

冠心舒通胶囊联合常规疗法治疗心绞痛的药物经济学研究

崔鑫¹, 李薇², 王春萍², 何玉梅², 朱贺², 石丰豪², 谢雁鸣^{1*}, 韩晟^{2*}

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191

【摘要】目的 评价冠心舒通胶囊联合常规疗法治疗心绞痛的经济性, 以为卫生医疗用药资源的合理配置提供参考依据。**方法** 本研究采用Treeage Pro软件对冠心舒通胶囊联合常规疗法比常规疗法治疗心绞痛的成本-效果进行分析, 成本参数源于米内网数据库和相关文献, 同时根据meta分析得出的效果参数(心绞痛疗效)评价2种治疗方案短期内的经济性, 模型模拟的干预时间为4周。通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析, 对本研究结果的稳健性进行验证。**结果** 基础分析结果显示, 两组的增量成本-效果比值为1078.38元, 即相比于单用常规疗法, 使用常规疗法联合冠心舒通胶囊每多治疗1例有效的心绞痛患者需多花费1078.38元, 当患者的个人意愿支付价格高于1078.38元时, 冠心舒通胶囊联合常规疗法组的经济性优于单用常规疗法组。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性, 冠心舒通胶囊联合常规疗法的临床疗效和心绞痛的常规治疗费用对研究结果有较大影响, 当患者的个人意愿支付价格高于1050.00元时, 具有更高经济性概率的干预方案同基础分析结果一致。**结论** 当个人意愿支付价格高于1050.00元时, 心绞痛患者选用冠心舒通胶囊联合常规疗法比单用常规疗法更具有经济性。

【关键词】 冠心舒通胶囊; 心绞痛; 药物经济学评价; 成本-效果分析

【中图分类号】 R972.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0041-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.008

Pharmacoeconomic study of guanxin shutong capsules plus conventional therapy in the treatment of coronary heart disease angina pectoris

CUI Xin¹, LI Wei², WANG Chun-ping², HE Yu-mei², ZHU He², SHI Feng-hao², XIE Yan-ming^{1*}, HAN Sheng^{2*}

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective To evaluate the economic efficiency of guanxin shutong capsules plus conventional therapy in the treatment of angina pectoris (AP), so as to provide reference for rational allocation of medical medication resources. **Methods** In this study, Treeage Pro software was used to analyze the cost-effectiveness of guanxin shutong capsules plus conventional therapy versus conventional therapy for AP intervention. The cost parameters were obtained from the Menet database and related literature. At the same time, the economic efficiency of the two treatment plans in short term was evaluated according to the effect parameters (angina efficacy) obtained from a meta-analysis. The intervention time is 4 weeks. Single factor sensitivity analysis (whirlwind plot) and probabilistic sensitivity analysis were used to verify the robustness of the results of this study. **Results** The basic analysis results showed that the ICER of the two groups was 1078.38 yuan. That is, compared with conventional therapy alone, the conventional therapy combined with guanxin shutong capsules would cost 1078.38 yuan more for each additional effective AP patient. When the patient's personal willingness to pay was higher than 1078.38 yuan, the probability of economic benefit of guanxin shutong capsules plus conventional therapy was better than that of conventional therapy

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)

*通信作者: 谢雁鸣, 博士, 首席研究员、博士生导师, 研究方向: 中医临床评价方法学研究。E-mail: ktzu2018@163.com; 韩晟, 博士, 研究员、博士生导师, 研究方向: 药物经济学评价研究。E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

alone. The results of sensitivity analysis verified the robustness of the results of the basic analysis. The clinical efficacy of the guanxin shutong capsules group and the conventional treatment cost of AP had a great impact on the results of the study. When the patients' personal willingness to pay was more than 1050.00 yuan, the intervention plan with higher economic probability was consistent with the results of the basic analysis. **Conclusion** When the individual willingness to pay is more than 1050.00 yuan, guanxin shutong capsules plus conventional therapy is more economical for AP patients than conventional therapy alone.

