

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)05-0111-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.05.024



集中采购药品用于缺血性卒中二级预防1年横断面研究

展宏刚¹, 吴传亮², 庄勤武², 仲晓荣³, 刘 钊^{3△}

(1. 山东省泰山医院, 山东 泰安 271000; 2. 山东省泰安八十八医院, 山东 泰安 271000; 3. 山东省第二康复医院, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 比较集中采购(简称集采)药品与非集采药品对缺血性卒中二级预防的效果。方法 选取2020年7月至2022年10月在山东省第二康复医院、山东省泰山医院、山东省泰安八十八医院接受治疗的初发缺血性卒中且出院后用药实施二级预防并定期复诊的患者为研究对象。根据是否使用集采药品,初发缺血性卒中患者被分为集采组(用集采药品实施二级预防)和非集采组(用非集采药品实施二级预防),按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)相近的原则配对,两组各397例,以实施二级预防1年为时间节点,比较两组患者的用药疗效、药品不良反应(ADR)、用药成本、成本-效果比、卒中复发率;取1年内缺血性卒中复发的全部125例为观察组,配对未复发的125例为对照组,用病例对照研究确定卒中复发的危险因素。结果 两组患者的二级预防疗效和卒中复发率均无显著差异($P > 0.05$),但集采组发生体位性低血压的比率较高(22.42%比16.62%, $P = 0.039$),全年用药成本低于非集采组($P = 0.042$),前6个月成本-效果比优于非集采组($P = 0.046$)。Logistic多因素分析结果表明,缺血性卒中1年内复发与年龄增加[$OR = 3.06$, 95% $CI(1.78, 8.01)$, $P = 0.030$],脑血管病-05-缺血性脑卒中病因分型(TOAST分型)中的大动脉硬化[$OR = 3.95$, 95% $CI(1.49, 7.02)$, $P = 0.023$]相关;但与体位性低血压($P = 0.114$),是否使用集采药品($P = 0.219$),平均用药成本($P = 0.110$),成本-效果比($P = 0.170$)无关。结论 使用集采药品实施二级预防的有效性与非集采药品相当,且使用集采药品实施缺血性卒中二级预防的全年成本和前6个月成本-效果比优于非集采药品。

关键词:药品集中采购;缺血性卒中;二级预防;成本-效果分析;横断面研究

A Cross - Section Study of Pharmaceutical Centralized Procurement Drugs for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke for a Year

ZHAN Honggang¹, WU Chuanliang², ZHUANG Qinwu², ZHONG Xiaorong³, LIU Fan³

(1. Taishan Hospital of Shandong Province, Tai'an, Shandong, China 271000; 2. Tai'an 88th Hospital of Shandong Province, Tai'an, Shandong, China 271000; 3. The Second Rehabilitation Hospital of Shandong Province, Tai'an, Shandong, China 271000)

Abstract: Objective To compare the effect of pharmaceutical centralized procurement (PCP) and non-PCP drugs on the secondary prevention of ischemic stroke. **Methods** From July 2020 to October 2022, the patients with initial ischemic stroke who were treated in the Second Rehabilitation Hospital of Shandong Province, Taishan Hospital of Shandong Province, and Tai'an 88th Hospital of Shandong Province, and who took secondary prevention drugs after discharge and regularly returned to the hospital were selected as the research objects. According to whether or not to use PCP drugs, patients with newly diagnosed ischemic stroke were divided into the PCP group (using PCP drugs for secondary prevention) and the non-PCP group (using non-PCP drugs for secondary prevention). They were matched according to the principle of similar National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score pairing, with 397 cases in each group. The medication efficacy, adverse drug reactions (ADRs), medication cost, cost-effectiveness ratio, and stroke recurrence rate in the two groups were compared with a one-year implementation of secondary prevention as the time node. All 125 cases with ischemic stroke recurrence within one year were selected as the observation group, and 125 cases without recurrence were paired as the control group. A case-control study was conducted to determine the risk factors for stroke recurrence. **Results** There was no significant difference in the efficacy of secondary prevention and stroke recurrence rate between the two groups ($P > 0.05$), but the incidence of orthostatic hypotension in the PCP group was higher than that in the non-PCP group (22.42% vs. 16.62%, $P = 0.039$), the annual medication cost in the PCP group was lower than that in the non-PCP group ($P = 0.042$), and the cost-effectiveness ratio in the first six months in the PCP group was better than that in the non-PCP group ($P = 0.046$). Logistic multivariate analysis results showed that the recurrence of ischemic stroke within one year was associated with increased age [$OR = 3.06$, 95% $CI(1.78, 8.01)$, $P = 0.030$], and large artery sclerosis in the cerebral vascular disease-05-ischemic stroke etiology classification (TOAST classification) [$OR = 3.95$, 95% $CI(1.49, 7.02)$, $P = 0.023$]. However, it was not related to orthostatic hypotension ($P = 0.114$), the use of PCP drugs ($P = 0.219$), average medication cost ($P = 0.110$), or cost-effectiveness ratio ($P = 0.170$). **Conclusion** The effectiveness of using PCP

