

注射用重组人尿激酶原与注射用阿替普酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的成本 - 效果分析

李晓华^a, 王佩园^b, 冯宗斌^a, 李立丰^{b*}, 王荣环^a, 李广平^b

(天津医科大学第二医院 a. 临床试验机构办公室, b. 心脏科, 天津 300211)

【摘要】 目的: 比较注射用重组人尿激酶原与注射用阿替普酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效及安全性, 探讨其治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的成本 - 效果。方法: 随机选取参加注射用重组人尿激酶原 IV 期研究的急性 ST 段抬高型心肌梗死 120 例患者作为尿激酶原组, 另外随机选取同期的应用注射用阿替普酶的 60 例患者作为阿替普酶组。比较两组患者冠脉再通率、主要心血管事件、出血事件及成本 - 效果。结果: 两组患者的住院期间发生的主要心血管事件、出血事件之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组受试者的药费、检查费及住院期间的总费用比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。成本 - 效果分析显示, 两组间冠脉再通率没有统计学差异 ($P>0.05$), 采用最小成本分析法, 尿激酶原组成本略低于阿替普酶组。结论: 注射用重组人尿激酶原的治疗效果与注射用阿替普酶相似。且尿激酶原总费用略低, 具有应用推广价值。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 药物经济学; 注射用重组人尿激酶原

【中图分类号】 R743

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)04-0035-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.008

Cost-effectiveness analysis of prourokinase versus alteplase in patients with ST segment elevation myocardial infarction

LI Xiao-hua^a, WANG Pei-yuan^b, FENG Zong-bin^a, LI Li-feng^{b*}, WANG Rong-huan^a, LI Guang-ping^b

(a. Clinical trial institute office, b. Department of Cardiology, The second Hospital of Tianjin Medical university, Tianjin 300211, China)

【Abstract】 Objective: To compare the efficacy and safety of prourokinase(rhPro-uk)and alteplase(rtPA) on ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and explore the cost-effectiveness of rhPro-uk and rtPA in the treatment of STEMI. **Methods:** A total of 120 patients with STEMI who participated in Phase IV study of recombinant prourokinase for STEMI were randomly assigned into rhPro-uk group and 60 patients were assigned into rtPA group. Comparison of coronary artery patency rate, major adverse cardiovascular events and bleeding events between the two groups were carried out. Cost-effectiveness analysis was performed. **Results:** The occurrences of major cardiovascular events and bleeding events during hospitalization in the rhPro-uk group and rtPA group were similar ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the cost of drug therapy and examination, etc. ($P>0.05$). Cost effectiveness analysis showed that there was no significant difference in the patency rate of coronary artery between the two groups ($P>0.05$), and the minimal cost analysis showed the cost of rhPro-uk group was lower than that of rtPA group. **Conclusion:** The efficacy and safety of rhPro-uk and rtPA are similar. Moreover, rhPro-uk has lower cost, and is valuable in clinical use.

【Key words】 STEMI; pharmacoeconomics; recombinant human prourokinase for injection

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于冠状动脉闭塞、血流中断, 引起部分心肌严重而持久的缺血以致坏死的严重心脏疾病^[1]。根据《中国心血管病报告 2015 概要》^[2], 我国心

管病危险因素流行趋势明显, 心血管病的发病率仍逐年增加, 且死亡率居高不下。2014 年中国 AMI 死亡率城市为 55.32/10 万, 农村为 68.60/10 万。预计今后 10 年心血管病患者人数仍将快速增长。

[收稿日期] 2017-03-15

[作者简介] 李晓华, 女, 主管药师; 研究方向: 药物临床试验; Tel: (022)88326481; E-mail: tianjinxiaohuali@126.com

[通讯作者] *李立丰, 男, 副教授; 研究方向: 循证心脏病学; Tel: (022)88326484; E-mail: lilifeng_a@126.com

再灌注治疗的目标是尽快达到有效、充分且持续的心肌血流灌注,早期、快速和完全地开通梗死相关动脉是改善患者预后的关键。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)虽然已经成为治疗ST段抬高心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的首选方案,但受限于我国医疗资源的不均衡及高昂的成本,目前尚不可能成为AMI的主要治疗手段。Meta分析^[3]显示,如果首次接诊至PCI的时间超过120 min,与溶栓治疗相比,PCI降低死亡率的优势将消失。甚至有研究^[4]发现,发病2 h内接受院前溶栓治疗的患者比接受PCI治疗的患者预后更好。因此,溶栓治疗仍是减少心肌梗死患者病死率和改善预后的重要方法。