【Key words】 guanxin shutong capsule; angina pectoris; pharmacoeconomic evaluation; cost-effectiveness analysis

心绞痛是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)最常见的临床表现,是冠状动脉供血不足所致短暂性的心肌缺血,以胸痛为主要临床特征的综合征,并可进展为急性心肌梗死,病死率极高^[1]。根据一项全球疾病负担研究结果所示,2017年全球缺血性心脏病患者有12 645.15万例,其中1 063.65万例为新发病例,并造成了893.04万人死亡,是全球第一大死因^[2-3]。同时,有研究显示,中国冠心病患者的伤残健康生命年损失(years lived with disability, YLD)和死亡造成的健康生命年损失(years of life lost, YLL)之比为14.2:1,冠心病负担绝对值以122.0%的增速位列第二^[4-5]。因此,应及早制定出安全高效且经济的干预方案,以改善患者日常生活能力,提高生活质量,减轻患者和社会的经济负担。

冠心舒通胶囊具有行气止痛、活血化瘀、通经活络作用,临床主要用于胸痹(冠心病、心绞痛)的心血瘀阻证等^[6]。冠心舒通胶囊作为临床指南推荐的中成药,前期已开展并完成多项上市前及上市后相关研究,因此其有效性、安全性已有相关证据支持^[7-11],但目前其开展的相关研究中尚缺乏对冠心舒通胶囊的经济性评价。因此本研究基于1项公开发表的meta分析^[12]评价冠心舒通胶囊治疗心绞痛的经济性,以期为临床合理用药、卫生资源合理配置提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

中国的心绞痛患者数据源于习元堂等^[12]的研究。患者的诊断标准主要根据中国、WHO和美国发布的7项诊疗指南、诊断标准、指南解读等进行制定^[13-19],符合其中1项诊断标准即可。本研究以卫生体系视角进行评价,成本主要涵盖直接医疗成本。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 将患者分为两组,冠心舒通胶囊组为冠心舒通胶囊联合常规治疗;对照组为常规治疗。常规治疗:给予硝酸酯类、 β 受体拮抗剂、血小板抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)、他汀类等治疗,合并糖尿病或高血压患者则给予相应降糖/降压治疗^[13-19]。

1.2.2 模型结构 本研究采用决策树模型对冠心舒通胶囊组和对照组干预心绞痛的成本-效果进行分析。将患者的初始用药时间设定为模型的起点,将患者的停药时间设定为模型运行的终点,模型模拟的干预时间为4周。

1.2.3 成本参数 根据文献报告^[12],本研究中两组治疗方案安全性较好,冠心舒通胶囊组并未增加患者的不良反应发生风险,两组不良反应差异无统计学意义,因此本研究未纳入处理不良反应的衍生成本。①药品成本:两组干预方案的成本差异主要为冠心舒通胶囊的药品费用。冠心舒通胶囊的药品价格及其波动变化值从米内网数据库获得,平均药品费用为0.76元/粒(0.53~0.97元/粒)。用药剂量参照心绞痛疗效来源的临床研究进行设定^[12],即每日3次,每次3粒,每日平均药品费用为6.84元(4.77~8.73元),连续用药4周,平均药品费用为191.52元(133.56~244.44元);②不同干预措施的直接医疗成本:本研究以卫生体系角度进行评价,因此纳入考量的医疗成本主要涵盖心绞痛患者在诊疗过程中的直接医疗成本(direct medical costs, DMC)。对照组患者的DMC主要为心绞痛的检查成本、住院成本及常规用药成本,冠心舒通胶囊组患者的DMC主要为对照组的DMC加上冠心舒通胶囊的药品费用。本研究统计的是2020年中国心绞痛患者的DMC,其成本参数来源于刘洁等^[20]的研究,冠心舒通胶囊组和对照组检查成本均为

590.00元,住院成本均为812.82元,但药品成本分别为348.71、157.19元。

1.2.4 效果参数 本研究的效果参数来源于公开发表的1项meta分析^[12],以两组干预措施的心绞痛疗效作为效果参数,冠心舒通胶囊组干预措施平均值为93.27%(88.61%~97.93%);对照组干预措施平均值为75.51%(71.73%~79.29%)。判定临床有效的标准:硝酸甘油用量减少 $\geq 80\%$,心绞痛发作次数减少 $\geq 90\%$;或心绞痛发作次数下降50%~90%,硝酸甘油用量下降50%~80%^[12]。

1.2.5 贴现率 本研究的临床干预周期为4周,模型模拟的成本和效果周期远小于1年。因此根据相关指南规定,不对本研究的效果和成本参数进行贴现^[21]。

1.2.6 统计分析 基于Treeage Pro 2018.2.1软件,本研究构建了心绞痛治疗方案的决策树模型,通过对两组干预方案进行成本-效果分析,比较2种用药方案的经济性。通过增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness analysis, ICER)展示基础分析的结果。同时,通过敏感性分析对基础分析结果的稳健性进行验证,本研究将患者用药依从性、冠心舒通胶囊的药品单价、心绞痛的常规治疗成本、两组效果参数、患者服药时间作为敏感性参数进行分析;参考概率敏感性分析的患者个人意愿支付(willingness to pay, WTP)价格对WTP阈值进行设定,并据此比较得出两组干预方案的经济性。

