

◇ 医院药学 ◇

比伐芦定与肝素用于急性冠脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗的药物经济学研究

吴玥¹, 戎佩佩¹, 李宪敏²

(1. 武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060; 2. 孝感市第一人民医院药剂科, 湖北 孝感 432100)

摘要:目的 对比研究比伐芦定及普通肝素用于急性冠脉综合征(ACS)行经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的成本效果,为中国ACS患者PCI围手术期抗凝治疗药物的合理选用提供理论依据。**方法** 基于中国单中心临床研究数据,建立一年期决策树及Markov长期外推药物经济学模型,模拟计算使用比伐芦定或普通肝素治疗患者的调整质量生命年(QALYs)及治疗成本,对比伐芦定用于中国ACS患者行PCI抗凝治疗的成本效益进行分析和研究。**结果** 比伐芦定和普通肝素组的治疗总成本分别为47 089.56元和48 766.33元,使用比伐芦定患者可获得的质量调整生命年(QALYs)为9.02,采用普通肝素治疗方案的患者QALYs为8.74。增量成本效果分析显示,采用比伐芦定可提高患者的健康效益($\Delta E > 0$),同时还能降低治疗成本($\Delta C < 0$),增量成本效果比(ICER)为-6 010.02元/QALYs,提示采用比伐芦定是必然会接受的优势治疗方案。一维敏感度分析显示本研究结果稳定可靠。**结论** 在中国目前整体经济形势下,与使用普通肝素相比,比伐芦定用于PCI抗凝具有成本效果优势,可替代传统抗凝方案用于ACS患者PCI围手术期抗凝治疗。

关键词: 比伐芦定; 肝素; 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入术; 药物经济学

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.045

Cost-effectiveness of Bivalirudin versus heparin in the treatment of acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention

WU Yue¹, RONG Peipei¹, LI Xianmin²

(1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China;

2. Department of Pharmaceutical Preparation, Xiaogan First People's Hospital, Xiaogan, Hubei 432100, China)

Abstract: Objective To compare the cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin in the treatment of acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention(PCI) in China. **Methods** Based on the clinical research from a single center in China, we created a decision tree and a Markov decision model to study the cost-effectiveness of Bivalirudin versus heparin. We quantified the cost and QALYs resulted from Bivalirudin compared with those from heparin therapy. **Results** Heparin therapy group resulted in a quality-adjusted life expectancy of 8.74 years at a cost of 48 766.33 yuan. In comparison, treatment with Bivalirudin led to 9.02 QALYs years at a cost of 47 089.56 yuan. It concluded that, Bivalirudin provided a gain of quality-adjusted life-years (QALYs) with less cost, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio of -6 010.02 yuan per QALY, which offered a high probability of dominance. The univariate sensitivity analyses were carried out to firm the robustness of this cost-effectiveness analysis. **Conclusions** Under the current economic condition in China, Bivalirudin appeared to have cost-effectiveness relative to heparin. It is recommended to using Bivalirudin instead of heparin in ACS patients undergoing PCI treatment.

Keywords: bivalirudin; heparin; ACS; PCI; pharmacoeconomics

急性冠脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,主要包括有ST抬高性(STEMI)、非ST抬高性急性心肌梗死(NSTEMI)及不稳定性心绞痛(UA)。ACS起病急、发展快,其发生率约占冠心病50%以上,是临床常见的危重疾病。目前,随着国人生活水平的提高,心血管

疾病主要危险因素发生率逐步上升,我国ACS发病率呈现持续上升的趋势。根据《中国心血管病报告2015》,心血管疾病死亡率已然占城乡居民总死亡率的首位,其诊疗已成为不容忽视的重大的公共卫生问题^[1]。

