

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)08-0025-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.08.006



我国药品集采政策对非 PCI 治疗冠心病患者预后的影响*

连晓清, 徐崇利, 韦伟, 周本军, 王腾蛟, 高世友, 张志华[△]

(南京医科大学附属江宁医院, 江苏 南京 211100)

摘要:目的 探讨药品集中采购(简称集采)政策实施前后原研药与仿制药对非经皮冠状动脉介入(PCI)治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者预后的影响。方法 选取2017年1月至2018年12月(集采前)和2020年1月至2021年12月(集采后)于医院住院治疗的经冠脉造影确诊的冠心病患者各230例,分别作为对照组和观察组,排除失访及自行停药患者后实际分别纳入196例及184例。出院后每6个月随访(电话或门诊复诊)1次。主要观察终点为心绞痛、心肌梗死或非计划血运重建、因心力衰竭住院、卒中、心源性死亡和全因死亡,次要观察终点为复合心血管不良事件发生情况(主要事件的总和)。应用Cox回归分析比较两组患者不良心血管事件发生率。结果 观察组男性、吸烟、饮酒占比,心率,甘油三酯(TG)水平,血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(AECI/ARB)、氯吡格雷、替格瑞洛、硝酸酯类使用率均显著高于对照组($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著低于对照组($P < 0.05$)。Log-Rank检验显示,两组患者心绞痛及复合心血管不良事件发生率比较均无显著差异($P > 0.05$)。多因素Cox回归分析显示,两组患者心绞痛和复合心血管不良事件发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 药品集采政策实施后冠心病患者不良心血管事件的发生率无显著升高,但仍应持续监测中标仿制药的质量及不良反应发生情况。

关键词:药品集中采购;经皮冠状动脉介入;冠心病;预后

Effect of Drug Centralized Procurement Policy on the Prognosis of Patients with Coronary Heart Disease Treated with Non-PCI in China

LIAN Xiaqing, XU Chongli, WEI Wei, ZHOU Benjun, WANG Tengjiao, GAO Shiyu, ZHANG Zhihua
(The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 211100)

Abstract: Objective To explore the effect of original drugs and generic drugs on the prognosis of patients with non-percutaneous coronary interventional treatment of coronary atherosclerotic heart disease (referred as coronary heart disease) before and after the implementation of drug centralized procurement policy. **Methods** Patients with coronary heart disease diagnosed by coronary angiography who were hospitalized in the hospital from January 2017 to December 2018 (before the implementation of drug centralized procurement policy) and from January 2020 to December 2021 (after the implementation of drug centralized procurement policy) were selected respectively, with 230 patients in each group, which as the control group and the observation group respectively, 196 cases and 184 cases were actually included after excluding the patients who were lost to follow-up and self-withdrawal. Follow-up (via telephone or outpatient visit) was conducted every six months after discharge. The primary endpoints were angina pectoris, myocardial infarction or unplanned revascularization, hospitalization for heart failure, stroke, cardiac death and all-cause death. The secondary endpoints were composite cardiovascular adverse events (sum of the main observation endpoint). Cox regression analysis was used to compare the incidence of adverse cardiovascular events between the two groups.

Results The proportion of males, smoking and drinking, heart rate, the level of triglyceride (TG), utilization rate of angiotensin-

*基金项目:南京医科大学附属江宁医院青年创新科研基金重点项目[JNYYZXKY202112]。

第一作者:连晓清,女,博士研究生,主治医师,研究方向为冠心病的预后,(电子信箱)qxlian1987@163.com。

[△]通信作者:张志华,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为冠心病及心力衰竭的预后,(电子信箱)594144880@qq.com。

我国的发展策略[J]. 中国卫生资源,2018,21(2):83-85.

[9] 岳晓萌,李钰翔,赵绯丽,等. 医保药品目录调整之退出机制的国际经验借鉴[J]. 医药导报,2021,40(2):158-162.

[10] 吴惠珍,邱学佳,曹格溪. 依洛尤单抗和阿利西尤单抗的Mini卫生技术评估[J]. 临床药物治疗杂志,2021,19(11):47-53.

