

美托洛尔对比卡维地洛预防冠状动脉旁路移植术后房颤的成本-效果分析[△]

利亭亭^{1,2*}, 刘晓琦¹, 劳海燕¹, 杨敏^{1#}(1.广东省人民医院药学部, 广州 510080; 2.中山大学药学院, 广州 510006)

中图分类号 R956; R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-3937-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.01

摘要 目的:比较美托洛尔与卡维地洛用于预防冠状动脉旁路移植术后房颤的成本-效果,为临床药物选择提供经济学参考。方法:建立决策树模型进行成本-效果分析。疗效数据来源于文献报道,成本数据来源于2013年于广东省人民医院行冠状动脉旁路移植术的169例患者的住院费用、国家发展与改革委员会定价及文献报道。采用单因素和双因素敏感性分析检验结果的稳定性。结果:基本设定下,美托洛尔组成本为84 395.6元,成本-效果比为134 817.2;卡维地洛组成本为83 417.9元,成本-效果比为112 423.0。美托洛尔组成本-效果比更高。敏感度分析表明结果稳定。结论:就现有证据而言,美托洛尔较之卡维地洛预防术后房颤的成本接近而有效率较低,不具有成本-效果优势。

关键词 美托洛尔;卡维地洛;术后房颤;成本-效果分析;决策树

Cost-effectiveness Analysis of Metoprolol versus Carvedilol for the Prevention of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Surgery

LI Ting-ting^{1,2}, LIU Xiao-qi¹, LAO Hai-yan¹, YANG Min¹(1. Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Sun Yet-sen University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the cost-effectiveness of metoprolol versus carvedilol for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting (CABG). METHODS: A decision tree model was constructed. The efficacy data applied in our decision tree were from literature reports, and the cost data was based on the hospitalization cost of 169 patients underwent CABG in Guangdong Provincial People's Hospital in 2013, State Development and Reform Commission pricing and literature report. The one-way and two-way sensitivity analyses were conducted to analyze the stability of test. RESULTS: In base case, the cost and cost-effective ratio of metoprolol were 84 395.6 yuan and 134 817.2 while those of carvedilol were 83 417.9 yuan and 112 423.0, respectively. The cost-effective ratio of metoprolol group was higher than the other group. The sensitivity analysis showed the test result was stable. CONCLUSIONS: Based on the existing evidence, metoprolol is similar to carvedilol in the prevention cost of postoperative atrial fibrillation (POAF) but its effective rate is lower than that of carvedilol, which indicates metoprolol doesn't have cost-effective advantage.

KEYWORDS Metoprolol; Carvedilol; Postoperative fibrillation; Cost-effectiveness analysis; Decision tree

房颤(Atrial fibrillation, AF)是心脏手术后最常见的并发症,其发生率在冠状动脉旁路移植术(Coronary artery bypass graft, CABG)后约为30%,瓣膜手术后约为40%,CABG合并瓣膜手术后达50%^[1]。术后房颤(Postoperative atrial fibrillation, POAF)一方面增加了术后卒中和死亡率,另一方面增加了患者的总住院时间、ICU住院时间和经济负担^[2]。2011年美国房颤管理指南再次更新,并与2010年欧洲心脏病学会房颤

管理指南(下称ESC 2010)一样,均推荐首选β受体阻滞药(Beta-blocker, BB)预防POAF^[1,3]。

美托洛尔为临床上广泛用于CABG围术期心率控制的选择性β₁受体阻滞药,其片剂和注射剂作为抗心律失常药列入了2012年国家基本目录。已有多项研究证实美托洛尔在防治心律失常中的效果^[4-7]。但目前尚缺乏美托洛尔预防或治疗心律失常的经济学方面的研究报道。药物经济学评价是制订临床

△基金项目:“十二五”国家科技支撑计划子课题“临床常用大品种药物的综合评价——美托洛尔的综合评价研究”(No.2013BAI06B04Y023100)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:020-83827812-36066

通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药学。电话:020-83827812-60239。E-mail:mnmyang@yahoo.com.cn

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

用药决策、基本药物、药品定价和医保政策的重要参考依据,本研究建立决策树模型对比美托洛尔与卡维地洛预防 POAF 的成本-效果,为临床预防 POAF 的用药选择提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

