

左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的成本-效果分析

吴 玥*,戎佩佩,沈秉正,冯 静,李 萌,周本宏*(武汉大学人民医院药学部,武汉 430060)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1454-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.04

摘要 目的:评估左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的成本-效果,为我省急性心力衰竭患者治疗方案的合理选用提供参考。方法:根据全球SURVIVE临床试验数据,结合目前我省医疗及消费水平,采用成本-效果分析法分别对左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的成本-效果及结果敏感度进行分析。结果:对于急性心力衰竭患者,短期(5 d)给予左西孟旦治疗的人均总成本为10 490.00元,多巴酚丁胺为6 637.18元。成本-效果分析及敏感度试验结果均表明,我省人均国内生产总值(GDP)<左西孟旦相较于多巴酚丁胺的增量成本-效果比<我省3倍GDP。结论:在我省目前的经济水平下,对于急性心力衰竭患者,采用左西孟旦的治疗方案较传统药物具有成本-效果优势。

关键词 左西孟旦;多巴酚丁胺;急性心力衰竭;成本-效果分析

Cost-effectiveness Analysis of Levosimendan vs. Dobutamine for Acute Heart Failure

WU Yue, RONG Peipei, SHEN Bingzheng, FENG Jing, LI Meng, ZHOU Benhong (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate cost-effectiveness of levosimendan versus dobutamine for acute heart failure, in order to provide reference for rational selection of therapeutic regimen for acute heart failure patients. METHODS: According to SURVIVE clinical trial data, cost-effectiveness analysis was adopted to analyze cost-effectiveness and sensitivity of levosimendan versus dobutamine for acute heart failure, based on medical and consumption level. RESULTS: For acute heart failure patients, total cost per capita of short-term levosimendan (5 d) was 10 490.00 yuan, and that of dobutamine was 6 637.18 yuan. Cost-effectiveness analysis and sensitivity test indicated that the incremental cost-effectiveness ratio of levosimendan to dobutamine was lower than three times over per capita GDP of Hubei province and was higher than per capita GDP. CONCLUSIONS: Levosimendan appears to have cost-effectiveness advantage in the treatment of acute heart failure under the current economic situation of Hubei province in China.

KEYWORDS Levosimendan; Dobutamine; Acute heart failure; Cost-effectiveness analysis

急性心力衰竭(Acute heart failure, AHF)是一种常见的血管内外科疾病,因发病率高、预后差、病死率高,已成为我国65岁以上患者的主要住院原因之一^[1]。在AHF的治疗上,对于伴有低血压的AHF患者,需给予正性肌力药物,以缓解组织低灌注,保证重要脏器的血液供应。目前较多用于AHF治疗的传统正性肌力药物主要有多巴胺、多巴酚丁胺及米力龙等,但这些药物会增加心肌细胞钙离子(Ca²⁺)内流,可能引起肌细胞内Ca²⁺超载,进而诱发恶性心律失常,增加死亡率^[2],因此其临床应用存在一定的局限性。近年来,新型Ca²⁺增敏药左西孟旦用于心力衰竭治疗的研究得到了越来越广泛的关注。它通过增加肌纤维对Ca²⁺的敏感性,在不增大细胞内Ca²⁺浓度的情况下提高心肌收缩性,增加心脏输出量,理论上较传统药物具有更高的安全性^[3-4]。多项前瞻性、大样本随机临床试验先后证实了左西孟旦在急性心力衰竭治疗中的安全性及有效性^[5-8],其中SURVIVE是首个比较左西孟旦与常用正性肌力药物多巴酚丁胺用于急性心力衰竭治疗有效性及安全性的随机双盲临床研究^[7]。其研究结果显示,对于既往有心力衰竭病史或同时服用β受体阻滞药的患者而言,左西孟旦在降低死亡率方面显著优于多巴酚丁胺。基于SURVIVE试验的良好结果,左西

孟旦先后被纳入多版国内外心力衰竭治疗指南,成为急性心力衰竭治疗中推荐使用的正性肌力药物,其中我国在2010年4月批准了左西孟旦治疗急性失代偿性心力衰竭的适应证。

虽然左西孟旦用于急性心力衰竭的疗效得到了肯定,但由于它尚属于一种新型药物,价格昂贵,尤其在国内现有的医疗保险制度下,有效治疗方案的普遍实施往往受到昂贵药价的限制,因此有必要从我国医疗卫生角度出发,对整个治疗过程的经济学数据结合临床疗效进行评价,从而为临床决策提供信息。鉴于此,本研究拟从我省医疗现状出发,参照SURVIVE试验结果,对左西孟旦治疗急性心力衰竭的成本-效果进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

