·药物安全与合理应用·

灯盏生脉胶囊用于缺血性脑卒中二级预防的成本效用分析

李　薇,朱晓晨,朱　贺,韩　晟
(北京大学医药管理国际研究中心,北京 100191)

[摘要]　**目的**:对于中国缺血性脑卒中患者,分析使用灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案或单用标准预防方案进行二级预防的成本效用。**方法**:基于全社会视角,构建 Markov 模型,模拟患者 5 年的成本和质量调整生命年。模型包括 4 个健康状态,分别是未复发卒中、复发卒中不依赖他人照料(mRS0-2)、复发卒中依赖他人照料(mRS3-5)和死亡。临床数据和健康效用值来自公开发表的文献;直接医疗费用包括住院费、出院后康复费及二级预防费,数据来源于公开发表的文献,并使用医疗服务价格指数调整到 2019 年;药品成本来自公开的数据库;间接成本考虑残障患者家庭照料产生的误工成本,数据来自统计年鉴。**结果**:基础分析结果显示,灯盏生脉胶囊组和对照组 5 年累积成本分别为 29 284 和 21 551 元,累积效果分别为 3.91 和 3.81 QALYs。灯盏组与对照组相比的增量成本为 7 734 元,增量效果为 0.1 QALYs,增量成本效果比为 74 479元,约为 1.05 倍人均 GDP,小于 3 倍人均 GDP 的阈值,灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案更具有经济性;敏感性分析显示了该研究结果的稳健性。**结论**:相比单独使用标准二级预防方案,缺血性卒中患者联合使用灯盏生脉胶囊进行二级预防是一种更具经济学优势的方案。

[关键词]　缺血性脑卒中二级预防;灯盏生脉胶囊;马尔可夫模型;成本效用分析
[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2021)05 - 0474 - 07

Cost-utility analysis of Dengzhan Shengmai capsule for secondary stroke prevention

LI Wei, ZHU Xiao-chen, ZHU He, HAN Sheng
(*International Research Center for Medicinal Administration*, *Peking University*, *Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: This study aims to analyze the cost-utility of the add-on of Dengzhan Shengmai (DZSM) capsule with standard medical therapy and standard medical therapy alone in secondary stroke prevention. **Methods**: A Markov model was constructed based on the societal perspective and the costs and health unities were simulated for a time horizon of 5 years. The model included 4 health states, included healthy, recurrent stroke-independent (mRS0-2), recurrent stroke-dependent (mRS3-5) and death. Clinical data and utilities for the modelling analysis were obtained from published literatures. Direct costs included medication costs obtained from public database, and costs for hospitalization, post-discharge rehabilitation service, and secondary prevention were sourced from published literatures. 2019 inflation-adjusted costs were calculated using Consumer Price Index (CPI) for medical care. Indirect costs included loss of salary for patients and their families caused by the disease which were derived from China statistical yearbook. **Results**: Base-case analysis results showed that the incremental costs of DZSM group(29 284 RMB) over 5 years were higher than the control group(21 551 RMB). The incremental health utilities of DZSM group(3.91 QALYs) over 5 years were also greater than the control group(3.81 QALYs). The incremental costs of the two group were 7 734 RMB, while the incremental utilities were 0.1 QALYs. The

[作者简介]　李薇,女,硕士,主要研究方向为:药物经济学,卫生经济学。E-mail:wei_li2018@163.com。
[通讯作者]　韩晟,男,博士,主要研究方向为:卫生政策研究,药物经济学,药品费用分析。E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn。

incremental cost-utility ratio was 74 479 RMB/QALY, which equals to approximately 1.05 times of GDP per capita and less than 3 times of GDP per capita, indicating that the add-on of DZSM capsule with standard medical therapy were more cost-effective. Sensitivity analyses revealed robust results. **Conclusion**: Compared to standard medical therapy alone, the add-on of DZSM capsule has economic advantages in secondary stroke prevention.