目前在ACS的治疗上,经皮冠状动脉介入术(PCI)因疗效显著,可明显降低患者死亡率、再次住院率,明显改善预后,因此已被国内外多项临床指

南列为 ACS 首选的治疗方案之一^[2-3]。虽然 ACS 患者行 PCI 治疗疗效确切,但其风险也不容忽视。ACS 患者冠脉血栓负荷严重,易导致术中无复流或慢复流,严重影响 PCI 术开通病变血管的疗效及患者远期预后^[4],因此 ACS 患者行 PCI 术时需联合给予抗凝治疗,预防术中无复流的发生^[5]。在 PCI 的辅助抗凝治疗中,普通肝素是目前使用最为广泛的药物。肝素单用或联合 II b/III a 糖蛋白抑制剂(H-GPI)可有效减少患者缺血相关症状及死亡率,但同时也显著增加患者大出血风险。鉴于这一问题,寻找新的、更安全的抗凝替代治疗方案逐渐成为该治疗领域循证医学的研究热点之一。

比伐芦定是 2000 年经 FDA 年批准应用于临床抗凝治疗的新型抗凝药物。该药物是水蛭素的衍生物,通过直接抑制凝血酶的活性位点发挥抗凝作用^[6]。和传统的抗凝药物肝素相比,比伐芦定抗凝效果可预测,且较少诱发血小板减少症等不良反应,因此其临床适用性得到了越来越多的关注。目前多项国际范围的随机、三期临床试验(RCT)已经证实了比伐芦定用于 PCI 抗凝治疗的有效性及其安全性。基于这些 RCT 的正面结果,2013 年《美国急性 ST 段抬高型心肌梗死的指南》中指出“直接 PCI 的抗凝治疗推荐使用比伐芦定;出血风险高的患者单用比伐芦定优于 H-GPI”。而 2016 年《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》也明确了比伐芦定在 PCI 抗凝治疗中的地位。指南中指出,对于 NSTEMI 患者,比伐芦定可替代 H-GPI 用于 PCI 围手术期抗凝治疗(I,a);对于 STEMI 患者,则直接推荐 PCI 术中使用比伐芦定(I,a)。

目前,国外多项比伐芦定相关的药物经济学研究表明,在 PCI 的抗凝治疗中,比伐芦定较传统抗凝方案具有成本效果优势^[7-11]。然而新型药物的价格一般较为昂贵,因此有效治疗方案的普遍实施极可能受到昂贵药价的限制。本研究基于国内医疗成本状况及临床研究结果,对比分析了国产比伐芦定和肝素用于急性冠脉综合征行经 PCI 治疗的成本-效果,为中国 ACS 患者 PCI 抗凝治疗的合理药物选用提供依据及参考。

1 资料与方法

1.1 实验研究

以国内单中心回顾性分析研究作为临床疗效的数据来源^[12],实验中采用的药物均为国产制剂。

1.1.1 研究对象及纳入标准

研究对象为我国单中心的回顾性临床研究。该研究共纳入 106 名行 PCI 治疗的 ACS 患者。纳入标准:根据患者症状、

体征及辅助检查结果,入院诊断为 ACS。排除标准:入院前 1 月内有活动性内脏出血事件,或有严重外伤、行外科大手术;入院前近 2 周使用过溶栓药物;入院前 2 周应用过肝素等抗凝药物;入院血小板计数低于 $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;有严重出血倾向或凝血功能障碍疾病;严重肝功能不全;严重肾功能不全的患者;生存预期小于 1 年。

1.1.2 给药方案及疗效评价

符合纳入及排除标准的共计 106 例患者中,使用比伐芦定的患者有 60 例,采用普通肝素治疗方案有 59 例。两组均于 PCI 术前给予负荷剂量的阿司匹林、氯吡格雷。比伐芦定组给药方案为:术前,比伐芦定 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉推注,而后 $1.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉泵入至手术结束,术后对血栓负荷较重的患者给予 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续静脉泵入 30 min。肝素组的给药方案为:术前 $100 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射。部分严重冠脉病变患者(双支及三支病变)联合给予 II b/III a 糖蛋白抑制剂(比伐芦定组 4 例,普通肝素组 5 例),给药方法为起始 3 min $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉推注,而后以 $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉泵入 24 h 或 36 h。