[11] 张心悦,丁锦希. 英国肿瘤药物的卫生技术评估评价研究及其启示[J]. 中国药物经济学,2021,16(5):27-32.

[12] 吕兰婷,傅金澜,林夏,等. 中国医院卫生技术评估的环境与出路[J]. 中国医院管理,2019,39(2):7-10.

[13] 谢金平,邵蓉. 英国NICE药品卫生技术评估和决策框架体系研究及启示[J]. 中国卫生经济,2020,39(12):114-119.

[14] 郭武栋,刘梦娜. 对国家医保药品目录调整工作的回顾与思考[J]. 中国卫生质量管理,2023,30(1):89-92.

[15] 陈雅静,应晓华,唐雪,等. 加拿大卫生技术评估在医保领域应用的经验与启示[J]. 中国卫生事业管理,2023,40(10):751-753.

[16] 伍琳,孙艳杰. 德尔菲法简介及在护理学中的应用现状[J]. 护理研究,2015,29(29):3599-3601.

(收稿日期:2024-02-19;修回日期:2024-11-28)

converting enzyme inhibitor / angiotensin receptor blocker (ACEI / ARB), clopidogrel, ticagrelor and nitrates in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the level of high density lipoprotein cholesterol (HDL - C) was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Log - Rank test showed that there was no significant difference in the incidence of angina pectoris and combined cardiovascular adverse events between the two groups ($P > 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that there was no significant difference in the incidence of angina pectoris and composite cardiovascular adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** There was no significant increase in the incidence of adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease after the implementation of the drug centralized procurement policy, but the quality and adverse reactions of the generic drugs of winning the bidding should be continuously monitored.

Key words: drug centralized procurement policy; percutaneous coronary intervention; coronary heart disease; prognosis

心血管疾病的发病率和死亡率在我国一直处于较高水平,全球每年发生的心血管事件超1/5发生在我国^[1],相关治疗费用也给患者及社会带来了沉重的负担。据统计,我国2009年药品总费用较1990年增长了17倍,年均增长15.2%^[2]。此外,2012年药品总费用占卫生总费用的40%,远高于经济合作与发展组织国家的平均水平^[3]。很多患者因高额的治疗费用而得不到最合理的治疗。为降低药品价格和提高药品质量,减轻医疗保障负担,我国自2019年开始实施药品集中采购(简称集采)政策(即“4+7”政策),有效降低了药品采购价格和患者自付药品费用。该政策通过降低仿制药的价格和以仿制药代替原研药来降低药品总体支出^[4],如中选降压药物大幅降价,使我国高血压患者对政策覆盖降压药的可负担性显著提高,潜在益处明显^[5]。《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》建议动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)高风险人群应使用他汀类药物控制血脂,预防ASCVD;建议中低风险人群将低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)控制在3.4 mmol / L以下^[6]。然而,他汀类药物在符合治疗标准的我国成年患者中仍存在使用不足。药品集采政策通过大幅降低他汀类药物价格来提高其在35~64岁ASCVD高风险人群中的使用率,从长远来看具有成本效益^[7]。但对于药品及耗材等价格的巨大落差,人们仍对其安全性及有效性提出了质疑。本研究中比较了药品集采政策实施前后在规范化药物治疗下对非经皮冠状动脉介入(PCI)治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者预后的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;经冠状动脉造影确诊冠心病且证实左主干、前降支、回旋支或右冠状动脉中的任一主要血管狭窄幅度在50%~74%,无PCI指征;意识清醒,交流无障碍;定期(每6个月1次)参加随访。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批号:2021-03-070-K01),患者签署知情同意书。

排除标准:行PCI或冠状动脉搭桥手术;严重肾功能不全(血清肌酐清除率 ≤ 30 mL / min)或高钾血症(血钾 > 5.5 mmol / L),严重的肝功能不全(转氨酶 > 300 U / L);合并恶性肿瘤;确诊心力衰竭;存在使用抗血小板及他汀类药物禁忌证;随访期间失访、停药或服用非集采药物超过1个月。