新型溶栓药物的研发和应用大大提高了溶栓的再通率和安全性,《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[5]建议优先采用特异性纤溶酶原激活剂。目前我国临床广泛使用已被证实安全有效的纤溶酶原激活剂是阿替普酶。我国自主研发的特异性纤溶酶原激活剂——注射用重组人尿激酶原在上市以来也积累了一定的使用经验。本文旨在就尿激酶原和阿替普酶治疗急性ST段抬高型心肌梗死进行成本-效果分析,从药物经济学方面探讨尿激酶原的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2014—2015年参加“注射用重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死IV期临床研究”部分医院入选的急性ST段抬高型心肌梗死患者120例作为尿激酶原组,另外随机选取上述医院同期应用注射用阿替普酶治疗急性ST段抬高型心肌梗死的60例患者作为阿替普酶组。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①确诊为急性ST段抬高型心肌梗死;②发病至拟进行溶栓时间 ≤ 6 h;③年龄18~75岁,年龄如 >75 岁且无法接受PCI的患者,酌情减量使用。

1.2.2 排除标准 目前正使用抗凝剂;1个月内有出血、外伤,和内脏手术史(包括活体组织检查);或明确目前有活动性消化道溃疡病;创伤性心肺复苏术(CPR) ≥ 10 min、2周内进行过不能实施压

迫的血管穿刺以及有外伤史者;高血压病患者经积极降压治疗后,血压仍 $\geq 180/110$ mmHg者(收缩压、舒张压其中任一项达到此血压标准);怀疑有主动脉夹层动脉瘤、感染性心内膜炎,不能排除前述诊断者;经扩容及使用血管活性药物无效的心源性休克或严重左心衰肺水肿;既往有脑出血、出血性中风或蛛网膜下腔出血史者,6个月内有其他卒中或脑血管事件(包括TIA)、已知颅内肿瘤、脑血管畸形者;有出血性视网膜病史者;各种血液病、出血性疾病或有出血倾向者;严重的肝肾功能障碍、严重消耗状态或恶性肿瘤等患者;女性妊娠期病人;医师认为其他不适合静脉溶栓的疾病情况。

1.3 治疗方法

按照中华心血管病学会关于《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[5]符合入选标准的患者进行溶栓前常规检查,包括:血常规、尿常规、血生化、血清心肌生化标记物、凝血四项——凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(aPTT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)等。即刻嚼服水溶性阿司匹林0.3 g、氯吡格雷0.3 g;同时使用硝酸甘油、 β 受体阻滞剂、ACEI等药物由各医院负责医师具体决定。注射用重组人尿激酶原(上海天士力药业有限公司,商品名:普佑克)组,20 mg溶于10 mL生理盐水,3 min内静脉推注完毕,其余30毫克溶于90 mL生理盐水中,30 min内静脉滴注完毕,注射用阿替普酶(上海勃林格殷格翰药业有限公司,商品名:爱通立)组,15 mg溶于10 mL生理盐水,3 min内静脉推注完毕,其余85毫克溶于90 mL生理盐水中,60 min内静脉滴注完毕。注射前,静脉注射肝素 $60 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$,继以 $12 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持,监测aPTT值维持在50~70s;静脉肝素维持时间应至少为48 h。除溶栓治疗外的一切有关AMI的治疗,仍参照前述指南进行。

1.4 冠脉再通的评价指标(临床再通)

冠脉再通的评价指标(临床再通)为①原心电图抬高最显著导联的ST段,在输注溶栓剂后的60~90 min内抬高的ST段回降 $\geq 50\%$ 。②自输入溶栓剂的120 min内,胸痛症状显著减轻($\geq 70\%$)或消失。③使用溶栓剂2~3 min内,心电图出现再灌注心律失常,如加速性室性自主心律、房室传导阻滞或束支阻滞突然改善或消失、或者下、后壁梗塞患者出现一过性窦性心动过缓、窦-房阻滞、房-

室阻滞及伴或不伴有低血压状态。④ 血清 CK-MB 酶峰提前在发病 14 h 以内。具备上述 4 项中至少 2 项指标 (但仅具备 2、3 项除外), 则判定为临床再通。

1.5 观察指标

询问患者胸痛有无减轻以及减轻的程度。观察住院期间溶栓治疗的主要出血事件, 包括: 皮下或黏膜出血、消化道出血、颅内出血、其他 (穿刺部位出血、淤血、血肿、血尿等)。记录主要心血管事件, 包括: 梗死后心绞痛、急性冠脉再闭塞 / 再梗死、紧急血管重建术、死亡等。记录住院期间 AMI 治疗的合并用药。