1.2 药物经济学分析

1.2.1 经济学分析模型

首先根据我国临床研究实验的研究数据建立一年期决策树模型,决策树模型中主要包括 8 种健康状况:(1) PCI 后生存;(2) 大出血;(3) 轻微出血;(4) 反复再发心绞痛;(5) 再发心肌梗死;(6) 再次血运重建;(7) 卒中;(8) 死亡。决策树模型建立后,再采用长期外推 Markov 模型,模拟患者疾病及剩余生命过程中可能经历的所有重要临床事件和资源消耗(图 1)。

1.2.2 药物及治疗成本

本研究中的成本主要包括药品费用、检测费用、器械费用、治疗费用、护理费用及床位费用等直接治疗成本及交通费、营养费等非直接治疗相关的成本。治疗药物成本根据我国某二级城市的单位成本、给药方法及 2014 年国民体质监测公报中相同年龄段男性及女性的平均体重进行计算,急性临床事件的平均治疗成本及间接治疗成本参照我国相关的研究报道^[13-15],见表 1 和表 2。

1.2.3 效果指标

本研究采用质量调整生命年(QALY)作为患者健康效果指标,生命质量相关数据(临床事件的健康效用值、各种健康状况的长期死亡率)来源于相关文献报道(表 3)^[7-8,16-19]。各种健康状态的转换率,即各种临床事件的发生率直接来源于我国单中心临床研究数据(表 3)。

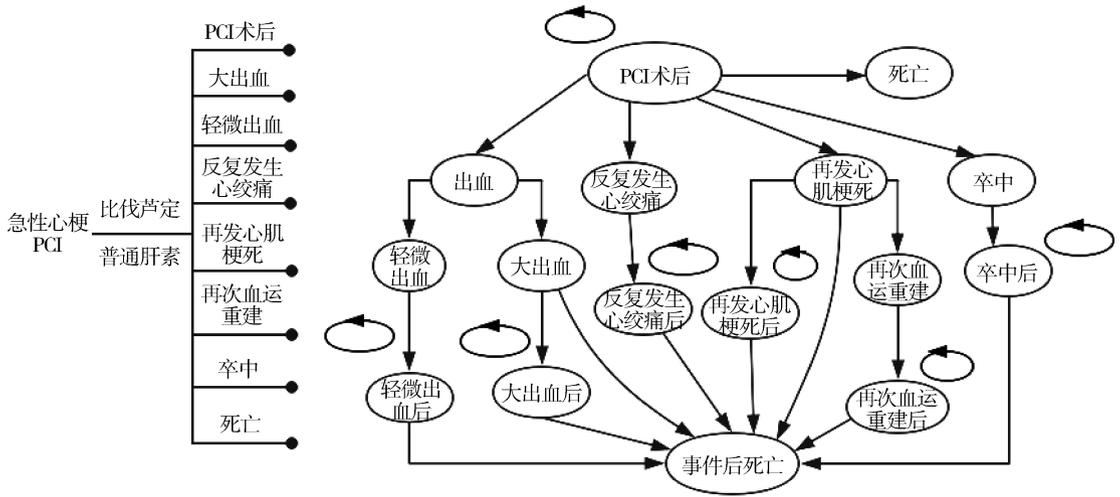


图 1 模型结构

表 1 药物成本

药品名	单价/元	用法	总价/(元/人)
比伐芦定(注射用比伐芦定)	0.25 g/2 980.0	术前 0.75 mg · kg ⁻¹ 静脉注射 + 1.75 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持 1 h, 术后 0.2 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持 0.5 h	2 097.4
肝素钠注射液	12 500 单位/3.6	100 U · kg ⁻¹	1.97
替罗非班(欣维宁) ^a	5 mg/357.4	10 μg · kg ⁻¹ 静脉注射 + 0.15 μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ 维持 24 h 或 36 h	93.3 ^b /124.8 ^c
阿司匹林	100 mg/0.6	术前 300 mg 顿服, 术后 100 mg, 每天 1 次(长期)	222.9
氯吡格雷	75 mg/19.3	术前 600 mg 顿服, 术后 75 mg, 每天 1 次(1年)	7 207.4