病例选择与分组:分别选取医院2017年1月至2018年12月(集采前)和2020年1月至2021年12月(集采后)住院治疗的冠心病患者各230例,分别作为对照组和观察组,随访期间,对照组失访23例、自行停药11例,观察组失访30例、自行停药16例,实际分别纳入196例及184例。观察组男性、吸烟、饮酒占比,心率,甘油三酯(TG)水平,血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂(ACEI / ARB)、氯吡格雷、替格瑞洛、硝酸酯类使用率均显著高于对照组($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表1。

1.2 方法

患者出院后每6个月以电话和门诊复诊形式随访1次。主要观察终点包括心绞痛、心肌梗死或非计划血运重建、心力衰竭住院、卒中、心源性死亡和全因死亡。次要观察终点为复合心血管不良事件发生情况(主要观察终点事件的总和)。对照组患者的随访时间截至2019年12月31日,随访中位时间为21.7个月;观察组的随访时间截至2022年12月31日,随访中位时间为25.9个月。

1.3 统计学处理

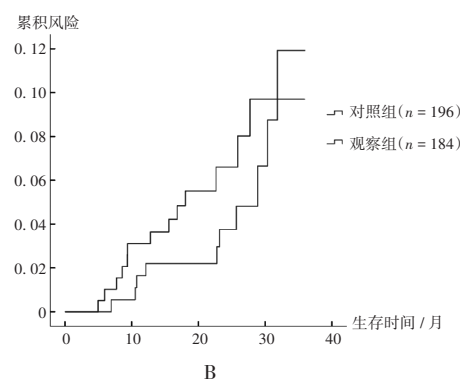
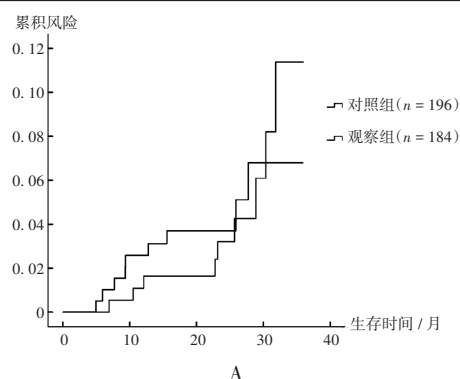
采用SPSS 25.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;反之则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Mann - Whitney U 检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。以Kaplan - Meier曲线评估累积终点事件发生率,行Log - Rank检验。采用单因素Cox回归分析筛选各变量与主要不良心血管事件(MACE)的相关性, $P < 0.1$ 的变量以及临床公认的MACE的危险因素,包括男性、年龄、吸烟、饮酒、心率、高血压、糖尿病、HDL - C、LDL - C、ACEI / ARB、硝酸酯类。纳入多因素Cox回

表1 两组患者临床资料比较

项目	对照组(n=196)	观察组(n=184)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值
男性[例(%)]	91(46.43)	106(57.61)	4.752	0.029
年龄[M(P_{25} , P_{75}), 岁]	66(59, 72)	66(57, 72)	-0.286	0.775
吸烟[例(%)]				
不吸烟	149(76.02)	122(66.30)		
曾经吸烟	8(4.08)	20(10.87)	7.573	0.020
现在吸烟	39(19.90)	42(22.83)		
饮酒[例(%)]				
不饮酒	175(89.29)	141(76.63)		
曾经饮酒	2(1.02)	18(9.78)	17.876	<0.001
现在饮酒	19(9.69)	25(13.59)		
收缩压[M(P_{25} , P_{75}), mmHg]	140(130, 150)	140(130, 151)	-0.200	0.841
舒张压[M(P_{25} , P_{75}), mmHg]	80(77, 90)	82(74, 92)	-0.106	0.916
心率[M(P_{25} , P_{75}), 次/min]	70(64, 78)	76(68, 85)	-3.423	0.001
心房颤动[例(%)]	23(11.73)	26(14.13)	0.485	0.561
高血压[例(%)]	131(66.84)	140(76.09)	3.970	0.054
糖尿病[例(%)]	43(21.94)	50(27.17)	1.407	0.236
HDL-C[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	1.22(1.05, 1.43)	1.01(0.87, 1.22)	-6.891	<0.001
LDL-C[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	2.22(1.72, 2.89)	2.50(1.80, 3.07)	-1.636	0.102
TG[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	1.00(1.00, 2.00)	1.50(1.07, 2.02)	-4.603	<0.001
用药[例(%)]				
β 受体拮抗剂	73(37.24)	73(39.67)	0.237	0.644
ACEI/ARB	89(45.41)	110(59.78)	7.862	0.005
地高辛	4(2.04)	2(1.09)	0.568	0.686
阿司匹林	153(78.06)	149(80.98)	0.495	0.374
氯吡格雷	105(53.57)	50(27.17)	27.382	<0.001
替格瑞洛	7(3.57)	29(15.76)	16.442	<0.001
抗凝血药	13(6.63)	19(10.33)	2.238	0.185
硝酸酯类	68(34.69)	43(23.37)	5.886	0.015
钙离子拮抗剂	72(36.73)	75(40.76)	0.649	0.421

