

急性缺血性脑卒中的成本-效果分析——基于中国人群的Markov矩阵分析

王 曼*, 杜 珺, 张 方[#](沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳市 110016)

中图分类号 R956;R972

文献标识码 C

文章编号 1001-0408(2010)34-3174-04

摘要 目的:评估丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性脑卒中的长期经济学效果,为急性缺血性脑卒中临床用药和治疗决策提供依据。方法:采用多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照试验方法,将220例急性缺血性脑卒中患者随机分为3组,即A1组(丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊)、A2组(丁苯酞氯化钠注射液+阿司匹林片)、B组(奥扎格雷钠注射液+阿司匹林片)。根据MRS(即改良的Rankin值)确定的病程的6个健康状态的结果值建立Markov状态转移模型,通过转归模拟寻找疾病达到稳定状态的时间周期,并预测长期成本以及成本-效果比,并在此基础上进行一维敏感度分析。结果:A1组在5个周期(即入组后11个月)最先达到稳定状态,A2组、B组均落后1个周期(即入组后13个月)。A1、A2组达到稳定状态所需成本分别为79 396.90、78 017.35元,A1组比A2组多1 379.54元,B组花费最多为85 806.71元。达到稳定状态时,A1、A2、B组的健康状态的成本-效果比分别为8.63、8.21、9.64,可见A1、A2组药物的效果比B组好,并且A2组稍优于A1组。但是考虑达到稳定状态的时间,则A1组比较有经济效果优势,敏感度分析结果也显示A1组经济效果优势稳定。结论:基于Markov模型分析,对于中国急性缺血性脑卒中患者,A1组治疗方案(即丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊)是较为经济的选择。

关键词 急性缺血性脑卒中;Markov模型;成本-效果分析;中国

Cost-Effectiveness Analysis of Acute Ischemic Stroke: Markov Matrix Analysis Based on Chinese Population

WANG Man, DU Jun, ZHANG Fang (School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the long-term economic effects of Butylphthalide sodium chloride injection for acute ischemic stroke, and to provide clinical basis for the therapy of acute ischemic stroke. METHODS: A multi-center, randomized, double-blind control study was conducted. 220 patients with acute ischemic stroke were admitted into three groups, i.e. A1 group, A2 group and B group. A1 group were treated with Butylphthalide sodium chloride injection and butylphthalide sodium chloride capsule, A2 group with Butylphthalide sodium chloride injection and aspirin tablet and B group with Ozagrel injection and aspirin tablet. Markov state transition model was established according to six different health states confirmed by MRS (modified Rankin score). Based on transferred Markov matrix, the period for disease steady-state was obtained and long-term costs and cost-effectiveness ratio were predicted. One-dimensional sensitivity analysis was performed. RESULTS: A1 group was the first to reach the steady state in five periods (11 months after admission), A2 group and B group were a period behind (13 months after admission). The cost of A1 group reaching steady state was 79 396.90 yuan, which was more than A2 group by 1 379.54 yuan. The cost of B group was 85 806.71 yuan. At a steady state, the cost-effectiveness ratio of health state in A1 group was 8.63, A2 group of 8.21 and B group of 9.64. Efficacies of A1 group and A2 group were better than that of B group, and A2 group was slightly better than A1 group. In respect of the time to reach a steady state, the A1 group had advantages of economic effect. In sensitivity analysis, A1 group had stable advantages of economic effect. CONCLUSION: Based on Markov matrix analysis, therapeutic regimen of A1 group is the best choice for the therapy of acute ischemic stroke in China.

KEY WORDS Acute ischemic stroke; Markov matrix; Cost-effectiveness; China

[4] 陈易新. 如何通过上市后药品安全性监测实现药品风险管理[J]. 中国药师, 2007, 10(4): 375.

[5] 国家食品药品监督管理局. 关于2006年全国药品不良反应病例报告情况的通报(国食药监安[2007]47号)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0288/10640.html>. 2007-01-23. 2010-03-06.

[6] 段金利. 基于AHP法和灰色理论的药品与不良反应之间关联性评价模型[J]. 海峡药学, 2009, 21(9): 173.

[7] 林洁娜. 我院开展药品不良反应监测工作的探讨[J]. 中国当代医药, 2009, 16(15): 158.

[8] 陈志东. 我院开展药品不良反应监测的措施与体会[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(21): 1 872.