注:^a本研究中假定双支病变术后替罗非班维持给药时间为 24 h, 三支病变术后维持 36 h; 假定使用替罗非班的患者根据双支病变/三支病变比例进行分配;^b 比伐芦定组; ^c 普通肝素组。

表 2 临床事件医疗费用

项目	总费用/(元/年/人)
大出血 ^[13]	83 744
轻微出血 ^[13]	5 204
反复发生心绞痛 ^[14]	10 400
再发心肌梗死 ^[14]	29 200
再次血运重建 ^[14]	56 500
卒中 ^[15]	30 438

表 3 比伐芦定和肝素治疗组临床事件对比

临床事件	比伐芦定 ^[12] (%/年)	肝素 ^[12] (%/年)	长期死亡率 (%/年)	健康效用值
PCI 术后	73.2	67.7	1.07 ^[15]	0.68 ^a /0.72 ^{b(7-8)}
再发心肌梗死	1.7	1.7	7.67 ^[15]	0.57 ^[19]
再次血运重建	5.0	6.8	2.786 083 ^[15]	0.57 ^[19]
卒中	0	0	6.853 811 ^[17]	0.62 ^[19]
再发心绞痛	16.7	15.3	1.996 ^[18]	0.67 ^[19]
大出血	1.7	5.1	13 ^[19]	0.53 ^[19]
轻微出血	1.7	3.4	2 ^[19]	0.62 ^[19]
心源性死亡	0	0	/	0

注:健康效用值^a PCI 术后首年; ^b PCI 术后次年。

1.2.4 成本-效果分析 结合我国单中心回顾性临

床研究数据及我国经济成本数据,对比研究抗凝新药比伐芦定和普通肝素直接治疗成本及健康效果指标的差异,对比伐芦定及肝素用于 ACS 患者 PCI 治疗的成本效果进行分析。

1.2.5 敏感度分析 根据成本效果分析的结果,通过改变决策树及 Markov 模型中成本参数、贴现率、药品价格等某一个变量的取值,对成本效果进行一维敏感度分析。

2 研究结果

2.1 成本效果分析 我国单中心的回顾性临床研究表明,与使用肝素相比,比伐芦定能有效降低 PCI 术后出血事件的发生概率,同时在降低术后心血管事件发生率上差异无统计学意义。根据临床研究的结果,我们在贴现率取值为 3.5%,研究周期为 20 年的情况下,对 ACS 患者 PCI 术中接受比伐芦定或肝素的治疗成本及效果进行了分析。结果显示比伐芦定的总治疗成本为 47 089.56 元,普通肝素组的总治疗成本则为 48 766.33; 使用比伐芦定患者可获得的质量调整生命年为 9.02, 使用肝素可获得的质量调整生命年为 8.74(表 4)。

在成本效果的增量分析中,根据 ΔC 和 ΔE 的

取值情况,可以将 ICER 的结果分成四种情况:(1) $\Delta C < 0, \Delta E > 0$, ICER 为负值,表示与原始方案相比,新方案不仅降低治疗成本,同时增加健康产出,提示新方案为优势方案;(2) $\Delta C > 0, \Delta E < 0$, ICER 为负值,表示与新方案相比,原始方案治疗成本较低但健康产出较高,提示旧方案为优势方案;(3) $\Delta C < 0, \Delta E < 0$, ICER 为正值,提示相对于原始方案而言,新方案消耗的成本降低,但健康产出也有所降低;(4) $\Delta C > 0, \Delta E > 0$, ICER 为正值,提示相对于旧方案而言,新方案增加了健康产出但同时提高了成本的消耗。在本项研究中,对比比伐芦定、肝素 + GPI 用于 PCI 抗凝治疗的成本效果研究显示,比伐芦定用于 PCI 术中抗凝治疗的 $\Delta C < 0, \Delta E > 0$, ICER 为负值,提示相比于肝素而言,使用比伐芦定治疗可降低治疗成本、增加健康产出,具有成本效果优势,为必然会接受的优势治疗方案。