1.6 成本计算

本研究以患者住院期间总医疗成本为成本评价指标。根据中国药物经济学评价指南 (2011 版)^[6], 从中国医疗保障角度出发, 以费用代替成本, 进行成本测算。住院期间总成本包括西药 / 中药总费用、检查费 (实验室、影像学)、其他 (诊查、护理等)。由于患者参加 IV 期临床试验时免费使用注射用重组人尿激酶原, 因此在计算药费成本时加上该药品的终端零售价 11 809 元。

1.7 统计学

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 服从正态分布的组间比较采用双侧 t 检验; 服从非正态分布的组间比较采用非参数检验 (Wilcoxon); 计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者性别比例、一般资料及住院期间 AMI 治疗用药情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。尿激酶原组的男性占比为 79.2%, 阿替普酶组的男性占比为 80.0%。其余见表 1、表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	尿激酶原 ($n=120$)	阿替普酶组 ($n=60$)	t/Z 值	P 值
年龄 (岁)	58.11 ± 9.48	59.95 ± 10.58	1.108	0.270
收缩压 (mmHg)	131.80 ± 27.96	135.58 ± 23.24	0.870	0.386
舒张压 (mmHg)	81.48 ± 18.66	85.22 ± 13.47	1.353	0.178
心率 (次 · min ⁻¹)	73.41 ± 17.95	73.61 ± 16.42	0.068	0.946
胸痛发生至溶栓开始时间 (min)	163.52 ± 90.48	198.30 ± 126.51	1.809	0.071
住院天数 (d)	7.03 ± 4.410	7.97 ± 4.771	1.120	0.263

表 2 住院期间用药情况 [n (%)]

使用药物	尿激酶原组 ($n=120$)	阿替普酶组 ($n=60$)	χ^2 值	P 值
阿司匹林	118 (98.3)	59 (98.3)	0.000	1.000
氯吡格雷	113 (94.2)	58 (96.7)	0.900	0.343
他汀类	119 (99.2)	59 (98.3)	0.000	1.000
β 受体阻断剂	95 (79.2)	45 (75.0)	0.330	0.566
ACEI/ARB 类	67 (55.8)	39 (65.0)	1.274	0.259
CCB 类	26 (21.7)	14 (23.3)	0.063	0.802
利尿剂	24 (20.0)	14 (23.3)	0.262	0.608
硝酸酯类	98 (81.7)	49 (81.7)	0.549	0.459

2.2 冠脉再通率、住院期间主要心血管事件及出血事件比较

两组患者的冠脉再通率、住院期间发生的主要心血管事件、出血事件之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 冠脉再通率、住院期间主要心血管事件及出血事件 [n (%)]

项目	尿激酶原组 ($n=120$)	阿替普酶组 ($n=60$)	χ^2 值	P 值
冠脉再通情况	101 (84.2)	49 (81.7)	0.194	0.660
梗死后心绞痛	12 (10.0)	10 (16.7)	1.643	0.200
急性冠脉再闭塞 / 再梗死	3 (2.5)	2 (3.3)	0.000	1.000
紧急血管重建术	17 (14.2)	11 (18.3)	0.523	0.470
死亡	4 (3.3)	3 (5.0)	0.131	0.717
出血事件	22 (18.3)	10 (16.7)	0.076	0.789

2.3 医疗成本比较

两组受试者的药费、检查费及住院期间的总费用比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 住院期间的医疗成本 (单位: 元)

项目	尿激酶原组 ($n=120$)	阿替普酶组 ($n=60$)	t/Z 值	P 值
药品费用	15802.41 ± 4550.85	16257.61 ± 4949.55	0.577	0.565
检查费 (实验室、影像等)	3238.09 ± 2196.11	3644.62 ± 2549.15	1.034	0.303
其他	11309.10 ± 17641.37	12750.29 ± 18897.34	1.431	0.155
合计	30349.60 ± 18596.70	32652.52 ± 21274.18	1.831	0.069