[9] 王小乐, 杨秀斐. 我院药品不良反应监测工作模式的探讨[J]. 海峡药学, 2008, 20(8): 189.

[10] 陈崇泽. 医院药品风险管理初探[J]. 中国药物警戒, 2008, 5(2): 101.

[11] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局要求立即依法查处“瓜瓜胶植物复合胶囊”(三消稳糖)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/40455.html>. 2009-08-07. 2010-03-06.

(收稿日期: 2009-12-17 修回日期: 2010-03-19)

* 硕士研究生. 研究方向: 药物经济学与卫生经济学. E-mail: wangman8538@163.com

[#] 通讯作者: 副教授, 博士. 研究方向: 卫生经济与药物经济研究. 电话: 024-23986979. E-mail: xzhangf@126.com

Markov模型在卫生领域的应用始于20世纪80年代,用于模拟慢性疾病的发展过程,20世纪90年代后逐渐应用到决策分析和药物经济学评价中^[1],用于评估超出试验时间的长期成本和收益。Markov模型的基本原理是通过将疾病发展过程划分为若干状态,通过探讨各状态间的互相转换来分析疾病进程并进行经济学评价。Markov模型假设条件:(1)在每个Markov循环中,1个患者只能处于1种Markov状态;(2)Markov过程对已经进行的循环过程没有记忆,即患者从一个状态(如状态A)转换到下一个状态(状态B)是根据概率随机发生的,与患者进入该状态(A)前所处状态无关。Markov过程中重要的基本因素:状态转换概率是研究系统的“状态”及状态的“转移”,从一个状态转换到另一个状态的可能性;健康状态是假设患者在疾病发展或治疗过程中,存在 n 种健康状态,并且任何一个进入Markov模型的患者在任何一个时点都处于其中的某一种状态;转换概率是患者从一个健康状态换到下一个健康状态的可能性,转换概率可能是不变的,也可能是随着时间而变化的^[2]。

脑卒中在中国是最常见的慢性病之一,不仅发病率高、健康状态率高、死亡率高,而且每年所带来的经济负担巨大。本文通过Rankin量表测量的MRS(Modified Rankin Scale,改良的Rankin值)对疾病进行Markov转归模拟,以寻找疾病达到稳定状态的时间周期、长期成本及成本-效果比,为急性缺血性脑卒中临床用药和治疗决策提供依据。

1 研究资料与方法

1.1 研究资料

1.1.1 研究对象。2007~2008年全国21家大型医院就诊的急性缺血性脑卒中患者220例,随机分为3组,其中A1组75例,A2组69例,B组76例。入选要求:①首次发病(或有脑卒中病史,且神经功能有缺损(MRS在0~3之间));②发病时间在48h以内的颈动脉系统脑梗死;③CT检查排除颅内出血;④患者年龄在35~75岁之间;⑤有明确神经系统定位体征,美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)为5~23分;⑥在研究开始前,患者本人或其法定代理人已签署了《知情同意书》;⑦除患者同意进行临床试验之外,经患者本人或其法定代理人同意进行经济性研究,而且根据临床试验设计了严格的排除标准和退出标准。

1.1.2 试验分组与用药。采用多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照试验方法,其试验分组和用药方案如表1所示。

表1 3组方案用药情况

Tab 1 Utilization of drugs in three groups

组别	第一阶段(0~14 d)	第二阶段(15~90 d)
治疗组(A组)	丁苯酞氯化钠注射液+空白奥扎格雷钠注射液	A1:空白阿司匹林片+丁苯酞软胶囊 A2:空白丁苯酞软胶囊+阿司匹林片
对照组(B组)	奥扎格雷钠注射液+空白丁苯酞注射液	阿司匹林片+空白丁苯酞软胶囊

1.2 分析方法

采用Markov模型模拟疾病的不同转归的变化,并进行成本-效果分析。

2 Markov模型的建立与预测

2.1 Markov状态转化模型建立

根据研究目的和疾病的自然病程设立Markov状态,确定各状态间可能存在的相互转换。根据疾病的自然转归,将整

个病程划分为不同的健康状态即Markov状态,并假设各健康状态的转换概率不变。

本研究Markov模型中的健康状态采用MRS评分来测量脑卒中后患者的神经功能恢复状况,其中,0级,完全没有症状;1级,尽管有症状,但未见明显残疾;2级,轻度残疾;3级,中度残疾;4级,重度残疾;5级,严重残疾;6级,死亡^[3]。MRS得分越大,残疾程度越高,以 $MRS \leq 2$ 为较好的健康状态^[4]。6级,死亡状态常用于临床试验^[5],本研究中患者无该状态出现,无死亡病例,因此无此状态概率。本临床试验以MRS结果为指标,获得3组各状态转移概率(入组第30天为初始状态时),Markov状态转换模型如图1所示。

