

多中心评价银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中药物经济学

孙 毅, 李慧琴

成都百裕制药股份有限公司, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 研究多中心常规方法加银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的临床疗效、经济性、安全性, 评价药物经济价值。**方法** 采用前瞻性队列研究的试验方法, 收集各中心 2013 年 8 月—2014 年 12 月缺血性脑卒中患者, 以银杏内酯注射液加常规治疗的患者为治疗组; 对照组患者在常规治疗基础上可使用其他活血化淤类药物, 治疗组 354 例, 对照组 180 例; 在出院后 3、6、12 个月对两组患者进行电话随访, 获取药效指标: 日常生活活动能力评价 (ADL) 评分、生活自理患者比例、痊愈率、复发率、全因死亡率; 经济学指标: 患者工作恢复率、成本效果比 (CER); 以及不良事件发生率、严重程度, 评估患者不同治疗方案的远期获益差异。**结果** 出院后 3、6、12 个月, 治疗组的 ADL 评分、痊愈率、自理率、工作恢复率均优于对照组, 且差异显著 ($P < 0.05$); 出院后 12 个月, 治疗组复发率和死亡率优于对照组, 且差异显著 ($P < 0.05$); 出院后 6、12 个月, 治疗组的 CER 均小于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率均较低。**结论** 远期评估发现, 经银杏内酯注射液治疗患者较未接受其治疗患者临床效果更佳, CER 更优, 证明了银杏内酯注射液治疗脑卒中的有效性及经济性。

关键词: 银杏内酯; 临床疗效; 安全性; 经济性; 缺血性脑卒中; 药物经济学; 成本效果比 (CER)

中图分类号: R956 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)06-0759-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.005

Multicenter evaluation on pharmacoeconomics of Ginkgolide Injection in treatment of ischemic stroke

SUN Yi, LI Hui-Qin

Chengdu Baiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy, safety, and economic efficiency of ginkgolide injection and conventional therapy of patients with cerebral arterial thrombosis in multi center, and to evaluate the economic value of drugs. **Methods** A prospective cohort study was conducted in this study, patients with ischemic stroke were collected from August 2013 to December 2014. Patients (354 cases) in treatment group were treated with Ginkgolide Injection and routine treatment, and patients (180 cases) in control group could be treated with other drugs for activating blood circulation to dissipate blood stasis on the basis of routine treatment. The patients were telephone followed-up visited 3, 6, and 12 months after discharge for pharmacodynamic indexes: evaluation of activities of daily living (ADL) score, self-care rate, cure rate, recurrence rate, and all-cause mortality; economic indicators: the patient work recovery rate, cost effectiveness ratio (CER), and the incidence, and severity of adverse events, to assess the differences in the long-term benefits of different treatment regimens. **Results** Follow-up in 3, 6, and 12 months showed that ADL score, cure rate, self-care rate, and work recovery rate of the treatment group were better than those of control group, and the difference was statistically significant. Follow-up in 12 months showed that, recurrence rate and mortality rate in the treatment group was better than that in the control group, with statistical difference. Follow-up in 6 and 12 months showed that CER of treatment group was smaller than that of the control group. The incidence of adverse reactions was low in the two groups. **Conclusion** Long term evaluation showed that patients treated with Ginkgolide Injection had better clinical outcomes and better CER than those without it, which proved the effectiveness and economic efficacy of Ginkgolide Injection in the treatment of stroke.

Key words: ginkgolides; clinical efficacy; safety; economical efficiency; ischemic stroke; pharmacoeconomics; cost effectiveness ratio (CER)