18 岁以上、准备接受首次心脏择期手术且无β受体阻滞药禁忌证、无心律失常史的患者。

1.2 方法

1.2.1 对照药物。近年来,卡维地洛对比美托洛尔预防 POAF 疗效的临床试验报道较多。卡维地洛是非选择性α、β受体阻滞药,除扩血管和减慢房室传导作用外,还具有抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡作用。Meta 分析表明,卡维地洛预防 POAF 效果比美托洛尔好^[8]。但未有对比两者成本-效果的经济学研究,本研究采用卡维地洛作为对照药物。

1.2.2 决策树模型。使用 TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software, Inc, 美国) 建立决策树模型如图 1 所示。患者分为服用美托洛尔组与卡维地洛组。为了简化模型、方便运算,对基本设定(Base-case)作出以下假设:按照 ESC 2010 的推荐用法,设患者于术前 7 d 服用β受体阻滞药,美托洛尔 50 mg/d,卡维地洛 12.5 mg/d。手术当天停药,术后住院期间继续服用,出院后按 7 d 剂量带药。患者术后生存或死亡;存活患者保持窦性心律(Sinus rhythm, SR)或发生 POAF;发生 POAF 者给予胺碘酮 150 mg 静脉推注后以 30 mg/h 静脉滴注 3 d。药物复律失败者予电复律。无论最终复律是否成功,后续住院期间及出院带药 7 d 予口服胺碘酮 200 mg/d。POAF 发生高峰期在心脏手术后第 1~4 天,基本设定为第 3 天。

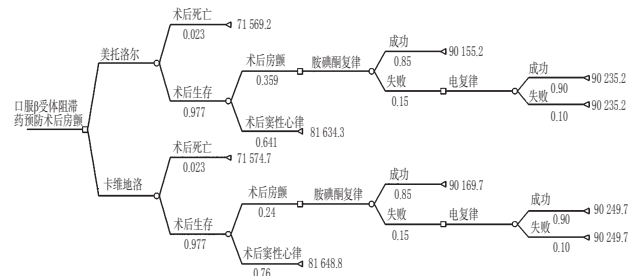


图 1 美托洛尔与卡维地洛预防 POAF 的决策树模型

Fig 1 Decision tree model of metoprolol vs. carvedilol for POAF

1.2.3 转化率。疗效数据来源于 2013 年 Ozaydin M 等^[9]发表的随机、双盲、对照临床试验。该临床试验纳入 18 岁以上、首次进行择期心脏手术、无房颤史的患者,其中美托洛尔组 103 例,卡维地洛组 104 例,分别使用琥珀酸美托洛尔 50 mg、qd 和卡维地洛 6.25 mg、bid 作为起始剂量,随后调整剂量至最大耐受剂量。术后死亡率设为 2.3%,来源于 Zheng Z 等^[10]对中国 43 家医院 CABG 患者危险因素和住院死亡率的研究报道。胺碘酮注射剂的 24 h 复律率在 80.0%~90.0% 之间^[1],基本设定为 85.0%。电复律的成功率设为 90.0%^[1]。转化率数据与来源见表 1。

1.2.4 成本。本研究仅考虑患者住院期间的直接医疗成本。因成本数据难以获得,本研究以收费替代成本,包括普通病房床位费、ICU 床位费、诊金、治疗费、护理费、检查费、手术费、麻醉费、检验费、药费及其他费用。药费=药物单价×每日用量×疗程,仅计算美托洛尔/卡维地洛和胺碘酮的费用;普通病房床

表 1 转化率数据与来源

Tab 1 Percent conversion data and source

项目	数据,%	来源
有效率		
美托洛尔	64.1	文献 ^[9]
卡维地洛	76.0	
死亡率	2.3	文献 ^[10]
胺碘酮复律成功率	85.0	指南 ^[1]
电复律成功率	90.0	指南 ^[1]

位费=(住院天数-ICU 住院天数)×普通病房日收费;ICU 床位费=ICU 住院天数×ICU 日收费。药物单价来自国家发展与改革委员会定价:规格 12.5 mg×14 片的卡维地洛为 17.9 元/盒,规格 50 mg×10 片的美托洛尔为 8.3 元/盒;普通病房及 ICU 日收费来自广东省医疗服务价格。