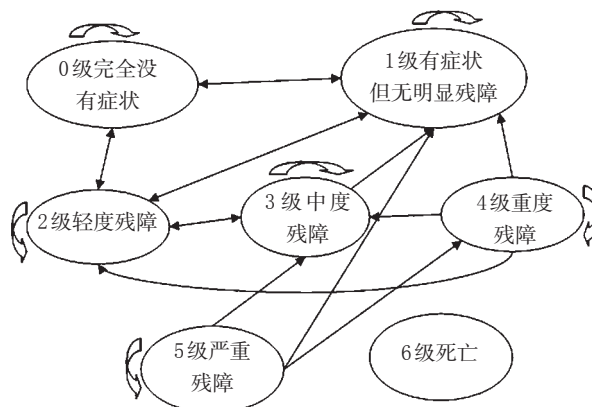


图1 MRS指标的Markov状态转换模型图

Fig 1 Markov state transition model diagram of MRS index

2.2 确定循环周期和各组各状态间的转移概率

根据试验获得的第30、90天的MRS结果值,以60d为1个循环周期,并根据Markov模型矩阵法确定各组各状态间的转移概率。

2.2.1 以A1组为例确定各状态间的转移概率。A1组第30、90天的MRS统计结果如表2所示。

表2 A1组第30、90天的MRS统计频率情况

Tab 2 MRS statistical frequency of A1 group at the 30th day and 90th day

时间	健康状态						总计
	0	1	2	3	4	5	
第30天MRS							
例数	7	11	27	11	14	3	73
百分比/%	9.6	15.1	37.0	15.1	19.2	4.1	100.0
第90天MRS							
例数	7	34	13	13	4	2	73
百分比/%	9.6	46.6	17.8	17.8	5.5	2.7	100.0

第30天的健康状态为初始状态, $S_0=0.096, 0.151, 0.370, 0.151, 0.192, 0.041$,表2中第90天的健康状态频率分布应根据Markov一步转移概率求得,即 $S_1=S_0, P_{A1}=0.096, 0.466, 0.178, 0.178, 0.055, 0.027$,所以A1组的转移概率矩阵为:

$$P_{A1} = \begin{pmatrix} 0.571 & 0.286 & 0.143 & 0 & 0 & 0 \\ 0.182 & 0.818 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.037 & 0.704 & 0.222 & 0.037 & 0 & 0 \\ 0 & 0.273 & 0.364 & 0.364 & 0 & 0 \\ 0 & 0.071 & 0.143 & 0.500 & 0.286 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.333 & 0 & 0.667 \end{pmatrix}$$

同理可求出A2组和B组的转移概率矩阵为:

$$P_{A2} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.39 & 0.61 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.62 & 0.38 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.71 & 0.29 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.25 & 0.42 & 0.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.33 & 0.67 \end{pmatrix}$$

$$P_B = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.30 & 0.65 & 0.05 & 0 & 0 & 0 \\ 0.07 & 0.40 & 0.53 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.61 & 0.39 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.10 & 0.60 & 0.30 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

2.2.2 各组患者健康状态转移的稳定周期。根据转移概率矩阵,求得A1组患者健康状态概率呈稳定状态经过的周期数如表3所示。

表3 A1组健康状态概率稳定周期情况

周期	健康状态					
	0	1	2	3	4	5
4周期	0.23	0.66	0.08	0.01	0.00	0.01
5周期	0.26	0.66	0.07	0.00	0.00	0.01

经过5个周期(大约是10个月时间),患者的健康状态转换概率矩阵基本保持不变,健康状态概率呈稳定状态,即稳定的健康状态为0.26、0.66、0.07、0.00、0.00、0.01。由此可见大约有26%的患者可以痊愈,66%的患者处于1级健康状态,7%的患者处于2级健康状态,3级(含3级)以后的患者人数基本为零。当然此种状态是一种理想的状态,即保持所有条件不变的情况下,经过5个周期后出现的理想稳定状态。