[**Key words**] secondary stroke prevention; Dengzhan Shengmai capsule; Markov model; cost-utility analysis

缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)是脑卒中最常见的亚型,指因各种原因引起的颅脑血管阻塞导致大脑局部血流供应障碍,引发脑组织缺血、缺氧性坏死,临床表现为突发的神经功能缺损症状的疾病[1]。缺血性脑卒中具有高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率的特点,且近年来发病率和患病率呈持续上升趋势。脑卒中发病后,常伴随偏瘫、失语、交叉性瘫痪等后遗症,严重者可能丧失自主生活能力,需要专人护理,给患者、家庭和医疗保健系统带来沉重的负担。随着我国老龄化程度不断加深,卒中防治将面临更加严峻的挑战。

缺血性脑卒中具有复发率高的特点,我国缺血性脑卒中患者第1年复发率达17.7%[2],有效的预防是减少复发的重要手段。阿司匹林、氯吡格雷联合他汀类药物是目前临床上经典的心脑血管疾病二级预防治疗方案[3],然而西医方案仍存在一定局限性,长期用药存在胃肠道出血、颅内外出血等不良反应[4]。因此,寻找更加安全有效、可供患者负担的二级预防药物对于降低卒中复发率、提高患者长期生活质量极为重要。

传统中医对卒中治疗有独到的见解,我国已研制出一些用于防治缺血性卒中的中成药物,并在临床上取得一定疗效[5]。其中,灯盏生脉胶囊药效持续而温和,在发挥抗血小板、抗凝作用时,对凝血功能影响较小,安全性也较高[3],在国内已经广泛用于脑血管病患者急性期的治疗[6]。目前,评估灯盏生脉胶囊预防缺血性脑卒中的中长期效果研究较为缺乏,主要为基于个体水平的短期疗效研究,经济性评估更为少见。鉴于此,本文旨在从全社会角度出发,建立模型,比较缺血性脑卒中患者使用灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案与单用标准二级预防方案的成本效用,以期为相关的临床诊疗决策提供参考。

资料与方法

1 研究角度

本文从全社会角度出发,成本包括直接医疗成本和间接成本。直接医疗成本包括药品成本和不同健康状态下患者的治疗费用;间接成本考虑卒中复发残障患者(mRS4-5)家庭照顾而产生的生产力损失。

2 研究对象和干预措施

本文的研究对象为中国缺血性卒中患者。干预措施为灯盏生脉胶囊联合标准二级预防药物,如阿司匹林等;对照措施为单用标准预防药物。

3 模型构建

本文参考 Leppert 等[7]构建的脑卒中二级预防 Markov 模型,计算2个干预方案的长期成本和健康收益(质量调整生命年)。该模型共包括4个健康状态,分别是未复发卒中、复发卒中不需要他人照料(mRS0-2)、复发卒中需要他人照料(mRS3-5)和死亡,模型气泡图见图1。

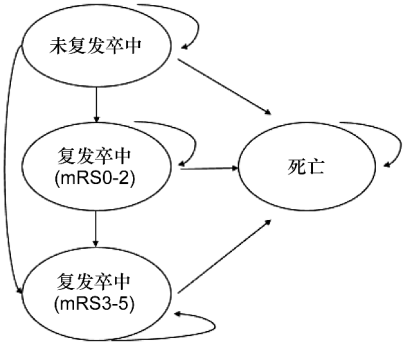


图1 Markov 模型结构

是否复发脑卒中是评估缺血性脑卒中预防效果的重要终点指标,该模型将"复发卒中"与"未复发卒中"作为健康结局,可以体现缺血性脑卒中的预防效果。另外,缺血性脑卒中有高致残率的特点,该模型根据改良 Rankin 量表(modified rankin scale,mRS)分数,将复发卒中进一步分为轻度残障和中度残障2种状态,更符合疾病进展情况。

本文假设进入模型患者的起始年龄均值为60岁,模型初始状态为未发生卒中。模型循环周期为1年,研究时限为5年,成本和健康产出采用5%贴现率进行贴现。

4 概率参数

模型中各状态间的转移概率参数根据卒中复发

率、致残率、死亡率数据计算得出。其中,干预组和对照组的复发率、残障率和死亡率数据均来源于公开发表的随机对照(RCT)研究,研究全部基于中国人群开展;由于数据的限制,本文假设未复发卒中患者的死亡率为中国人群自然死亡率,数据分布及来源详见表1。