其余费用来自医院数据库。从广东省人民医院住院信息系统中抽取 2013 年于本院行 CABG 的患者信息,包括住院号、年龄、性别、手术名称、入院日期、手术日期、出院日期、主要诊断、次要诊断及各项费用。利用住院号在住院管理系统中检索并记录患者 POAF 的发生情况、ICU 住院天数和 POAF 患者胺碘酮使用剂量及时间。排除标准:术前发生心律不正常、有房颤史、术后感染。最终纳入 169 例患者,按术后情况将患者分为 POAF 组(26 例)与 SR 组(143 例),对比两组的性别、年龄、各并发症发生率、住院天数、术后住院天数、ICU 住院天数。因术前和术中费用不受 POAF 影响,本研究对诊金、手术费和麻醉费采用两组总平均值计算。因术后死亡费用难以获得,本研究中设术后死亡费用=诊金+手术费+麻醉费+(日均药费+日均护理费+日均治疗费+日均检查费+日均检验费+日均其他费用)×术前住院天数。

1.2.5 敏感性分析。影响结果的因素主要为 POAF 成本及美托洛尔/卡维地洛的有效率。本研究成本数据来源于广东省人民医院 169 例患者,令 POAF 的治疗费、护理费、检查费、检验费下降 20% 进行单因素敏感性分析。效果指标来源于中等规模的临床试验的疗效数据,对美托洛尔和卡维地洛预防 POAF 的有效率进行双因素敏感性分析。根据已有的文献报道^[8]的极值将美托洛尔有效率设为 63.6%~76.7%、卡维地洛的有效率设为 73.3%~85.0%。

2 结果

2.1 成本

抽取的住院患者信息中年龄为正态分布,采用独立 t 检验,两组间差异有统计学意义。其余定量资料均为单峰偏态分布,进行对数转换使其接近正态分布,并通过一般线性回归进行协方差分析得到经过年龄校正的 P 值。分类资料通过二分类 Logistic 回归得到年龄校正的 P 值。年龄报告平均值±标准差;其余定量资料报告几何均值,受年龄影响者报告经年龄校正的几何均值;二分类资料报告概率。患者基线水平和住院天数见表 2,除年龄外的其余基线数据差异均无统计学意义。本决策树模型采用的成本假设见表 3。

2.2 成本-效果

以每成功预防一次 POAF 的成本作为成本-效果比,即成本-效果比=成本/有效率。基本设定下两者成本-效果列于表 4,因美托洛尔组成本较高而有效率较低,无需报告增量成本-效果比。

2.3 敏感性分析结果

表2 POAF组和SR组患者基线和住院天数

Tab 2 Basic characteristics and length of stay of POAF group and sinus rhythm groups

项目	POAF组	SR组	P
年龄,岁	63.3±9.33	59.2±8.65	0.029
性别(男:女)	22:4	112:31	0.354
心功能II~IV级,%	50.0	58.7	0.259
高血压,%	42.3	48.2	0.303
糖尿病,%	15.4	26.6	0.258
胸腔积液或伤口愈合不良,%	11.6	8.4	0.204
无合并症,%	15.4	10.5	0.09
住院总天数,d	22.2	22.7	0.682
ICU住院天数,d	2.7	5.2	<0.01
术后住院天数,d	13.2	11.4	0.221

表3 决策树模型中各项成本假设(费用单位:元)

Tab 3 Cost supposition of decision tree model(cost unit: yuan)

项目	POAF组	SR组	来源
住院天数,d		23	广东省人民医院数据
术后住院天数,d		12	广东省人民医院数据
ICU住院天数,d	5	3	广东省人民医院数据
美托洛尔		23.2	发改委定价,广东省人民医
卡维地洛		37.7	院数据(药品成本=单价×
胺碘酮	69.0		每日用量×疗程)
诊金	67.5	67.5	广东省人民医院数据
普通病房床位费	576	672	广东省医疗服务价格,广东
ICU床位费	350	210	省人民医院数据
手术费		52 468.7	广东省人民医院数据
麻醉费		9 944.9	广东省人民医院数据
治疗费	10 303.9	6 309.6	广东省人民医院数据
护理费	2 004.5	1 253.1	广东省人民医院数据
检查费	6 760.8	4 875.3	广东省人民医院数据
检验费	7 447.3	5 623.4	广东省人民医院数据
其他	139.4	186.6	广东省人民医院数据