表2 两组患者MACE发生情况比较[例(%)]

变量	对照组(n=196)	观察组(n=184)	χ^2 值	P值
心绞痛	9(4.59)	9(4.89)	0.019	0.891
心力衰竭住院	1(0.51)	0(0)	1.327	1.000
卒中	2(1.02)	1(0.54)	0.282	1.000
全因死亡	1(0.51)	0(0)	1.327	1.000
复合心血管不良事件	13(6.63)	10(5.43)	0.239	0.625



A. 心绞痛 B. 复合不良心血管事件

图1 Kaplan-Meier生存曲线

A. Agnia Pectoris B. Composite cardiovascular adverse events

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve

表3 两组患者MACE的Cox回归分析

类别	对照组 (n=196)	观察组(n=184)		
		原始HR(95%CI)	P值	校正HR(95%CI) P值
心绞痛	1	0.943(0.373, 2.382)	0.901	0.442(0.151, 1.294) 0.136
复合心血管不良事件	1	0.724(0.317, 1.655)	0.444	1.331(0.519, 3.411) 0.552

归分析进行校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE及生存分析

两组患者均无心肌梗死或非计划血运重建及心源性死亡事件发生,且各终点事件发生率均无显著差异($P > 0.05$),详见表2。Kaplan-Meier生存曲线见图1,可见,集采前后心绞痛以及复合心血管不良事件发生率比较无显著差异($P = 0.901, P = 0.442$)。

2.2 Cox回归分析

单因素Cox回归分析显示,集采与心绞痛和复合心血管不良事件无显著相关性($P > 0.05$)。在校正相关变量后,观察组心绞痛和复合心血管不良事件发生率与对照组比较,差异仍不显著($P > 0.05$)。详见表3。

3 讨论

因仿制药不必通过大规模临床试验证明疗效,医师和患者常对其持怀疑态度^[8]。此外,从品牌药物转换为仿制药可能会产生不良后果,如降低治疗效果和耐

受性。在一项高血压患者使用仿制药的调查中,12%的患者认为更换仿制药物后药物疗效减弱,13%的患者报告了新的不良事件^[9]。DU等^[10]评估了“4+7”类精神药品的不良反应,主要涉及4种精神类药物(奥氮平、氯氮平、喹硫平和利培酮),结果显示,不良反应与患者性别、年龄有关,几乎累及所有器官,提醒临床医师应加强药品不良反应的监测,以达到早预防、早识别。

本研究中随访结果表明,药品集采政策实施前后

不良心血管事件发生率在无血运重建指征的冠心病患者中无显著差异,说明原研药和仿制药对这部分患者的预后无明显影响。从经济效益方面分析,仿制药显著优于原研药。一项大型临床研究表明,初始和后续使用抗高血压药物的仿制药伴随非致死性心血管事件的风险并未高于原研药^[11]。在另一项入组高血压患者的研究中也发现,使用仿制降压药临床效果与原研药相当,甚至更好,而花费的医疗费用更少^[12]。除了降压药,他汀类药物在心血管疾病的治疗中也引起了人们的广泛关注。韩国一项研究在高胆固醇血症患者中比较了20 mg阿托伐他汀原研药与仿制药的疗效和耐受性。经过8周的治疗,LDL-C水平下降的程度在原研药和仿制药中无显著差异,两者均有较好的耐受性^[13]。一项包含47项研究并涉及9种不同心血管用药的Meta分析结果也未发现原研药优于仿制药^[14]。现有的真实世界数据也表明,14个中标仿制药在临床疗效和使用方面与原研药相当,无显著差异^[15]。