本研究心绞痛的常规治疗成本、患者服药时间的参数变化区间使用基础值 $\pm 20\%$ 进行设定,两组干预方案的心绞痛疗效参数变化区间以基础值 $\pm 5\%$ 进行设定。各参数的敏感性分析设定:冠心舒通胶囊平均单价为0.76元/粒(0.53~0.97元/粒);心绞痛的常规治疗平均费用为1561.72元(1249.38~1874.06元);患者平均用药数量为9粒(6~12)粒;患者平均服药时间为28 d(22~34 d);冠心舒通胶囊组平均效果参数为93.27%(88.61%~97.93%);对照组平均效果参数为75.51%(71.73%~79.29%)。

2 结果

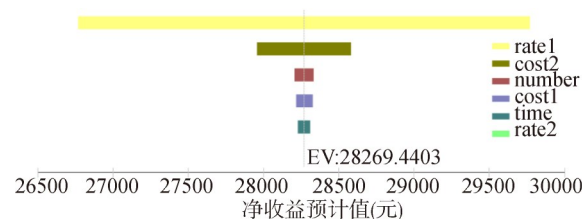
2.1 成本-效果分析

本文共纳入685例患者,其中冠心舒通胶囊组

342例,对照组343例。冠心舒通胶囊组的DMC为1753.24元,效果为93.27%;对照组的成本和效果分别为1561.72元和75.51%,冠心舒通胶囊组的医疗总成本比对照组高,但其健康产出同样高于对照组。两组的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为1078.38元,即相比于对照组,使用冠心舒通胶囊联合常规疗法每多治疗1例有效的心绞痛患者需多花费1078.38元。当患者的WTP高于1078.38元时,冠心舒通胶囊组干预方案的经济性优于对照组。

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析 单因素敏感性分析显示,冠心舒通胶囊组的心绞痛疗效对研究结果影响最大,同时,常规治疗组成本对结果也有一定影响,见图1。其余参数对基础分析结果无明显影响。



注:EV表示敏感性分析变化范围内的最优值,输出的是最大值(效益 \times 个人意愿支付价格-成本);cost1表示冠心舒通胶囊药品单价;cost2表示心绞痛的常规治疗成本;number表示患者用药的依从性;time表示患者的用药天数;rate1表示冠心舒通胶囊组的心绞痛疗效;rate2表示对照组的心绞痛疗效

图1 单因素敏感性分析结果

2.2.2 概率敏感性分析 将各参数的敏感性分析设定输入Treeage Pro软件,并设定运行蒙特卡洛模拟(Monte Carlo simulation, MCS)1000次,即可绘制成本-效果可接受曲线。结果显示,当患者的WTP低于1050.00元时,对照组干预方案具有经济性概率的更高($>50\%$),当患者的WTP高于1050.00元时,则冠心舒通胶囊组干预方案具有经济性的概率更高,见图2。MCS结果验证了基础分析ICER值的稳健性。

同时,ICER散点图结果显示,在1000次MCS中,51.3%的ICER值的散点位于WTP线下方,因此,患者的WTP大于1050.00元时,冠心舒通胶囊组具有经济性的概率更高(始终在50%以上),见图3。同样验证了基础分析ICER值的稳健性。

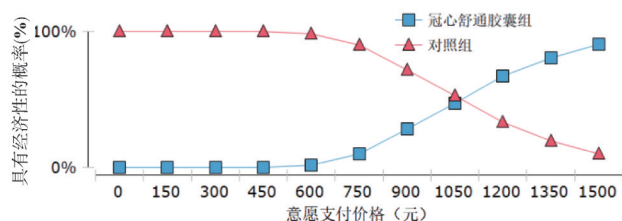


图2 成本-效果可接受曲线

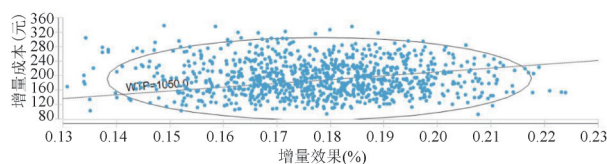


图3 增量成本-效果比散点图

3 讨论

冠心舒通胶囊为蒙药制剂,是蒙医治疗心绞痛的经验方,尤善于心血瘀阻型胸痹。处方中广枣作为君药,可以行气活血;丹参为臣药,可以祛瘀止痛、养血活血;丁香、冰片为佐药,可以调畅气机、温中降逆;天竺黄为使药,可以清热豁痰。全方共奏具有活血祛瘀、行气止痛、化痰通络的功效,体现了“痰瘀同治”的思想^[22]。

