐卡地平	1.66	11.42				
	氨氯地平	0.60	—				

—未提及

—not noted

本次文献研究中,尚存在无法从原始文献中直接找到相关陈述的项目,而由研究者经过分析判定后加以归类的问题,因而不可避免地会出现由于误解或歧义造成对个别研究的归类错误。

在药物经济学评价中,CER表示该方案给患者带来的单位效果的成本效率比,也被作为评价准则。但在实际卫生决策中,决策者还需要考虑健康的价值、公平、伦理等很多其他因素,往往不能以效率作为唯一的决策依据。如A方案虽然效率低一些,但却能比B方案多挽救患者的生命年,此时则需要引入一个外部参考值作为价值判断的标准。

目前,全球有30多个国家根据本国的经济发展水平以及生命价值预设了外部参考值。对于没有预设参考值的国家,世界卫生组织(WHO)推荐使用3倍人均GDP作为外部参考值,即当 $ICER < \text{人均GDP}$ 时,增加的成本完全值得; $\text{人均GDP} < ICER < 3 \text{ 倍人均GDP}$,增加的成本可以接受; $ICER > 3 \text{ 倍人均GDP}$,增加的成本不值得^[34]。本研究以国家统计局报告的2014年我国人均GDP为外部参考值,分别将硝苯地平、氨氯地平(国产)作为对照药品,结果表明我国基本药物目录中收录的口服钙离子拮抗剂降压药都具有较好的经济性,是社会可负担的药品;《中

国高血压防治指南》推荐的药品、但《国家基本药物目录》(2012版)中尚未收录的硝苯地平控释片、左旋氨氯地平、非洛地平均具有一定的经济性,可以结合安全性评价,在以后修改目录的时候可以考虑收入,以丰富临床用药品种,以降低药物耐受。

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》[R]. 2015: 1-10.
- [2] 吴兆苏, 霍勇, 王文, 等. 中国高血压患者教育指南[J]. 慢性病学杂志, 2014, 15(1): 1-30.
- [3] Anekonda T S, Quinn J F. Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: the case for isradipine [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(12): 1584-1590.
- [4] Kaiser E A, Lotze U, Schäfer H H. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9(1): 459-475.
- [5] 中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [6] 郭冬梅, 赵静, 何敏媚, 等. 对《国家基本药物目录》(2012版)的解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2013(6): 47-51.
- [7] 肖真. 三种钙离子拮抗剂治疗原发性高血压的成本-效果分析[J]. 中国药物与临床, 2007, 7(3): 232.
- [8] 陈平. 硝苯地平、非洛地平、氨氯地平治疗高血压成本-效果分析[J]. 当代医学: 学术版, 2008, 3: 161-162.
- [9] 任非, 智丽敏, 韩天顺, 等. 三种治疗高血压药物的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2006, 23(8): 817-818.
- [10] 刘兵. 不同钙通道阻滞剂治疗原发性高血压的疗效及成本-效果分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 13: 35-36.
- [11] 王大力. 3种钙通道阻滞剂治疗高血压的药物经济学分析[J]. 海峡药学, 2012, 24(3): 246-247.
- [12] 陆炜琨, 邝银英, 李媛. 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]. 现代医药卫生, 2007, 23(21): 3300-3301.
- [13] 李剑, 朱晓峰, 金萍. 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.
- [14] 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.
- [15] 樊玉霞. 氨氯地平与非洛地平治疗轻中度高血压的费用-效果分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 38(8): 73-74.
- [16] 宋锡欣, 夏淑敏, 崔云峰, 等. 三种药物的疗效及成本-效果分析[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(13): 43-44.
- [17] 刘艳棠. 三种选择性作用于血管的钙拮抗剂治疗高血压的成本-效果分析[J]. 中国药物与临床, 2014, 11: 1572-1574.
- [18] 刘显治, 莫云. 3种二氢吡啶类钙拮抗剂治疗高血压的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2014, 8: 140-141.
- [19] 王茜. 康宝得维与波依定治疗高血压的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2006, 18(4): 178-179.
- [20] 李春媛. 国产与进口非洛地平缓释片治疗原发性高血压的成本-效果分析[J]. 安徽医药, 2008, 12(5): 464-465.
- [21] 蒋庆渊, 胡春燕, 黄波, 等. 两种非洛地平药物经济学分析及对高血压患者左室肥厚的影响[J]. 医学理论与实践, 2009, 22(10): 1165-1167.
- [22] 沈健, 周建国. 氨氯地平两种光学异构体治疗原发性高血压的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2008, 20(7): 117-119.
- [23] 樊新星, 孙山. 苯磺酸氨氯地平与苯磺酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压疗效及成本-效益分析[J]. 现代医药卫生, 2015, 1: 107-109.
- [24] 周艳梅. 不同钙通道阻滞剂治疗原发性高血压的药物经济学评价[J]. 河北医学, 2014, 2: 242-244.
- [25] 陈旭东. 苯磺酸氨氯地平片国产替代进口品治疗原发性高血压的成本-效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 4: 34.
- [26] 梁建翁. 国产与进口苯磺酸氨氯地平治疗原发性高血压的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2015, 7: 12-13.
- [27] 周永淑, 祝红, 胡国仕. 三种氨氯地平治疗原发性高血压的药物经济学分析[J]. 中国药物经济学, 2015, 3: 15-16.
- [28] 朱海芳, 龙嘉玲, 孙雷, 等. 不同剂型硝苯地平治疗高血压的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2013, 3: 33-35.
- [29] 叶伟杰. 硝苯地平不同剂型治疗高血压的药物经济学分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 4: 174-175.
- [30] 林永凤. 社区高血压治疗中采用不同剂型硝苯地平的疗效对比[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 8: 38-39.
- [31] 中华人民共和国国家统计局. 国家统计局关于2014年国内生产总值(GDP)最终核实的公告[R/OL]. (2016-01-07) [2016-03-10]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201601/t20160107_1301166.html.
- [32] 中华人民共和国国家统计局: 2014年国民经济和社会发展统计公报[R/OL]. (2015-02-26) [2016-03-10]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201502/t20150226_685799.html.
- [33] 吴晶, 余倩. 中国磺胺类药物的药物经济学评价[J]. 药物评价, 2011, 8(23): 35-39.
- [34] WHO. World Health Statistics 2010 [R/OL]. (2011-02-24) [2016-03-10]. <http://www.who.int/whosis/whotat/2010/en/index.html>.