第一作者:展宏刚,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院药事管理学,(电子信箱)zhhgang@126.com。

△通信作者:刘钊,男,硕士,主任医师,研究方向为卫生事业管理学,(电子信箱)34128213@qq.com。

drugs for secondary prevention of ischemic stroke is comparable to that of non - PCP drugs, and the annual cost and first six months cost - effectiveness ratio of PCP drugs for secondary prevention of ischemic stroke are better than those of non - PCP drugs.

Key words: pharmaceutical centralize procurement; ischemic stroke; secondary prevention; cost - effectiveness analysis; cross - sectional study

缺血性卒中 1 年内复发率为 8%~25%,规范的二级预防是减少和减轻缺血性卒中复发的关键手段^[1-2]。由于卒中是我国成人致死、致残的首要原因^[3],缺血性卒中在治疗和康复期间需长期使用的药物较多,故二级预防用药一直在医保和个人支付中占较大费用。自 2019 年以来,随着国家医保药品集中招标采购(以下简称集采)政策的实施,原研药品价格大幅下降,同时有经过一致性评价的非原研低价替代药品经集采进入医保,减轻了医保和患者的负担,但使用集采替代药品是否与非集采药品有相同的预防效果和安全性相关报道尚少。为此,本研究中以 1 年内复发率为评价指标,用病例对照研究比较了缺血性卒中二级预防使用的集采替代药品和非集采药品在有效性、安全性和药物经济学方面的异同,为合理使用集采药品提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)》^[4]中缺血性卒中诊断标准,初次诊断为缺血性卒中;治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 6~19 分,进行脑血管病 - 05 - 缺血性脑卒中病因分型(TOAST 分型,表 1),治疗出院后按医嘱规范用药并实施二级预防至少 1 年。本研究方案经山东省第二康复医院医学伦理委员会批准(批件号:2022011),同意免除知情同意。

排除标准:合并代谢综合征以外的脑血管损伤;试验期间死亡;中断用药;用药资料不全或主动退出研究。

病例选择与分组:选取 2020 年 7 月至 2022 年 10 月在山东省第二康复医院、山东省泰山医院、山东省泰安八十八医院接受治疗的初发缺血性卒中且出院后用药实施二级预防并定期复诊的患者为研究对象。以药品集采政策落实前或落实后全部使用非集采药品实施二级预防的患者为非集采组,以药品集采政策落实后全部使用集采替代药品实施二级预防的患者为集采组。将 NIHSS 评分接近的非集采组和集采组患者一一配对,得到非集采组和集采组病例各 397 例。两组患者一般资料比较,除年龄和大动脉硬化发生情况外,其余指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

按《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预

表 1 两组患者一般资料比较($n = 397$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 397$)

项目	非集采组	集采组	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	351/46	344/53	0.45	0.580
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	58.21 $\pm$ 9.52	68.72 $\pm$ 14.28	2.08	0.041
1 年内复发次数($\bar{X} \pm s$, 次)	55	70	2.14	0.140
NIHSS 评分($\bar{X} \pm s$, 分)	13.34 $\pm$ 3.94	14.83 $\pm$ 4.59	1.77	0.330
TOAST 分型				
大动脉硬化	54	77	4.84	0.035
(例) 小动脉闭塞	131	114	1.17	0.190
心源性脑栓塞	31	43	2.16	0.140
其他已知或不明原因	181	163	1.66	0.200