SURVIVE试验的研究对象为来自9个国家的1 327例18岁以上曾因急性心力衰竭住院的患者。纳入标准:(1)有急性心力衰竭入院治疗史;(2)12个月内左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)≤30%,需使用正性肌力药物的患者;(3)静脉使用利尿药、血管扩张药效果不佳;(4)需合并以下至少1项特征:①急性心力衰竭发作期伴有呼吸困难或需使用机械通气;②伴有非血容量减少性少尿;③肺毛细血管楔压≥18 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或心排血量≤2.2 L/(min·m²)。主要排除标准:(1)严重的心室流出道阻塞者;(2)收缩压≤80 mm Hg或持续心率≥130次/min者;(3)近期

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学、药物分析。电话:027-88141911-88381。E-mail:cartie.kiki@hotmail.com

通信作者:教授,主任药师,博士。研究方向:天然药物化学、临床药学。电话:027-88141911-88898。E-mail:benhongzh@163.com

使用过正性肌力药物[多巴胺 $\leq 2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 及洋地黄药物除外者];(4)有尖端扭转性室速发作史者;(5)血清肌酐 $\geq 5.1 \text{ mg/dl}$ ($450 \mu\text{mol/L}$)者;(6)透析患者。本研究以SURVIVE试验中亚组的研究结果作为临床疗效来源数据;研究对象为符合SURVIVE试验纳入标准的1 327例患者,其中既往有心力衰竭发作病史的为1 171例,同时服用 β 受体阻滞药的为669例。纳入患者的基本情况见表1(表中,ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂,ARB为血管紧张素受体阻滞药)。

表1 纳入患者的基本情况($\bar{x}\pm s$)

参数	使用 β 受体阻滞药		未使用 β 受体阻滞药	
	左西孟旦 ($n=336$)	多巴酚丁胺 ($n=333$)	左西孟旦 ($n=328$)	多巴酚丁胺 ($n=330$)
男性,例(%)	261(78)	239(72)	232(71)	224(68)
年龄,岁	66 \pm 12	64 \pm 12	69 \pm 12	68 \pm 11
白种,例(%)	318(95)	314(94)	309(94)	311(94)
LVEF, %	24 \pm 5	24 \pm 5	24 \pm 6	24 \pm 5
心血管及相关病史,例(%)				
既往心力衰竭	304(90)	298(89)	282(86)	287(87)
房颤/房扑	160(48)	144(43)	164(50)	164(50)
高血压	199(59)	217(65)	206(63)	212(64)
2型糖尿病	103(31)	115(35)	102(31)	108(33)
24 h内使用心血管药物,例(%)				
ACEI或ARB类药物	269(80)	262(79)	194(59)	189(57)
醛固酮受体拮抗药	188(56)	210(63)	148(45)	156(47)

1.2 治疗方法

将符合纳入标准的患者按1:1随机分配接受左西孟旦或多巴酚丁胺治疗。左西孟旦的给药方法:负荷剂量 $12 \mu\text{g}/\text{kg}$,静脉注射(时间 $>10 \text{ min}$),继以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的滴速静脉滴注 50 min ;给药期间关注患者心率及血压变化,如患者可耐受,滴速可在继续的23 h内逐渐增至 $0.2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。多巴酚丁胺的给药方法:静脉滴注,给药时间至少24 h,起始滴速为 $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,可根据患者心率及血压情况逐渐增大至 $40 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。本研究观察期为180 d。给药1、3、5 d后检测患者血清B型钠尿肽水平;记录给药5、14、31、180 d后患者的住院率及死亡率。给药期间如患者需使用其他正性肌力药物以维持血压仍需遵循双盲的原则。

1.3 医疗成本计算

采用SURVIVE试验的结果作为临床疗效的来源数据,其中左西孟旦给予负荷剂量后的平均给药滴速为 $0.2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,平均给药时间为23.4 h;多巴酚丁胺组的平均给药滴速为 $5.9 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,平均给药时间为39.3 h。医疗成本参照2014年我省药品、医疗器械和服务项目价格列表;非医疗成本参照我省2014年国民经济和社会发展统计公报^[9]。由于SURVIVE试验结果显示对急性失代偿性心力衰竭患者短期(5 d)给予左西孟旦可显著提高生存率,因此本研究的成本计算周期为5 d,所涉及的成本主要为直接医疗成本、直接非医疗成本、间接非医疗成本(均以人民币计算)。其中,直接医疗成本包括药品费、检查费、材料费、护理费、床位费,直接非医疗成本包括交通费、营养费,间接非医疗成本包括误工费、陪护费,详见表2。