根据《中成药治疗冠心病临床应用指南2020年》^[23],中成药在我国广泛用于治疗冠心病心绞痛已有多,有关中成药防治冠心病心绞痛的相关临床研究和荟萃分析结果显示,中成药对于改善心绞痛临床疗效、减少心绞痛发作次数和硝酸甘油使用量、提高患者健康获益等方面有一定作用,但相关经济性研究并不多见。研究表明,冠心舒通胶囊能增加冠状动脉血流量,抑制血小板的黏附和聚集,改善血流动力学,调节心脏血管收缩,改善心肌血供,提高心脏功能^[24-25]。动物实验亦表明,冠心舒通胶囊可以降低动脉粥样硬化模型大鼠的血脂,保护血管内皮、稳定斑块、抑制血小板的黏附和聚集;降低血液黏稠度,促进冠状动脉血流,抑制血栓形成等,从而抑制动脉粥样硬化的进展^[9,26-27]。本研究结果显示,冠心舒通胶囊可以有效减少患者心绞痛的发作次数和硝酸甘油使用量,提高临床有效率,但该干预方案的经济性问题尚不明确,且尚无冠心舒通胶囊有关的经济性评价研究报道。因此开展本研究对评价冠心舒通胶囊的经济性

有一定参考价值。

本研究单因素敏感性分析结果显示,冠心舒通胶囊组的心绞痛疗效对研究结果影响最大,同时,心绞痛的常规治疗成本对研究结果也有一定影响。一方面,临床疗效数据的精准测量需要更多大样本、高质量的真实世界循证研究作为证据支撑,若同期收集成本数据还可以基于患者个体数据进行精准经济性评价,进而可以更好地精准评价冠心舒通胶囊治疗心绞痛患者不同证候的临床经济性、安全性和疗效。另一方面,对于药品价格的监管和重点疾病的医疗保险覆盖率,建议医疗保险部门可以加强市场监管,促进医疗体系中卫生资源的合理配置与再配置。

基于本研究的效果参数,从现有可获得的临床研究数据中,尚无法支持两组患者间接成本(如误工成本、家庭照顾成本等)的差异,因此,本研究仅从卫生体系角度出发进行经济学评价。同时,本研究采用的meta分析在心绞痛疗效结局指标中,纳入原始研究的数据来源和样本量有限,数据外推性有待更多大样本,高质量的真实世界循证临床研究加以验证。此外,受限于数据的可获得性,一方面本研究效果参数来源的文献未明确纳入受试者人群是否为心血瘀阻证患者,因此无法进行中医证候经济性的分层分析;另一方面,5%~15%的不稳定型心绞痛患者会发生急性心肌梗死,随着疾病的进展可能会衍生更多合并疾病或症状,给患者带来疾病负担及由此带来的医疗成本。基于本研究构建的模型尚不能计算,仅就患者心绞痛疗效这一指标根据临床研究的干预周期选择决策树模型进行短期的成本-效果分析,虽然可以直观提供可能的研究结果,但不能反映心绞痛复发事件的发生^[28]。因此,后期仍有必要对于心绞痛患者治疗后远期的健康状态进行监测,并结合患者生存质量效用值和Markov模型进行远期干预经济性评价,进而提高经济性评价结果的精确性和外推性。

综上所述,本研究基于卫生体系角度,根据1项公开发表的meta分析构建冠心舒通胶囊联合常规疗法比常规疗法干预心绞痛的决策树模型,比较心绞痛患者选用2种治疗方案的经济性。结果显示,对心绞痛患者用药干预4周后,冠心舒通胶囊组的医疗成本较高,临床效果也更好,ICER值为1078.38元,约为0.4倍2020年的人均可支配月收入。敏感性分析结

果验证了基础分析ICER值的稳健性,冠心舒通胶囊组的临床疗效和心绞痛的常规治疗费用对研究结果有较大影响,当患者的WTP价格高于1050.00元时,具有更高经济性概率的干预方案与基础分析结果一致。因此,当患者的WTP价格高于1050.00元时,心绞痛患者选用冠心舒通胶囊联合常规疗法比单用常规疗法更具有经济性。