表4 美托洛尔与卡维地洛预防POAF的成本-效果

Tab 4 Cost-effectiveness of metoprolol vs. carvedilol for POAF

组别	成本,元	总有效率,%	成本-效果比
美托洛尔组	84 395.6	62.6	134 817.2
卡维地洛组	83 417.9	74.2	112 423.0

令POAF的治疗费、护理费、检查费、检验费下调20%后,美托洛尔的成本为82 535.5元,成本-效果比为131 845.8;卡维地洛的成本为82 174.4元,成本-效果比为110 747.2。结果保持不变。对美托洛尔和卡维地洛预防POAF有效率进行双因素敏感性分析的结果如图2所示,大部分情况下美托洛尔预防POAF的成本-效果比更高,即不具成本-效果优势。

当卡维地洛和美托洛尔的有效率在图2中浅灰色范围内时,卡维地洛更具成本-效果优势,在深灰色范围内时美托洛尔更具成本-效果优势。

3 讨论

目前多个卡维地洛对比美托洛尔用于预防POAF的临床试验均显示卡维地洛的效果更佳^[8],但鲜有两者经济学上的对比研究。本研究综合文献报道和本院患者住院成本数据建立决策树模型,发现与卡维地洛相比,美托洛尔预防POAF的成本接近而有效率较低,不具有成本-效果优势。本研究表明,

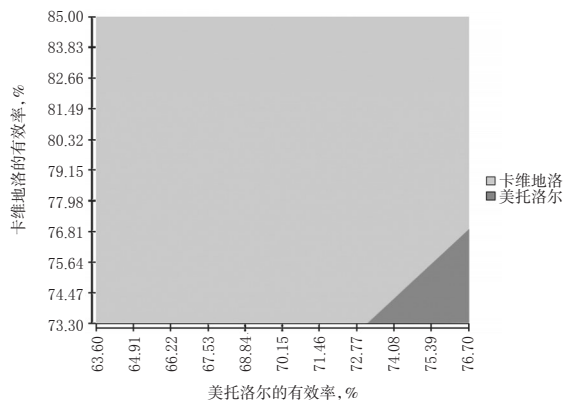


图2 美托洛尔与卡维地洛有效率的双因素敏感性分析结果
Fig 2 Two-way sensitivity analysis for effective rate of metoprol and carvedilol

POAF组的ICU住院天数及住院总费用均高于SR组,与已有的研究^[11-13]结果一致,但总住院天数差异并无统计学意义,可能与病例数不足有关。

决策树模型是广泛应用于药物经济学的数学模型之一,具有逻辑清晰、利于理解和实现的特点,适用于模拟急性或短期病程的疾病模型。POAF经去除诱因、药物或电复律后短期复律率高,本研究设定的研究时长为住院期间,故适合采用此模型。

本研究尚存在一些不足之处:(1)成本来源。因缺乏针对中国人心脏手术后房颤成本的研究,本研究大部分成本数据来自于2013年广东省人民医院患者收费信息。CABG和瓣膜置换术一般在有相应条件的三级甲等医院实施,2013年广东省内35.2%的冠脉搭桥和33.3%的瓣膜外科手术在广东省人民医院完成,因此认为成本数据来源有较强的代表性。但广东省属于全国消费水平较高的省份,故本研究对POAF的治疗费、护理费、检查费、检验费下调20%进行单因素敏感性分析,结果仍保持稳定。(2)疗效来源。与已有的多个研究^[14-16]一样,本研究的效果指标来自国外的临床研究,并未包含中国人群。根据2011年的《中国药物经济学评价指南》的推荐^[17],临床产出数据可以来自国外的相关研究结果,但必须考虑各治疗方案是否可能在本国人群和数据来源的人群之间产生临床产出方面的差异。与国外指南一致,国内《β肾上腺素能受体阻滞药在心血管疾病应用专家共识》推荐β受体阻滞药用于POAF的预防^[18],且未有报道β受体阻滞药预防POAF在亚裔人群和白种人的效果差别。因缺乏大规模临床试验结果,美托洛尔/卡维地洛预防POAF效果具有一定的不确定性,双因素敏感性分析结果表明在已有文献报道的有效率范围内,大多数情况下结果不变。本研究建立的决策树模型具有一定的灵活性,可使用新的数据更新本决策树模型。因此如果要确证本研究结果,还需要卡维地洛对比美托洛尔预防POAF的大型临床试验研究结果。