表1 转移概率数据来源

指标	基础值/%	最小值/%	最大值/%	分布	参数来源
卒中复发率					
灯盏组	3.80	3.04	4.56	Uniform	Cai 等,2019[8]
对照组	5.40	4.32	6.48	Uniform	Cai 等,2019[8]
残障率(mRS3-5)					
灯盏组	29.06	23.25	34.87	Uniform	蔡业峰等,2015[9]
对照组	39.27	31.42	47.12	Uniform	蔡业峰等,2015[9]
复发卒中患者死亡率					
灯盏组	3.20	2.60	3.90	Uniform	蔡业峰等,2015[9]
对照组	5.10	4.10	6.10	Uniform	蔡业峰等,2015[9]
未复发卒中患者死亡率					
60 岁	0.80	—	—	—	中国人口与就业统计年鉴,2019
61 岁	0.66	—	—	—	中国人口与就业统计年鉴,2019
62 岁	0.87	—	—	—	中国人口与就业统计年鉴,2019
63 岁	0.79	—	—	—	中国人口与就业统计年鉴,2019
64 岁	0.86	—	—	—	中国人口与就业统计年鉴,2019
65 岁	0.91	—	—	—	中国人口与就业统计年鉴,2019

本文中,复发卒中(mRS0-2)的发生率由卒中复发率乘以未发生残障率获得;复发卒中(mRS3-5)的发生率由卒中复发率乘以发生残障率获得;由于数据的限制,本文假设复发卒中残障患者的死亡率与复发卒中未残障患者的死亡率相同,均等于卒中患者的死亡率。

5 成本参数

5.1 药品成本

由于对照组和干预组采用相同的标准二级预防方案,两组药品成本差异主要为灯盏生脉胶囊的药品费用。灯盏生脉胶囊的药品价格来源于米内网2018—2019年公开中标价的均值,给药剂量按照复发率来源临床研究中的给药剂量计算,即每次给药2粒,*bid*,连续治疗12个月,药品费用如表2所示。

表2 药品成本信息

参数	基础值	最小值	最大值	分布	参数来源
灯盏生脉胶囊单价/元·粒$^{-1}$	2.12	1.44	2.36	Gamma	米内网数据库
日费用/元	8.48	5.76	9.44	—	
年费用/元	3 024.60	2 102.40	3 445.60	—	

5.2 不同健康状态的成本

不同健康状态患者的治疗费用包括卒中复发的住院费用、出院后的康复费用及二级预防费用,卒中复发残障患者(mRS4-5)还需要另外计入家庭成员照料产生的误工费。

5.2.1 直接医疗成本的计算 住院费、出院后康复费及二级预防费来源于文献,统计的是2013年中国环境下卒中的治疗成本,由于医疗费用随着年份变化而变化,本文根据医疗保健价格指数将2013年成本调整到2019年,2013年成本数据、医疗保健价格指数及调整到2019年的成本数据如表3~5所示。本文假设无卒中复发状态患者的治疗费用为0[6],死亡患者仍计算其死亡前的住院费用。

表 3 治疗相关的成本信息

参数	基础值	最小值	最大值	分布	参数来源
一次住院费用/元					
无卒中复发	0	—	—	—	假设
卒中复发 mRS0-2	10 055	9 907	10 205	Gamma	Pan 等,2013[10]
卒中复发 mRS3-5	13 729	13 428	14 035	Gamma	Pan 等,2013[10]
死亡	11 121	10 219	12 081	Gamma	Pan 等,2013[10]
出院后医疗费用(包括住院及门诊的康复费用和二级预防费用等)/元					
卒中复发 mRS0-2	7 385	7 156	7 619	Gamma	Pan 等,2013[10]
卒中复发 mRS3-5	11 350	10 730	11 996	Gamma	Pan 等,2013[10]

表 4 2013—2019 年的医疗保健消费价格指数

年份	医疗保健 CPI 指数/%	来源
2013	101.50	2014 年中国统计年鉴
2014	101.70	2015 年中国统计年鉴
2015	102.70	2016 年中国统计年鉴
2016	103.80	2017 年中国统计年鉴
2017	106	2018 年中国统计年鉴
2018	104.30	2019 年中国统计年鉴
2019	102.4	2020 年中国统计年鉴

表 5 治疗相关的成本信息(调整到 2019 年)

参数	基础值
一次住院费用/元	
无卒中复发	0
卒中复发 mRS0-2	12 526.4
卒中复发 mRS3-5	17 103.5
死亡	13 854.4
出院后医疗费用(包括住院及门诊的康复费用和二级预防费用等)/元	
卒中复发 mRS0-2	9 200.2
卒中复发 mRS3-5	14 139.7