【参考文献】

- [1] 王阶,陈光.冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2018,59(5):447-450.
- [2] GBD Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159):1736.
- [3] GBD Dalys and Hale Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159):1859.
- [4] 刘美娜,孙宏鹏,徐威,等.中国冠心病患者健康生命年损失研究[J].中国公共卫生,2008,24(12):1449-1450.
- [5] 高润霖.冠心病疾病负担——中国出路[J].中国循环杂志,2017,32(1):1-4.
- [6] 崔鑫,韩晟,李军,等.冠心舒通胶囊治疗冠心病心绞痛心血瘀阻证的临床综合评价[J].中国中药杂志,2022,47(6):1469-1475.
- [7] 刘姝.冠心舒通胶囊对冠心病患者炎症因子水平和血流动力的影响[J].辽宁中医杂志,2021,48(10):92-95.
- [8] 王纪良.冠心舒通胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗冠心病心绞痛患者的安全性分析[J].世界复合医学,2021,7(5):25-27.
- [9] 张丹丹,孙玉婵,路迎冬,等.冠心舒通胶囊干预NF- κ B信号通路抗动脉粥样硬化的机制研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(2):230-234.
- [10] Pan Y, Shao C, Zhang L, et al. The effect of guanxin shutong capsule on alleviating the myocardial fibrosis in heart failure rats[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275:114169.
- [11] WAng D, Shi C, Ge ZH, et al. Study of the mechanism of action of guanxin shutong capsules in the treatment of coronary heart disease based on metabolomics [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:650438.
- [12] 习元堂,王素丹,袁丽宜,等.冠心舒通胶囊辅助治疗不稳定型心绞痛疗效的meta分析与试验序贯分析[J].中国药房,2019,30(7):956-962.
- [13] 赵春妍,张钿.不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死临床诊断与治疗[J].中国医药科学,2020,10(11):250-253.
- [14] 胸痹心痛的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(7):32.
- [15] 汤一帆,黄艳玲,顾则娟,等.缺血性心脏病患者心脏康复依从性管理的最佳证据总结[J].中国护理管理,2022,22(8):1221-1227.
- [16] 徐亚伟,李宪凯.不断更新的抗栓治疗:2012年ACCF/AHA不稳定型心绞痛和非ST段抬高性心肌梗死指南[J].中国循环杂志,2012,27(Suppl):S12-S15.
- [17] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:139.
- [18] 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.不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J].中华心血管病杂志,2000,28(6):409.
- [19] 马礼坤.美国心脏病学院和美国心脏学会新的不稳定型心绞痛/非ST段抬高性心肌梗死的诊断和治疗指南解读[J].临床内科杂志,2007,24(12):808-810.
- [20] 刘洁,万楚川,陈磊,等.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病心绞痛的药物经济学评价[J].中国药房,2020,31(18):2240-2246.
- [21] 李婷婷,彭六保,彭烨,等.2020年版和2011年版中国药物经济学评价指南比较分析[J].中国药物经济学,2021,16(3):5-8,15.
- [22] 戴艺,刘丽,欧燕,等.冠心病心绞痛患者经冠心舒通胶囊治疗后Hcy、FIB和CRP的变化[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(7):948-951.
- [23] 毛静远,吴永健,史大卓.中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(9):1409-1435.
- [24] Cao Y, Liu F, Huang Z, et al. Protective effects of Guanxin Shutong capsule drug-containing serum on tumor necrosis factor- α -induced endothelial dysfunction through nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and the nitric oxide pathway[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(3):998.
- [25] 时畅,孙冠男,王丹,等.基于网络药理学的冠心舒通胶囊药效物质与作用机制研究[J].医药导报,2021,40(6):745-751.
- [26] 孙玉婵,张丹丹,路迎冬,等.冠心舒通胶囊对高脂饮食ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化形成的影响[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(12):28-32.
- [27] 张艳,王懿,礼海,等.冠心舒通胶囊对心衰大鼠ATP代谢影响的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2016,11(11):1523-1525,1531.
- [28] 卢莎,孙金悦,樊重俊.决策树-马尔可夫模型在心房颤动筛查经济学评价中的应用[J].上海理工大学学报,2022,44(3):308-314.

收稿日期:2022-09-22

本文编辑:郭美晨