4 结语

就现有证据而言,美托洛尔较之卡维地洛预防POAF的成本接近而有效率较低,不具有成本-效果优势。

参考文献

[1] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the

- management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC)[J]. *Europace*, 2010, 12(10): 1 360.
- [2] Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, *et al.* Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery[DB/OL]. (2013-01-21) [2013-11-24]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003611.pub3/full>.
- [3] Wann LS, Curtis AB, January CT, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(1): 157.
- [4] Seidl K, Hauer B, Schwick NG, *et al.* Comparison of metoprolol and sotalol in preventing ventricular tachyarrhythmias after the implantation of a cardioverter/defibrillator[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(6): 744.
- [5] Lúcio Ede A, Flores A, Blacher C, *et al.* Effectiveness of metoprolol in preventing atrial fibrillation and flutter in the postoperative period of coronary artery bypass graft surgery[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2004, 82(1): 42.
- [6] Halonen J, Loponen P, Järvinen O, *et al.* Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(11): 703.
- [7] Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, *et al.* Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy[J]. *Europace*, 2013, 15(1): 116.
- [8] DiNicolantonio JJ, Beavers CJ, Menezes AR, *et al.* Meta-analysis comparing carvedilol versus metoprolol for the prevention of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(3): 565.
- [9] Ozaydin M, Icli A, Yucel H, *et al.* Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(8): 597.
- [10] Zheng Z, Zhang L, Hu S, *et al.* Risk factors and in-hospital mortality in Chinese patients undergoing coronary artery bypass grafting: analysis of a large multi-institutional Chinese database[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(2): 355.
- [11] Mathew JP, Parks R, Savino JS, *et al.* Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization [J]. *JAMA*, 1996, 276(4): 300.
- [12] Rostagno C, La Meir M, Gelsomino S, *et al.* Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(6): 952.
- [13] Cheng N, Gao C. Prophylactic effects of metoprolol on the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery are dose dependent[J]. *Heart Surg Forum*, 2014, 17(1): 54.
- [14] Liubao P, Xiaomin W, Chongqing T, *et al.* Cost-effectiveness analysis of adjuvant therapy for operable breast cancer from a Chinese perspective: doxorubicin plus cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide[J]. *Pharmacoeconomics*, 2009, 27(10): 873.
- [15] 罗霞, 彭六保, 万小敏, 等. 乳腺癌辅助化学治疗方案 TAC 与 FAC 的成本-效果分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 232.
- [16] 朱琳, 刘国恩, 李冬美, 等. 儿童七价肺炎球菌结合疫苗的成本-效果分析[J]. *中国卫生经济*, 2013, 32(4): 71.
- [17] 《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(3): 6.
- [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. β 肾上腺素能受体阻滞药在心血管病应用专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(3): 195.

(收稿日期: 2014-05-06 修回日期: 2014-09-23)

《中国药房》杂志自 2015 年 1 月起改为旬刊出版

为了实施期刊精品战略, 提高期刊的整体质量, 打造期刊的核心竞争力, 降低期刊的运营成本, 促进期刊的健康、可持续发展, 使期刊在激烈的竞争中立于不败之地, 经《中国药房》杂志第一主办单位中国医院协会同意, 并经重庆市文化委员会批准, 决定自 2015 年 1 月起, 将《中国药房》杂志由周刊改为

旬刊出版, 即上旬刊为“药房与药事”、中旬刊为“药房与临床”、下旬刊为“药房与基本药物”, 每期页码由 96 页增至 144 页, 每期定价为 15 元、全年价 540 元。邮发代号: 78-33。

本刊社