5.2.2 间接成本的计算 依据 mRS 不同分数等级患者行为能力的定义,mRS 评分为 4 和 5 分的患者属于重度或严重残疾,需要他人帮助照料日常生活,因此本文假设 mRS 评分为 4 ~5 分的患者需要长期依靠他人照料,将由此产生的家庭成员误工成本纳入模型计算。误工成本使用全国居民人均工资性收入计算,并使用从临床研究中获得的 mRS 4 ~5 分患者占比作为权重,计算 mRS 3 ~5 状态患者的间接成本。

表 6 间接成本数据及参数来源

参数	基础值	最小值	最大值	分布	参数来源
全国居民人均工资性收入/元	15 829	12 663.2	18 994.8	Gamma	中国统计年鉴,2018
mRS 4 ~5 分患者人数占 mRS 3 ~5 分患者人数比例/%	44.00	35.20	52.80	Uniform	蔡业峰等,2015[9]

5.2.3 不同健康状态的总成本 依据上述描述,未复发卒中、死亡 2 个状态成本包括 1 次住院费用;复发卒中(mRS0-2)状态成本包括 1 次住院费用、出院后的门诊康复费用及二级预防费用;复发卒中(mRS3-5)为中度残障状态,日常生活需要他人帮助,除直接医疗成本外,需计算家庭成员照料导致的误工费用。不同健康状态的总成本如表 7 所示。

表 7 不同健康状态的总成本

参数	基础值	最小值	最大值
未复发卒中/元	0.0	0.0	0.0
复发卒中(mRS0-2)/元	21 726.6	21 256.9	22 205.0
复发卒中(mRS3-5)/元	38 207.9	35 667.6	40 786.9
死亡/元	13 854.4	12 730.7	15 050.4

6 效用参数

本文的效用值来源于文献。其中复发卒中的效用值来源于一篇机械血栓切除术的成本效用分析,未复发卒中状态下的效用值来源于一篇急性脑卒中患者使用 rt-PA 溶栓治疗的成本效用分析,具体健康效用数值如表 8 所示。

表 8 模型中各状态的健康效用值

效用值	基础值	最小值	最大值	分布	数据来源
复发卒中(mRS0-2)	0.74	0.66	0.95	Beta	Ganesalingam 等,2015[11]
复发卒中(mRS3-5)	0.38	0.25	0.66	Beta	Ganesalingam 等,2015[11]
未复发卒中	0.92	0.84	1	Beta	潘岳松等,2016[10,12]
死亡	0	—	—	—	

7 分析方法

运用 Excel 建立 Markov 模型,进行基础分析和敏感性分析。基础分析的阈值参考 2019 年 3 倍人均 GDP(212 676 元),敏感性分析考虑的变量包括概率、成本、效用值、贴现率等。

单因素敏感性分析中,卒中复发的住院费用、出院后的康复费用及二级预防费用、灯盏生脉胶囊的药品单价、不同健康状态下的效用值数据变化区间从文献或数据库中获得,其余参数数据来源中仅报告均值,使用基础值上下浮动 20% 作为参数的上下限,另外,根据《中国药物经济学评价指南 2020》推荐,在 0% ~8% 之间对贴现率进行敏感性分析。

概率敏感性分析中,本文假设成本参数服从 Gamma 分布,效用参数服从 Beta 分布,其余参数服从 Uniform 分布。概率敏感性分析采用二阶蒙特卡洛模拟(Monte Carlo Simulation),运行模拟 1 000 次,绘制成本效用可接受曲线。

结　果

1 基础分析结果

2 种治疗方案的成本效用分析结果如表 9 所示,灯盏生脉胶囊组和对照组的 5 年累积成本分别为 29 284 和 21 551 元,累积效用分别为 3.91 和 3.81 QALYs,灯盏生脉胶囊组的成本高于对照组,同时所获得的效用也高于对照组,需要进一步计算 ICER,通过 ICER 与阈值的比较判断干预方案的经济性。灯盏生脉胶囊组与对照组相比的增量成本为 7 734 元,增量效用为 0.1 QALYs,增量成本效用比为 74 479 元,为 1.05 倍人均 GDP(70 892 元),小于 3 倍人均 GDP 的阈值(212 676 元),因此认为灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案与单用标准二级预防方案相比具有经济性。

表 9 成本-效果分析结果

干预措施	成本/元	效用/QALYs	增量成本/元	增量效用/QALYs	ICER/元·QALY^{-1}
灯盏组	29 284	3.91	—	—	—
对照组	21 551	3.81	7 734	0.10	74 479