同理可以获得A2、B组的稳定周期,综合3组达到稳定状态的周期情况如表4所示。

表4 3组健康状态概率稳定周期情况

Tab 4 The health state probability periodic case of three groups

组别	周期	健康状态					
		0	1	2	3	4	5
A1组	5周期	0.26	0.66	0.07	0.00	0.00	0.01
A2组	6周期	0.78	0.17	0.03	0.00	0.00	0.01
B组	6周期	0.69	0.20	0.08	0.00	0.00	0.03

由表4可知,经过5个周期A1组首先到达稳定状态,但其效果不如A2、B组达到稳定状态的情况,还有66%的患者1级健康状态,7%的患者2级健康状态,且1%的患者5级健康状态。而经过6个周期A2组、B组同时进入稳定状态,但A2组比B组的效果好,其患者78%痊愈,而B组只有69%痊愈,且还有3%患者是5级健康状态。

2.3 确定各组周期成本

由Markov模型获得模型的初始状态为第30天,1个周期(60d)可知,本模型的周期成本应是第30~60天的直接非医疗成本、间接成本和试验方案第二阶段用药成本之和。

本研究通过入院90d的问卷调查获得患者的直接非医疗成本和间接成本。其中,直接非医疗成本包括陪护费用、交通费、患者营养补充费以及轮椅等辅助机械费用和心理辅导

咨询费用,对患者选择的费用组数据用加权法算出平均数。间接成本利用人力资本法计算患者及家人的误工损失,计算公式:损失的收入=(每月应收入-现月收入)×误工天数/30,通过对患者选择的区间值换算成组间均值。由调查问卷得到患者第15~90天成本均值汇总如表5所示。

表5 第15~90天患者成本均值汇总(单位:元)

Tab 5 Average cost summary of patients at the 15th~90th day(unit: yuan)

组别	直接非治疗成本	间接成本	用药成本	总计
A1组	12 973.68	3 492.20	3 648.00	20 113.88
A2组	12 873.80	3 550.93	45.60	16 470.33
B组	14 310.95	3 758.20	45.60	18 114.75

各组达到稳定状态时的周期转移成本可根据表5的成本数据间接计算,从而得出1个周期(60d)的转移成本A1、A2、B组分别为15 879.38、13 002.89、14 301.12元。

2.4 估计疾病发展过程及其相应的费用和成本-效果比

2.4.1 3组达到稳定状态时的成本如表6所示。

表6 3组达到稳定状态时的成本

Tab 6 Cost for reaching steady state of three groups

组别	每期转移成本/元	经过周期数	最终所需成本/元
A1组	15 879.38	5	79 396.90
A2组	13 002.89	6	78 017.35
B组	14 301.12	6	85 806.71

由表6数据可知,A1组最先达到稳定状态,A2、B组均落后1个周期,而且A1组达到稳定状态时所需成本为79 396.90元,比A2组多1 379.54元,B组花费最多为85 806.71元。结果显示A2组具有相对成本优势。

2.4.2 各组达到稳定状态的成本-效果比。由于0、1级健康状态对于患者来说均属于健康状况,各组达到健康状况的概率是有差异的,而产生这种差异的成本也是不同的。因此,运用成本-效果比指标比较各组单位成本产生的健康状况,比较结果如表7所示。

表7 稳定状态时成本-效果比

Tab 7 Cost-effective ratio of three groups at the steady state

组别	健康状况概率	最终所需成本/万元	成本-效果比
A1组	0.92	7.94	8.63
A2组	0.95	7.80	8.21
B组	0.89	8.58	9.64

由表7可见,达到稳定状态时,A1组的健康状况的成本-效果比为8.63,A2组为8.21,B组为9.64,也就是说达到完全健康状况A1组需要花费8.63万元,A2组需花费8.21万元,B组需花费9.64万元。因此,达到稳定状况时,A1、A2组药物的经济效果比B组好,A2组稍好于A1组。但是A1组最先达到稳定状况,比A2组提前1个周期(60d)使患者达到痊愈,所以A1组治疗方案即丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊是较为经济的选择。

2.5 敏感度分析

药物经济学分析必须考虑结果的真实性和有效性。而在研究过程中,由于经济分析数据存在着不确定性,使得研究结果与真实情况间往往存在一定的偏差,故需要进行敏感度分析。本文将成本费用下调10%,进行一维敏感度分析,结果见表8。