表 4 成本效果分析

项目	比伐芦定	肝素 + GPI
总成本(C)/元	47 089.56	48 766.33
QALYs(E)/年	9.02	8.74
增量成本(ΔC)/元	-1 676.77	—
增量 QALYs(ΔE)/年	0.279	—
ICER/(元/QALY)	-6 010.02	—

2.2 敏感度分析 在药物经济学研究中,成本及健康效益的计算过程涉及多项参数的设定。这些数据的不确定性将影响计算的结果,可能使分析结果产生一定程度的偏差。因此我们首先以贴现率,研究周期及药物成本这三项参数为目标,对成本效果的结果进行了一维的敏感度分析。结果显示,在改变贴现率、研究期限及药物价格的情况下,比伐芦定相较于普通肝素的抗凝方案而言,其 $\Delta C < 0, \Delta E > 0$, ICER 仍然为负值,仍提示比伐芦定为优势治疗方案,这表明本成本效果分析的结果稳定可靠。

表 5 敏感度分析

参数	ICER(元/QALY)
基础分析(20年,贴现率3.5%)	-6 010.02
药物成本降低15%	-7 155.42
药物成本降低50%	-9 828.00
贴现率为1.5%	-4 920.96
贴现率为5%	-6 902.46
研究期限为10年	-12 353.45
研究期限为30年	-4 337.11

除贴现率,研究周期及药物成本之外,在 Markov 模型中疾病状态的长期死亡率的设定也可能对计算结果产生影响。本项药物经济学研究中长期死亡率的设定主要参考国外相关的研究,鉴于人类种群的差异可能使分析结果产生一定程度的偏差,因此我们同样按照上述敏感度分析方法,对健康状态的长期死亡率进行了敏感度分析,结果如图 2 所示。由于卒中及再发心梗的临床发生率及长期死亡率均较小,对最终的结果影响较小,因此未纳入本项分析。

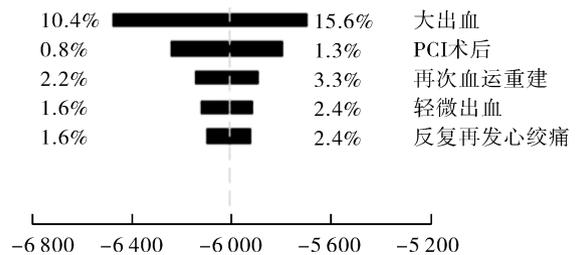


图 2 敏感度分析

3 讨论

目前多项国外关于比伐芦定用于 ACS 患者 PCI 围手术期抗凝治疗的药理学经济学研究显示,采用比伐芦定相比传统抗凝方案而言具有成本效果优势。虽然这些研究已经肯定了比伐芦定治疗方案的经济优势,但由于国外相关的药理学经济学研究均采用以西方人群为主体的临床研究数据及西方医疗成本,因此其研究结果在中国人群、中国经济环境下的适用性尚不明确。在本项研究中,我们基于中国的经济环境及医疗成本,参考我国的临床试验数据建立决策树及长期外推的药物经济学模型,对国产比伐芦定用于中国心肌梗死患者围手术期抗凝治疗的成本效果进行了分析。这是目前国内首个对国产比伐芦定用于中国患者 PCI 抗凝治疗的药理学经济学评价。

本项研究结果显示,与普通肝素相比,PCI 围手术期采用比伐芦定抗凝治疗,不仅可提高患者的健康效益 ($\Delta E > 0$),同时还能降低治疗成本 ($\Delta C < 0$)。根据药物经济学中成本效果增量分析的原则, $\Delta C < 0, \Delta E > 0$, ICER 为负值这一研究结果提示在目前中国的经济环境下,国产比伐芦定用于 PCI 抗凝治疗较肝素而言具有成本效果优势,为必然会接受的优势治疗方案,该研究结论和国外相关报道一致。