2 结果

2.1 成本-效果分析

根据SURVIVE试验,对于既往有心力衰竭或服用 β 受体阻滞药的急性失代偿性心力衰竭患者,短期(5 d)给予左西孟

表2 成本构成

Tab 2 Cost structure

项目	单价,元	左西孟旦组		多巴酚丁胺组	
		数量,次	总价,元	数量,次	总价,元
药品费(元/单位剂量)					
左西孟旦注射液 (悦文,齐鲁制药)	2 057.00/12.5 mg	2支	4 114.00	0	0
盐酸多巴酚丁胺注射液 (浙南,瑞新制药)	5.33/20 mg	0	0	46支	245.18
血常规	30.00	2	60.00	2	60.00
心电图	55.00	2	110.00	2	110.00
长城心电图	350.00	1	350.00	1	350.00
血清脑钠肽	200.00	3	600.00	3	600.00
肌钙蛋白	120.00	2	240.00	2	240.00
肝肾功能电解质	421.00	2	842.00	2	842.00
胸部CT平扫	480.00	1	480.00	1	480.00
心脏彩超	260.00	3	780.00	3	780.00
留置针	45.00	2	90.00	2	90.00
其他	20.00	6	120.00	6	120.00
心电监护	10.00/h	24 h	240.00	24 h	240.00
吸氧	4.00/h	10 h	40.00	10 h	40.00
注射泵	1.00/h	24 h	24.00	40 h	40.00
护理费	10.00	5	50.00	5	50.00
床位费	30.00	5	150.00	5	150.00
交通费	20.00	5	100.00	5	100.00
误工费	220.00	5	1 100.00	5	1 100.00
营养费	32.00	5	160.00	5	160.00
陪护费	168.00	5	840.00	5	840.00

旦可显著提高生存率,详见表3。5 d人均总成本左西孟旦组为10 490.00元,多巴酚丁胺组为6 637.18元,其成本-效果分析结果见表4(本文设计1年为365 d)。

表3 左西孟旦与多巴酚丁胺的疗效结果(SURVIVE试验数据)

Tab 3 Therapeutic effect of levosimendan and dobutamine (SURVIVE clinical trail data)

参数	既往心力衰竭		使用 β 受体阻滞药	
	左西孟旦组	多巴酚丁胺组	左西孟旦组	多巴酚丁胺组
总人数/死亡人数	586/20	585/34	336/5	333/17
生存率, %	96.59*	94.19	98.51**	94.89

注:与多巴酚丁胺组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. dobutamine group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表4 成本-效果分析结果

Tab 4 Cost-effectiveness analysis

患者分类	组别	成本(C),元/年	生存率(E),%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
既往心力衰竭	左西孟旦组	765 770.00	96.59	7 927.23	117 189.94
	多巴酚丁胺组	484 514.14	94.19	5 143.46	
使用 β 受体阻滞药	左西孟旦组	765 770.00	98.51	7 774.31	78 126.63
	多巴酚丁胺组	484 514.14	94.89	5 105.52	

2014年我省人均国内生产总值(Gross domestic product, GDP)为47 144.60元^[9]。目前世界贸易组织(World trade organization, WTO)关于成本效果阈值分析的推荐意见为:当 $\Delta C/\Delta E<$ 人均GDP时,可认为增加的成本完全值得,具有成本-效果优势;当人均GDP $<\Delta C/\Delta E<3$ 倍GDP时,认为增加的成本可以接受,具有成本-效果优势;当 $\Delta C/\Delta E>3$ 倍人均GDP时,则认为增加的成本不值得,不具有成本-效果优势。本研究的结果显示,无论是既往有心力衰竭病史还是既往使用 β 受体阻滞药的患者,均为人均GDP $<\Delta C/\Delta E<3$ 倍人均GDP,说明与

多巴酚丁胺相比,左西孟旦用于急性失代偿性心力衰竭短期治疗具有成本-效果优势^[10]。

2.2 敏感度分析

药物经济学研究中所采用的变量较难准确地测出,数据的不确定性可能对分析结果产生影响,因此需通过变化这些不确定因素,来检验成本-效果分析结果的敏感性。随着国内医疗改革及医疗保险制度改革的不深入,医疗消费总体呈现药品费用逐渐降低,检查费、治疗费及护理费逐渐上升的趋势。我国部分改革试点医院已经采用取消药品15%加成的药品销售政策,实现零差价销售。因此,本研究假设药品费用下降15%、其他医疗费用增长5%,重新计算治疗成本,进行敏感度分析,结果见表5。