我院2005~2009年抗结核药及氟喹诺酮类抗结核治疗药应用分析

孙怀臣*,李玉英,王 超(青岛市胸科医院,青岛市 266043)

中图分类号 R969.3;R287;R978.3 文献标识码 C 文章编号 1001-0408(2010)34-3177-04

摘要 目的:了解我院抗结核药及氟喹诺酮类抗结核治疗药的应用情况及趋势。方法:采用销售金额和用药频度(DDDs)排序法,对我院2005~2009年抗结核药及氟喹诺酮类抗结核治疗药的应用情况进行统计、分析。结果:抗结核药的DDDs远高于氟喹诺酮类抗结核治疗药,且以一线抗结核药为主,符合我院的用药特点。但氟喹诺酮类抗结核治疗药销售金额所占比例偏大。结论:我院抗结核药应用基本合理,但对于氟喹诺酮类抗结核治疗药在结核病治疗中的应用需进行有效干预。
关键词 抗结核药;氟喹诺酮类抗结核治疗药;利用;分析

Analysis on the Use of Antituberculotics and Fluoroquinolones for Tuberculosis in Our Hospital from 2005 to 2009
SUN Huai-chen, LI Yu-ying, WANG Chao (Qingdao Municipal Chest Hospital, Qingdao 266043, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the current situation and developing trend of the use of antituberculotics and fluoroquinolones (FQNS) for tuberculosis in our hospital. METHODS: The use of antituberculotics and FQNS in our hospital from 2005 to 2009 was analyzed statistically in respect of consumption sum and DDDs. RESULTS: The DDDs of antituberculotics was obviously higher than that of FQNS which was in line with the feature of drug use. The majority of antituberculotics were first-line drugs, but the consumption sum of FQNS took up large proportion of total consumption sum of antituberculotics. CONCLUSION: The use of antituberculotics in our hospital is reasonable, but the valid intervention should be taken in the use of FQNS for tuberculosis.
KEY WORDS Antituberculotics; Fluoroquinolones; Use; Analysis

表8 敏感度分析
Tab 8 Sensitivity analysis

组别	健康状况概率	最终所需成本 /万元	成本-效果比
A1组	0.92	7.15	7.77
A2组	0.95	7.02	7.39
B组	0.89	7.72	8.68

由表8可见,药品价格下调和诊疗等服务性成本下降,并不影响本文的统计结果。

3 讨论与结论

本研究利用试验获得的第30、90天的MRS结果值和矩阵法的分析方法确定各周期各状态间的转移概率。据临床试验确定第30天为模型上的起始状态和60 d为1个循环周期,并预测模型达到稳定状态所经历的周期数,结果A1组较A2、B组提前1个周期进入稳定状态,为5个周期。进而对预测后的成本、效果进行成本-效果比分析,以达到稳定状态后健康状况的概率(A1组为0.92、A2组为0.95、B组为0.89)为效果,结果发现达到稳定状态时,A1组的健康状况的成本-效果比为8.63, A2组为8.21, B组为9.64,即达到稳定状态时,A1、A2组药物的经济效果比B组好,A2组稍好于A1组。但是考虑达到稳定状态的时间,则A1组比较有经济效果优势,并且通过降低治疗成本的一维敏感度分析发现结果稳定性较好。

4 局限与不足

*副主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。电话:0532-84826511。E-mail:sunhuaichen@126.com

急性脑卒中是一种急性发作疾病,因此用短期临床试验的转换概率进行模型模拟能代表疾病发展的一般过程。模型的构建尽管有着简单、清晰、可靠、合理、有效的特点,但是无论怎样接近,模型都不能完全代表真实情况,只能概括和提炼决策问题的主要特征和关键要素,便于用数学和统计学的方法对决策问题进行定量研究。

参考文献

[1] 曹 燕.决策分析模型在药物经济学中的应用[J].中国药房,2007,18(8):562.
[2] 陈 洁.药 物 经 济 学[M].北京:人民卫生出版社,2006:160~175.
[3] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis[J]. Stroke, 2007,38(3):1 091.
[4] Sulter G, Steen C, DeKeyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials[J]. Stroke, 1999,30(8):1 538.
[5] Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PC, et al. Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials[J]. Stroke, 2005,36(9):1 984.

(收稿日期:2010-06-08 修回日期:2010-07-06)