2 敏感性分析结果

本文对模型涉及的 18 个主要参数进行单因素敏感性分析,旋风图如图 2 所示。

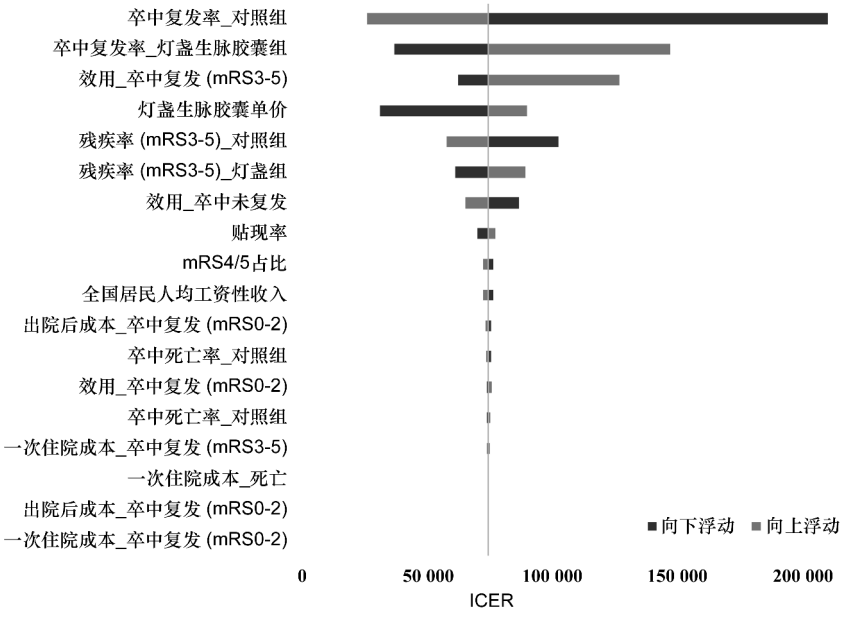


图 2 单因素敏感性分析结果

可以看出,对照组卒中复发率对结果影响最大,除该因素外,灯盏生脉胶囊组卒中复发率、卒中复发(mRS3-5)状态下的效用值、灯盏生脉胶囊药品单价、对照组的致残率、灯盏生脉胶囊组的致残率、未复发卒中状态下的效用值对结果影响较大,但这些因素中,除对照组卒中复发率因素外,其余因素变化 ICER 仍在 3 倍人均 GDP 范围内,对研究结论无影响。

成本效用可接受曲线如图 3 所示,可以看出,当意愿支付价格在 0 ~ 5 倍人均 GDP(0 ~ 354 460 元)范围内变动时,随着意愿支付价格的提高,灯盏生脉胶囊组具有经济性的概率不断增加,当意愿支付价格大于 35 446 元时,灯盏组具有经济性的概率高于对照组。在 1 倍人均 GDP(70 892 元)的阈值下,灯盏组和对照组具有经济性的概率分别为 77.4% 和 22.6%,在 3 倍人均 GDP(212 676 元)的阈值下,灯盏组和对照组具有经济性的概率分别为 98.6% 和 1.4%。

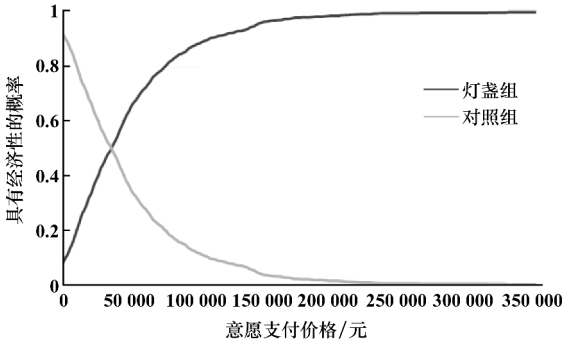


图 3 成本-效用可接受曲线

讨 论

本文从全社会角度出发,基于国内外已公开发表的缺血性脑卒中二级预防 Markov 模型,对脑卒中患者二级预防使用灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案或单用标准二级预防方案的经济性进行探讨。Markov 模型模拟结果显示,在为期 5 年的疾病进展后,灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案成本较高,产出也较高,增量成本效果比为 74 479 元,为 1.05 倍人均 GDP,小于 3 倍人均 GDP 的阈值。敏感性分析结果显示研究结果较为稳健。因此,认为脑卒中患者使用灯盏生脉胶囊联合标准二级预防方案与单用标准二级预防方案相比具有经济性。