防指南 2014》^[5]实施二级预防。二级预防用药^[6]涉及血管扩张药、他汀类调脂药、抗血小板药、抗血栓药、治疗代谢综合征基础病的药物(包括抗高血压药、降血糖药、抗心律失常药等)共 10 余种药品或其复方制剂。以初次缺血性卒中治疗后 1 年为时间终点,记录 1 年内的复发时间和患者用药情况。

1.3 观察指标

有效性:主要体现为对基础病的疗效,以复诊时高血压控制率、心脑血管缺血症状(心绞痛、头晕、头痛、黑蒙)抑制率、空腹血糖达标率、低密度脂蛋白、凝血时间为指标,对比集采药品和非集采药品的疗效。

安全性:以主要药品不良反应(ADR)包括体位性低血压、低血糖症状、肌痛或肌酸激酶异常升高、肝功能异常、出血倾向(胃溃疡、躯体淤血或牙龈出血)的发生率为指标,对比集采药品和非集采药品的 ADR 发生情况。

药物经济学评价:以 6 个月和 12 个月复诊时 NIHSS 评分的下降值计为效果评分,用单个患者 1 年内平均每个月用于二级预防的用药总支出为成本,计算平均成本 - 效果比进行药物经济学分析,比较集采药品和非集采药品的药物经济学特点。

集采药品对缺血性卒中复发的影响:汇总集采组和非集采组 1 年内复发的缺血性卒中病例为观察组,按照初发时 NIHSS 评分接近原则与 1 年内无复发的缺血性卒中病例一对一配对,配对的无复发病例为对照组,以非集采组和集采组间有显著性差异的一般资料、疗效、ADR、药物经济学指标为自变量,缺血性卒中复发为因变量,用病例对照研究法考察导致缺血性卒中复发的药物因素。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验。采用 Logistic 检验分析导致复发的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效性

与非集采组比较,集采组的高血压控制率、心脑血管缺血症状抑制率、空腹血糖达标率、低密度脂蛋白和凝血时间均无显著差异($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 集采药品与非集采药品的有效性指标比较($n = 397$)
Tab. 2 Comparison of effectiveness indicators between the PCP group and the non - PCP group ($n = 397$)

组别	高血压控制率[例(%)]	心脑血管缺血症状抑制率[例(%)]	空腹血糖达标率[例(%)]	低密度脂蛋白($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	凝血时间($\bar{X} \pm s$, min)
非集采组	318(80.10)	367(92.44)	283(71.28)	2.18 $\pm$ 0.44	8.90 $\pm$ 2.27
集采组	308(77.58)	354(89.17)	272(68.51)	2.01 $\pm$ 0.30	9.77 $\pm$ 2.45
χ^2/t 值	0.75	2.55	0.72	1.76	0.61
P 值	0.39	0.11	0.40	0.10	0.41

2.2 安全性

与非集采组比较,集采组患者的体位性低血压的发生率显著升高($P < 0.05$),低血糖症状、肌痛或肌酸激酶异常升高、肝功能异常、出血倾向的发生率均无显著差异($P > 0.05$)。详见表 3。

表 3 集采药品与非集采药品的不良反应发生情况比较
[例(%), $n = 397$]
Tab. 3 Comparison of the incidence of the adverse drug reactions between the PCP group and the non - PCP group [case (%), $n = 397$]

组别	体位性低血压	低血糖症状	肌痛或肌酸激酶异常升高	肝功能异常	出血倾向
非集采组	66(16.62)	13(3.27)	4(1.01)	52(13.10)	16(4.03)
集采组	89(22.42)	20(5.04)	6(1.51)	46(11.59)	25(6.30)
χ^2 值	4.24	1.55	0.40	0.42	2.08
P 值	0.039	0.210	0.520	0.520	0.150

2.3 药物经济学

与非集采组比较,集采组患者初次卒中后 1~6 个月平均、7~12 个月平均、全年平均的用药成本均显著降低($P < 0.05$),且前 6 个月的成本-效果比也显著降低

($P < 0.05$),但全年平均成本-效果比无显著差异($P > 0.05$)。详见表 4。

2.4 与卒中复发相关的药物因素

汇总 1 年内复发的病例 125 例为观察组,配对的无复发病例 125 例为对照组,提取上述对比中差异有统计学意义的指标及是否使用集采药品为自变量,采用 Logistic 多因素回归分析法检验确定 1 年内缺血性卒中复发的独立危险因素。结果表明,大动脉硬化是缺血性脑卒中复发的独立危险因素,而体位性低血压增多、用药成本较低、成本-效果较好及使用集采药品用于二级预防,均不是缺血性卒中复发的独立危险因素。详见表 5。