收稿日期: 2017-03-15

作者简介: 孙 毅, 男, 北京大学工商管理硕士 (EMBA), 国家科技创新创业人才, 主要致力于新药研发方向。

金阁莱®银杏内酯注射液于 2011 年经国家食品药品监督管理总局批准上市,是由成都百裕科技制药有限公司潜心研发的银杏制剂(中药 5 类新药),有效成分高达 99%以上,组分清楚,包含白果内酯(48%)、银杏内酯 A (12%)、银杏内酯 B (34%)、银杏内酯 C (5%),具有活血化瘀、通经活络的功效,用于卒中病(轻中度脑梗死)中经络恢复期瘀血阻络证,症见半身不遂,口舌歪斜,言语蹇涩,肢体麻木等,且其银杏叶提取物中引起不良反应的银杏酸水平 $\leq 1 \times 10^6$ (传统银杏叶制剂一般为 $\leq 10 \times 10^6$ 或 5×10^6 ,银杏内酯注射液自控标准为不得检出)。

银杏内酯注射液已完成多中心 IV 期临床试验 3 652 例,有力证明了该药物的有效性及安全性。为了切实了解药物对患者远期获益的影响,对天津中医药大学第二附属医院(牵头单位)、重庆市中医院、川北医学院附属医院、福建医科大学附属第一医院、贵阳医学院附属医院、河南省中医院、吉林大学第一医院、南昌市第一医院、南充市中心医院、郑州大学第一附属医院等多个中心同一时期使

用银杏内酯注射液及未使用银杏内酯注射液病情相匹配的患者进行电话随访,获取治疗效果信息及治疗费用信息,进行真实世界条件下的药物经济学评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用多中心、开放、对照的方法进行研究,选取 2013 年 8 月—2014 年 12 月在上述中心住院接受银杏内酯注射液治疗的,以及与之基线情况相匹配的、未接受银杏内酯注射液治疗的缺血性脑卒中患者。纳入标准符合西医缺血性脑卒中诊断标准^[1]、中医中风病中经络诊断标准及瘀血阻络证辨证标准^[2]。研究共计划纳入随访病例 534 例,其中使用银杏内酯注射液组(治疗组)354 例,未使用银杏内酯注射液组(对照组)180 例,治疗组 58 例未参加随访,对照组 23 例未参加随访,故治疗组 296 例至少完成 1 次随访,对照组 157 例至少完成 1 次随访。

治疗组和对照组年龄、性别、NIHSS 评分、复发病例比例、矫正 Rankin 评分^[3]分布及合并疾病情况均无明显差异,两组基线可比,见表 1。

表 1 两组间基线比较表

Table 1 Baseline comparison between two groups

组别	年龄/岁	男/例	女/例	首发/例	复发/例	NIHSS 评分/分	矫正 Rankin 评分/分					合并疾病/例			
							1	2	3	4	5	高血压	糖尿病	高脂血症	颈动脉硬化
对照	61.71±9.886	76	81	134	23	13.51±6.38	31	36	49	30	11	109	41	33	17
治疗	62.40±12.093	151	145	237	59	13.72±5.72	57	68	93	57	21	187	74	63	27

1.2 研究方法

治疗组除常规治疗(使用抗凝、抗血小板、降纤、改善循环等药物)外,选用银杏内酯注射液(成都百裕制药股份有限公司,规格 2 mL/支,10 mL 加入 250 mL 生理盐水中,静脉滴注,1 次/d,连续用药 14 d),禁止使用其他活血化瘀药物,对照组除常规治疗外,可选用灯盏花素、丹参川芎嗪、参芎注射液、血栓通注射液、苦碟子注射液等活血化瘀类药物。在患者出院后 3 个月、6 个月及 1 年对两组患者进行随访,获取患者目前脑卒中复发情况、恢复情况及治疗费用情况,评估患者不同治疗方案的远期获益。

1.3 观察指标

1.3.1 药效指标

日常生活活动能力评价(ADL)评分^[3]、生活自理患者比例、痊愈率(mRS 评分为 0^[4])、复发率、

全因死亡率。

1.3.2 经济学指标

分析患者工作恢复率;进行成本效果分析,分析两组患者各访视点成本效果比(每治疗 1 例的成本, CER), $CER = C/E$, C 代表成本, E 代表效果^[5],成本包括患者住院治疗期间的所有费用、院外卒中相关药物费用、康复治疗费用及卒中复发再次住院治疗费用,效果指相应随访时间点两组患者中能自理患者所占比例。