表5 敏感度分析结果

Tab 5 Sensitivity analysis

患者分类	组别	C,元	E,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
既往心力衰竭	左西孟旦组	743 979.50	96.59	7 702.45	99 508.13
	多巴酚丁胺组	505 160.00	94.19	5 363.20	
使用 β 受体阻滞药	左西孟旦组	743 979.50	98.51	7 552.33	65 972.24
	多巴酚丁胺组	505 160.00	94.89	5 323.64	

从表5可以看出,对于既往有心力衰竭病史或是既往使用 β 受体阻滞药的患者,当药品费用下降15%、其他医疗费用增长5%时,结果仍为 $\text{人均GDP} < \Delta C/\Delta E < 3$ 倍人均GDP,但 $\Delta C/\Delta E$ 与人均GDP的差值显著降低。这表明在现行医疗制度改革政策下,使用左西孟旦治疗急性失代偿性心力衰竭的成本-效果优势将会进一步提高。

3 讨论

SURVIVE试验是首个比较左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的有效性及安全性的随机双盲临床研究。该试验结果显示,对于既往有心力衰竭病史或服用 β 受体阻滞药的患者,短期应用新型正性肌力药物左西孟旦可显著降低失代偿期心力衰竭死亡率,但目前国内尚无该药治疗急性心力衰竭的经济学研究报道。

本研究基于SURVIVE试验数据,通过导入我国人口统计学数据和我省医疗成本数据,分析了左西孟旦用于我省急性失代偿性心力衰竭患者治疗的成本-效果。研究结果显示,与目前常用的正性肌力药物多巴酚丁胺相比,左西孟旦组的 $\Delta C/\Delta E$ 为正值,表明在急性失代偿性心力衰竭治疗中,使用左西孟旦为成本高、效果好的治疗方案; $\text{人均GDP} < \Delta C/\Delta E < 3$ 倍人均GDP,提示根据我省目前的经济情况,左西孟旦的临床应用具有成本-效果优势。敏感度分析结果显示,依据目前国家推行的医疗制度改革措施,在去除药品15%加成、增加诊疗及服务费用的基础上,应用该药品的成本-效果优势进一步提高。

本研究具有较好的外推性。首先,SURVIVE试验设计符合真实急性心力衰竭患者的临床治疗实践,多种原因(心肌缺血、非缺血及高血压)导致心力衰竭的患者均可入组,保证了患者的代表性。其次,本研究中单位成本的核算应用了我国人口学数据及2014年我省的药品、医疗器械、服务价格,使本研究用于我省心力衰竭患者治疗的经济学评估具有较好的外推性。

本研究存在以下局限性:第一,急性心力衰竭患者的实际

治疗费用有可能高于本研究数据,大部分患者可能需同时服用包括利尿药、降压药及抗凝药等在内的多种心血管治疗药物,部分患者可能需要监护室治疗等。第二,本研究效果数据来源于SURVIVE试验结果,考虑到国内外患者对药物治疗的耐受能力、国产与进口药品疗效可能存在的差异,均会对医疗成本构成及成本-效果分析结果产生一定影响。第三,本研究的效果数据来自国际多中心的SURVIVE试验结果,但成本及阈值来自我省数据,存在着资本使用类型和相对单位成本水平的差异,可能使本研究结果产生一定的偏差。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南:2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):673.
- [2] Bayram M, De Luca L, Massie MB, *et al.* Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2005,96(6A):47G.
- [3] 陈晓飞.左西孟旦:心力衰竭治疗新药[J].中国药房,2011,22(10):881.
- [4] 王云飞,刘仁光,姜凤伟.左西孟旦治疗重度失代偿性心力衰竭的临床观察[J].中国药房,2011,22(30):2 856.
- [5] Moreno N, Tavares-Silva M, Lourenço AP, *et al.* Levosimendan: the current situation and new prospects[J]. *Rev Port Cardiol*, 2014,33(12):795.
- [6] Husebye T, Eritsland J, Müller C, *et al.* Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013,15(5):565.
- [7] Packer M, Colucci W, Fisher L, *et al.* Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure[J]. *Jacc Heart Fail*, 2013,1(2):103.
- [8] Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, *et al.* Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009,11(3):304.
- [9] 湖北省统计局,国家统计局湖北调查总队.湖北省2014年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].[2015-03-04].<http://www.stats-hb.gov.cn/wzlm/tjgb/ndtjgb/hbs/110245.htm>.
- [10] Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, *et al.* Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?[J]. *Value Health*, 2004,7(5):518.

(收稿日期:2015-07-01 修回日期:2015-11-02)

(编辑:胡晓霖)