2.4 成本 - 效果分析

成本 - 效果分析显示, 两组间冠脉再通率没有统计学差异 ($P>0.05$), 采用最小成本分析法, 尿激酶原组略低于阿替普酶组。

3 讨论

China PEACE 研究^[7]表明,在2001—2011年间接受再灌注治疗的患者比例没有提高。在有再灌注指征的患者中,城市医院总再灌注率一直维持在55.0%左右。虽然接受急诊PCI的患者比例从10.2%升至27.6%,但接受溶栓的患者比例却从45.0%降至27.4%。与之相反,国际上多项注册研究显示,虽然PCI治疗近年来增长迅速,但仍有接近40%的患者接受溶栓治疗^[8-9],甚至中东的许多国家及地区是由溶栓治疗占据主要地位(溶栓占84%,PCI占8%)^[10]。国内外的相关研究^[11-13]也均显示,PCI与溶栓治疗对于AMI患者的近期及长期预后并无明显差异。由此可见,静脉溶栓治疗是提高我国STEMI患者总体再灌注率的重要手段。

国内学者研究显示PCI的住院平均成本约为72 000元^[14],2014年报告的AMI次均住院费用为24 706.0元^[2]。过往10年以来,AMI的次均住院费用以8.72%的速度逐年递增,这一增长速度与开展PCI的比例提高有一定的关系。本文的结果显示使用溶栓治疗的次均住院费用约为30 000元,与全国AMI住院费用的平均水平相当。从药物经济学评价分析看,价格低廉,疗效确切的溶栓治疗具有推广使用的价值。

本研究中的尿激酶原组的溶栓时间短于阿替普酶组,估计与参加临床研究免掉一些交费手续,且项目组制定了接诊的预案或SOP有关。研究结果中得到的尿激酶原组的溶栓效果略优于阿替普酶组,可能也与溶栓时间早有关。《中国心血管病报告2015概要》中提到AMI患者普遍就诊较晚,因此在开展溶栓的医院应建立接诊预案,优化患者的就诊流程。目前我国建立的胸痛中心认证制度,对于缩短溶栓时间有很大的帮助^[15]。

尿激酶原(prourokinase)是目前发现最好的治疗血栓性疾病药物之一。由于它是特异性纤溶酶原激活剂,出血副作用小,引起医学界的广泛关注。一些学者的研究^[16-17]显示尿激酶原具有更好的溶栓效果,优于既往的溶栓剂。

综上所述,尿激酶原的冠脉再通率、主要的心血管事件及出血事件均与进口的阿替普酶相似,某些指标略优于阿替普酶,且总费用略低于阿替普酶。今后在更大样本量的研究中有可能观察到更趋稳定的结果。

【参考文献】

- [1] Israel CW. Studying atrial fibrillation: what can we learn from the AFT therapy study [J]. *Europace*, 2007, 9(12):1107-1109.
- [2] 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.
- [3] Pinto D S, Frederick P D, Chakrabarti A K, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase [J]. *Circulation*, 2011, 124(23):2512-2521.
- [4] Steg P G, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2003, 108(23):2851-2856.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].*中华心血管病杂志*, 2010, 38(8):675-690.
- [6] 《中国药物经济学评价指南》课题组.中国药物经济学评价指南(2011版)[J].*中国药物经济学*, 2011, 6(3):6-48.
- [7] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data [J]. *The Lancet*, 2015, 385(9966):441-451.
- [8] 胡大一.急性ST段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识(2009年版)上[J].*中国临床医生*, 2010, 38(10):70-73.
- [9] 胡大一.急性ST段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识(2009年版)下[J].*中国临床医生*, 2010, 38(11):63-65.
- [10] Kristensen S D, Laut K G, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(29):1957-1970.
- [11] Jager B, Farhan S, Kalla K, et al. One-year mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction in the Vienna STEMI registry [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(13):535-542.
- [12] Arso I A, Setianto B Y, Taufiq N, et al. In-hospital major cardiovascular events between STEMI receiving thrombolysis therapy and primary PCI [J]. *Acta Med Indones*, 2014, 46(2):124-130.
- [13] 赵琳茹,李广平.经皮冠状动脉介入治疗时代对溶栓治疗意义的再认识[J].*中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(5):283-286.
- [14] 李奕贵,林德昌.急性非ST段抬高型心肌梗死介入治疗与药物保守治疗的成本-效果分析[J].*中国药物经济学*, 2016, 11(6):9-13.
- [15] 易绍东,霍勇,向定成.胸痛中心认证对ST段抬高型心肌梗死患者院前救治效率的影响[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(1):11-15.
- [16] 尿激酶原临床试验协作组.重组人尿激酶原治疗急性ST段抬高型心肌梗死的多中心Ⅲ期临床试验[J].*医学研究杂志*, 2013, 42(10):26-31.
- [17] 汪雁博,谷新顺,傅向华.国产重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死有效性和安全性的Meta分析[J].*中国全科医学*, 2016, 19(17):2083-2088.