表 5 缺血性卒中复发相关因素的 Logistic 多因素分析结果
Tab. 5 Results of the Logistic multivariate analysis related to ischemic stroke recurrence

因素	β 值	SE	Wald	OR(95%CI)	P 值
年龄	1.12	0.49	3.91	3.06(1.78, 8.01)	0.030
大动脉硬化	1.18	0.40	4.22	3.95(1.49, 7.02)	0.023
体位性低血压	0.62	0.35	2.93	1.85(0.93, 3.70)	0.114
平均用药成本	0.17	0.11	1.79	0.79(0.96, 1.47)	0.110
成本-效果比	1.21	0.69	3.16	6.43(0.89, 12.94)	0.170
集采药品	0.20	0.19	1.40	0.94(0.84, 1.78)	0.219

3 讨论

缺血性卒中二级预防用药包括治疗基础病(如高血压、糖尿病、心律失常)药物、血管扩张药、他汀类调脂药、抗血小板药等^[7],这些药物在各个环节可抑制或消除缺血性卒中复发的危险因素。用药不足不能避免卒中复发,但过多的用药也未必能获得更好的疗效^[8],不同类别的药物在二级预防中的作用并不完全一致,即使是作用相同的替代药,ADR 也未必相似,用药成本更是相去甚远。

大部分集采替代药品在注册时已经过生物等效性评价^[9],具有与原研药品一致的疗效^[10]。大理大学的一项研究显示,注射用头孢曲松钠集采品种的有效性不劣于非集采品种;安全性两者相当;经济性方面,集采品种更具经济学优势;适宜性方面,集采和非集采品种的适宜性总体较好,但各药品说明书均存在不足,提示

表 4 集采药品与非集采药品的药物经济学比较($\bar{X} \pm s$, $n = 397$)
Tab. 4 Comparison of pharmacoeconomics between the PCP group and the non - PCP group ($\bar{X} \pm s$, $n = 397$)

组别	1~6 个月平均		7~12 个月平均		全年平均	
	用药成本(元/月)	成本-效果比	用药成本(元/月)	成本-效果比	用药成本(元/月)	成本-效果比
非集采组	1 406.10 $\pm$ 433.68	902.51 $\pm$ 215.17	1 006.02 $\pm$ 230.36	517.74 $\pm$ 173.79	1 249.03 $\pm$ 303.46	727.16 $\pm$ 215.12
集采组	1 070.62 $\pm$ 251.04	697.27 $\pm$ 172.81	799.03 $\pm$ 240.51	491.28 $\pm$ 114.03	922.04 $\pm$ 241.33	604.52 $\pm$ 187.46
t 值	4.01	2.78	2.11	0.61	2.04	1.43
P 值	0.017	0.046	0.040	0.670	0.042	0.220

应规范与完善药品说明书,以更好地促进集采药品的临床合理应用^[11]。基于这些资料,从国家到地方的一系列涉及集采药品的专家共识^[12-14]为保证替代药品疗效和降低集采药品价格提出了切实可行的办法。目前的专家共识着重考察了完整的二级预防用药方案所涉及的集采药品与非集采药品在有效性、安全性和药物经济学方面的异同,结果显示,与非集采药品比较,集采的抗高血压药、血管扩张药、降血糖药、他汀类调脂药的有效性无显著差异。本研究结果也与此结论相同。

安全性方面,集采药品的体位性低血压发生率显著高于非集采药品(表3)。已知体位性低血压是抗高血压药和血管扩张药的ADR之一,是动脉压力感受反射功能降低的结果^[15]。动脉压力感受反射功能降低常见于老年动脉硬化人群^[16],是缺血性卒中的危险因素之一^[17]。在病情相似即NIHSS评分接近的情况下,集采组患者的平均年龄显著高于非集采组(表1),老年患者更倾向于使用价格较低的集采药品,表明集采组患者的体位性低血压发生率较高可能与本组患者年龄偏大或老年动脉硬化有关,但不能说明集采的抗高血压药和血管扩张药共同促进体位性低血压的发生。随后的Logistic多因素分析验证了这一猜测,即集采药品相关的体位性低血压不是缺血性卒中复发的独立危险因素,年龄增加和TOAST分型的大动脉硬化才是缺血性卒中复发的独立危险因素(表5)。此外,低血糖反应、肌痛或肌酸激酶异常升高、肝功能异常、出血倾向等ADR的发生率两组间无显著差异。