目前,在 ACS 患者 PCI 围手术期的抗凝治疗中,多项国内外指南已经肯定了新型抗凝药物比伐

芦定的治疗地位。比伐芦定是新型药物,虽然药物价格相对昂贵,但由于这种药物可显著降低 PCI 术中的出血风险,降低短期急性事件发生率,进而降低总治疗成本并增加健康效益,因此在成本效果分析中仍显示为优势治疗方案。基于这一研究结果,国产比伐芦定可替代传统抗凝治疗方案,优先用于中国 ACS 患者 PCI 抗凝治疗。

本研究尚存在一定的局限性:(1)由于国内相关研究的缺失,因此本研究中健康效益的参考值、Markov 模型中疾病状态的长期死亡率均来源于国外相关参考文献。由于人类种群基因型存在差异,不同种群在寿命、疾病耐受程度、药物代谢动力学及药物耐受性上存在偏差,这些差异在本项研究中未进一步校正,因而可能对最终的分析结果产生一定程度的影响。(2)本研究中采用的成本参数主要来源于近年来我国一、二线城市相关临床急性事件治疗成本的报道。由于经济发展具有不均一性,我国城市之间、城市与全国平均经济水平存在一定差异,这对实际成本的量化有一定程度的影响。(3)本研究中采用的疗效数据来源于我国单中心的回顾性临床研究,该研究在样本量、研究时限及追溯时间上的限制可能对最终的研究结果产生一定程度的影响。

参考文献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.中国心血管病报告 2015 概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528.

[2] 梁峰,胡大一,沈珠军.2013 美国心脏病学院基金会/美国心脏协会对 ST 段抬高心肌梗死的治疗指南[J].中国医药科学,2013,3(11):38-40,95.

[3] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.

[4] 张建刚,耿涛,杜兰英.急性 ST 段抬高性心肌梗死介入术中冠状动脉内血栓治疗进展[J].心血管病学进展,2014,35(3):390-394.

[5] 任洁.急诊 PCI 术后无复流相关危险因素的研究进展[J].医学综述,2014,20(12):2143-2145.

[6] 权菊香,王燕龙.直接凝血酶抑制剂比伐芦定的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2012,28(3):231-233.

[7] SCHWENKLENKS M, BRAZIER JE, SZUCS TD, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Value Health*, 2011, 14(1):24-33.

[8] SCHWENKLENKS M, BRAZIER JE, SZUCS TD, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Value Health*, 2011, 14(1):24-33.

[9] WISE GR, SCHWARTZ BP, DITTOE N, et al. Comparative effectiveness analysis of anticoagulant strategies in a large observational database of percutaneous coronary interventions[J]. *J Interv Cardiol*, 2012, 25(3):278-288.

[10] STONE GW, MEHRAN R, GOLDSTEIN P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(1):27-38.

[11] COHEN D, LINCOFF A, LAVELLE T, et al. Economic evaluation of bivalirudin with provisional glycoprotein IIb/IIIa inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa inhibition for percutaneous coronary intervention Results from the REPLACE-2 trial [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, 44(9):1792-1800.

[12] 杨晓旭,赵昕,韩雅玲,等.比伐芦定对急性冠状动脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗患者疗效的单中心观察[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(9):481-486.

[13] 刘跃华,何继明.经皮冠状动脉介入治疗围术期严重出血患者的出血相关因素及费用[J].中国药物经济学,2015(11):8-11.

[14] 张倩,赵冬,解武祥,等.2007 至 2012 年北京市居民冠心病住院天数及住院费用变化趋势[J].心肺血管病杂志,2016,35(2):75-80,105.

[15] HU S, ZHAN L, LIU B, et al. Economic burden of individual suffering from atrial fibrillation-related stroke in China[J]. *Value in Health Regional Issues*, 2013, 2(1):135-140.

[16] SMOLINA K, WRIGHT FL, RAYNER M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010 [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(4):532-540.

[17] HEDBERG M, BOIVIE P, ENGSTRÖM KG. Early and delayed stroke after coronary surgery-an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(2):379-387.

[18] SEDLIS SP, HARTIGAN PM, TEO KK, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(20):1937-1946.

[19] LIP GY, KONGNAKORN T, PHATAK H, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(2):192-210.

(收稿日期:2016-12-14, 修回日期:2017-01-12)