目前作者尚未见关于灯盏生脉胶囊的经济性研究发表。根据 2018 版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》,中成药在我国广泛用于治疗缺血性脑卒中已有多年,有关中成药防治中风的相关临床研究和荟萃分析结果显示,中成药对于改善神经功能缺损、提高患者获益等方面有一定作用[13],但相关经济性研究并不多见。我国缺血性脑卒中二级预防水平相对较差,卒中复发问题更加值得关注。现代药理学研究证明,灯盏生脉胶囊中灯盏细辛可以起抗血小板聚集、调节血脂、清除氧自由基、促进纤溶活性等作用[14-16],且有相关研究显示,灯盏生脉胶囊的使用可有效降低卒中复发率[8],但该方案的经济性问题尚不明确,因此本研究具有一定意义。

本文也存在一定的局限性:① 本文使用的数据均来自公开发表的文献,其中效果数据主要来自 2 篇公开发表的临床试验,分别为 3 143 例样本的多中心研究和 432 例样本的单中心研究,单中心研究数据的外推性有待进一步探讨。② 目前尚未有研究分别报告复发卒中 2 个不同健康状态(mRS0-2 和 mRS3-5)患者的死亡率数据,因此本文假设不同残障程度卒中复发患者的死亡率相同。由于灯盏生脉胶囊组患者卒中复发致残率较低,该假设可能低估灯盏生脉胶囊组患者的疗效。③ 目前尚没有研究报告首次发生卒中后续未复发患者的死亡率数据,因此本文使用不同年龄段人群的自然死亡率进行计算。受制于数据可得性,这些研究假设可能导致无法准确评估灯盏生脉胶囊对于生命质量的改善。④ 本文使用的部分效用数据来源于国外研究,不同国家人群的疾病转归和健康偏好可能具有差异,非本土化数据对于中国人群的代表性也有待探讨。对于健康产出更为准确的测量需要更多更高质量的数据作为支撑,也有待研究者未来进一步开展真实世界研究进行补充研究。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258 - 273.

[2] WANG YL, XU J, ZHAO XQ, *et al*. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1232 - 1237.

[3] 李勃, 孟宏涛, 刘凯. 灯盏生脉胶囊预防性治疗缺血性脑卒中效果评价[J]. 中国药业, 2018, 27(7): 60 - 63.

[4] ORLOWSKI P, MCCONNELL FK, PAYNE S. A mathematical model of cellular metabolism during ischemic stroke and hypothermia[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2014, 61(2): 484 - 490.

[5] 李灿锥, 周强, 李朝晖. 灯盏生脉胶囊佐治缺血性脑卒中的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1457 - 1463.

[6] 陈彪, 方向华, 吴永浩, 等. 灯盏生脉胶囊对缺血性脑卒中二、三级防治效果[J]. 中华神经科杂志,2008,41(3): 195 - 200.

[7] LEPPERT MH, POISSON SN, CARROLL JD, *et al*. Cost-effectiveness of patent foramen ovale closure versus medical therapy for secondary stroke prevention[J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1443 - 1450.

[8] CAI YF, ZHANG XY, HUANG Y, *et al*. The add-on effect of Dengzhan Shengmai capsules on secondary prevention of ischemic stroke: a multicentre, randomised, placebo-controlled clinical trial[J]. *Comple Ther Med*, 2019, 46: 189 - 194.

[9] 蔡业峰,乔寒子,卢鸿基,等. 灯盏生脉胶囊改善缺血性脑卒中患者预后的前瞻性非随机同期病例对照研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(12): 1366 - 1370.

[10] PAN Y, CAI X, HUO X, *et al*. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e018951.

[11] GANESALINGAM J, PIZZO E, MORRIS S, *et al*. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2591 - 2598.

[12] 潘岳松, 王伊龙, 廖晓凌, 等. 急性缺血性卒中 3h 内 rt-PA 溶栓的成本效用分析[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6): 462 - 467.

[13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246 - 257.

[14] 何蔚,曾繁典. 灯盏花素治疗缺血性脑血管病的药理作用和临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2002,18(6): 458 - 461.

[15] 李冉冉,徐鸿华. 长春西汀注射液治疗后循环缺血性眩晕的临床疗效[J]. 中国现代应用药学, 2015,32(1): 104 - 107.

[16] 常乐军. 灯盏生脉对血脂水平和颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国实用神经杂志, 2008,11(4): 100 - 101.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 12 - 29