有关仿制药在临床使用中的研究结果不尽相同,这与研究对象、样本量和研究设计等有关。与上述研究相比,本研究中纳入冠心病患者经冠脉造影确诊,随访期间进行规范的药物治,随访时间长且样本量较大。不足之处在于本研究为单中心研究,且入组人群未植入支架,缺少药品集中采购前后支架疗效的比较。

综上所述,药品集中采购政策实施前后非PCI治疗冠心病患者不良心血管事件发生率无显著差异。为了使药品集采政策优势最大化,应持续监测中标仿制药的质量和不良反应发生情况,并及时有效地反馈和制订相应的措施。同时,加强对医师的培训和患者的宣传,使其了解中选仿制药的价值,从而提高医师的接受度和患者的依从性。

参考文献

- [1] ZHOU M, WANG H, ZHU J, et al. Cause - specific mortality for 240 causes in China during 1990 - 2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251 - 272.
- [2] SHI L, YANG HY, CHENG G, et al. Time trends and determinants of pharmaceutical expenditure in China (1990 - 2009) [J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(3): 257 - 264.
- [3] 张毓辉, 万 泉, 翟铁民, 等. 2012年中国卫生总费用核算结果与分析[J]. *中国卫生经济*, 2014, 33(2): 5 - 9.
- [4] CHEN L, YANG Y, LUO M, et al. The Impacts of National Centralized Drug Procurement Policy on Drug Utilization and Drug Expenditures: The Case of Shenzhen, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9415.
- [5] YANG Y, TONG R, YIN S, et al. The impact of "4 + 7" volume - based drug procurement on the volume, expenditures, and daily costs of antihypertensive drugs in Shenzhen, China: an interrupted time series analysis [J]. *BMC Health Serv Res*, 2021, 21(1): 1275.
- [6] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937 - 953.
- [7] WANG M, LIU J, BELLOWS BK, et al. Impact of China's Low Centralized Medicine Procurement Prices on the Cost - Effectiveness of Statins for the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. *Global Heart*, 2020, 15(1): 43.
- [8] MEREDITH P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution [J]. *Clinical Therapeutics*, 2003, 25(11): 2875 - 2890.
- [9] HIMMEL W, SIMMENROTH - NAYDA A, NIEBLING W, et al. What do primary care patients think about generic drugs? [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43(10): 472 - 479.
- [10] DU Z, JIANG Y, SHEN Y, et al. Reevaluation of adverse drug reactions of psychiatric drugs under the chinese drug volume - based procurement policy [J]. *BMC Health Serv Res*, 2022, 22(1): 424.
- [11] CORRAO G, SORANNA D, MERLINO L, et al. Similarity between generic and brand - name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population - based study [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(10): 933 - 939.
- [12] HUANG T, BAI L, WUSHOUER H, et al. Clinical Outcome and Medical Cost of Originator and Generic Antihypertensive Drugs: A Population - Based Study in Yinzhou, China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 757398.
- [13] KIM SH, PARK K, HONG SJ, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg / d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double - blind, double - dummy clinical trial [J]. *Clin Ther*, 2010, 32(11): 1896 - 1905.
- [14] KESSELHEIM AS, MISONO AS, LEE JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand - name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta - analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(21): 2514 - 2526.
- [15] 人民网. 国家医保局发布研究报告: 14个集采中选仿制药与原研药临床疗效一致 [EB / OL]. (2021 - 06 - 10) [2024 - 03 - 01]. <https://www.163.com/dy/article/GC4T5LJP05346936.html>.

(收稿日期: 2024 - 03 - 13; 修回日期: 2024 - 09 - 03)