非原研药品相比于原研药品的成本较低,有进入国家集采药品目录的竞争优势,加之为进入国家药品集采目录,原研药品也在大幅降价。因此,实施国家集采政策后,医疗机构和患者的用药成本都有大幅下降。本研究结果表明,药品的成本和成本-效果比与缺血性卒中的复发无显著相关性,但在缺血性卒中初发后的1年内,集采药品的平均用药成本较低(表4),二级预防用药前6个月的成本-效果比优于非集采药品(表4),表明国家集采药品有优良的药物经济学特点。

综上所述,集采药品用于缺血性卒中二级预防的有效性、安全性与非集采药品相似,且用药成本较低,有较好的药物经济学特点。但本研究由于试验涉及抗高血压、降血糖、抗心律失常、扩张血管、调血脂、抗血小板等集采和非集采药品共10余种,ADR的发生风险增加,而在收集的既往病历中对众多的ADR的记载多有疏漏,故试验观察时只选择了症状明显的体位性低血压、低血糖、肌痛或肌酸激酶异常升高、肝功异常和出血倾向作为众多ADR的代表进行统计,这些ADR未必是最常见的ADR(如胃肠道不适),故观察指标的典

型意义仍有待商榷。

参考文献

- [1] KOLMOS M, CHRISTOFFERSEN L, KRUISE C. Recurrent ischemic stroke - A systematic review and meta - analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105935
- [2] OZA R, RUNDELL K, GARCELLANO M. Recurrent ischemic stroke: Strategies for prevention[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(7): 436 - 440.
- [3] 王陇德, 彭 斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136 - 144.
- [4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927 - 946.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258 - 273.
- [6] 龙秀英, 曾 倩, 宋春江, 等. 专病门诊对脑卒中二级预防用药依从性的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(24): 26 - 29.
- [7] 周立东, 程越朋, 徐 萍, 等. 用药指导对缺血性脑卒中二级预防用药依从性和危险因素控制的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(22): 92 - 95.
- [8] 刘 卫, 张 许, 吴传亮, 等. 缺血性卒中二级预防后复发的危险因素及药物干预对 4 - HNE 浓度的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 991 - 995.
- [9] 韩鸿璨, 刘 冬, 王 骏. 中国鼓励仿制药品目录(第二批)品种特征及生物等效性研究要求[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 1 - 7.
- [10] 张晓东, 杨 龙, 宋文红, 等. 真实世界数据分析评估支架植入术后带量集采与原研硫酸氢氯吡格雷抗血小板效果[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(7): 105 - 109.
- [11] 董艳珍. 基于多中心真实世界数据的集采与非集采注射用头孢曲松钠临床综合评价[D]. 大理: 大理大学, 2023.
- [12] 中国药师协会. 医疗机构国家组织集中采购药品管理中国专家共识[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(3): 311 - 322.
- [13] 陈 月, 冯英楠, 孔旭东, 等. 北京市医疗机构落实国家组织药品集中采购专家共识[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1601 - 1604.
- [14] 李 晨, 吴 畏, 张 攀, 等. 重庆市医疗机构落实药品集中带量采购政策专家共识[J]. 中国药业, 2023, 32(18): 1 - 6.
- [15] LOW P, SINGER W. The arterial baroreflex in neurogenic orthostatic hypotension[J]. Clin Auton Res, 2023, 33(2): 81 - 82.
- [16] CAI GJ, MIAO CY, XIE HH, et al. Arterial baroreflex dysfunction promotes atherosclerosis in rats [J]. Atherosclerosis, 2005, 183(1): 41 - 47.
- [17] YEH SJ, LUNG CW, JAN YK, et al. Hypertension and stroke cardiovascular control evaluation by analyzing blood pressure, cerebral blood flow, blood vessel resistance and baroreflex[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9(12): 731882.

(收稿日期: 2024 - 02 - 20; 修回日期: 2024 - 08 - 16)