1.3.3 安全性指标

统计治疗组及对照组住院治疗期间不良事件发生率及不良事件严重程度。

1.4 统计学分析

所有统计分析在 SPSS 17.0 统计软件包上进行,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用卡方检验; Fisher 确切概率法计算 P 值。

2 结果

2.1 出院后 3 个月随访结果

2.1.1 药效指标 治疗组纳入病例 296 例, 对照组纳入 157 例, 治疗组 ADL 评分显著优于对照组 ($P < 0.001$); 治疗组痊愈患者为 127/296 (42.91%), 对照组为 47/157 (29.94%), 治疗组效果显著优于对照组 ($P < 0.01$); 治疗组能自理患者为 216/296

(72.97%), 对照组能自理患者为 97/157 (61.78%), 治疗组显著优于对照组 ($P < 0.05$); 两组在出院 3 月时均无复发和死亡病例出现。见表 2。

2.1.2 经济学指标 发病之前, 治疗组有 67 位患者工作, 对照组有 27 位患者工作。出院 3 个月时, 治疗组 48 人 (71.64%) 恢复工作, 对照组有 12 人 (44.44%) 恢复工作, 两组间差异显著 ($P < 0.05$)。

表 2 随访 3 个月结果分析

Table 2 Results of follow-up visits for three months

组别	n/例	ADL 评分	痊愈率/%	自理率/%
对照	157	90.32±10.89	29.94	61.78
治疗	296	95.21±12.31***	42.91**	72.97*

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

治疗组住院治疗花费为 (34 332.58±371.56) 元, 院外治疗费用为 (335.24±21.23) 元, 在 3 个月时能自理患者比例为 72.97%; 对照组住院治疗费用为 (25 859.85±653.1) 元, 院外治疗费用为 (957.35±23.41) 元, 在 3 个月时能自理患者比例为 61.78%, 对两组进行成本效果分析, 治疗组 CER 为 475.10, 对照组 CER 为 434.08。

2.2 出院后 6 个月随访结果

2.2.1 药效指标 治疗组 1 例失访, 对照组 2 例失访, 治疗组纳入病例 295 例, 对照组纳入 155 例,

对照组死亡 7 例, 治疗组死亡 11 例, 全因死亡率分别为 7/155 (4.52%)、11/295 (3.73%), 两组比较差异不显著。治疗组 ADL 评分显著优于对照组 ($P < 0.001$); 治疗组痊愈患者为 138/284 (48.60%), 对照组为 46/148 (31.08%), 治疗组显著优于对照组 ($P < 0.001$); 治疗组能自理患者为 247/284 (86.97%), 对照组能自理患者为 95/148 (64.19%), 治疗组显著优于对照组 ($P < 0.001$); 治疗组 13/284 (4.58%) 患者卒中复发, 对照组 14/148 (9.46%) 患者卒中复发, 两组复发率差异不显著, 见表 3。

表 3 随访 6 个月结果分析表

Table 3 Results of follow-up visits for six months

组别	n/例	ADL 评分	痊愈率/%	自理率/%	复发率/%	全因死亡率/%
对照	148	89.73±11.52	31.08	64.19	9.46	4.52
治疗	284	96.31±11.32***	48.60***	86.97***	4.58	3.73

与对照组比较: *** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs control group

2.2.2 经济学指标 发病之前治疗组 67 位患者工作, 对照组 27 位患者工作。出院 6 个月时, 治疗组 56 人 (83.58%) 恢复工作, 对照组有 12 人 (44.44%) 恢复工作, 两组间差异显著 ($P < 0.001$)。

治疗组住院治疗费用为 (36 214.58±371.56) 元, 院外治疗费用为 (743.21±23.38) 元, 在 6 个月时能自理患者比例为 86.97%; 对照组住院治疗费用为 (30 578.85±653.1) 元, 院外治疗费用为 (1 758.52±23.41) 元, 在 6 个月时能自理患者比例为 64.19%, 治疗组 CER 为 416.40, 对照组 CER

为 476.38。

2.3 出院后 12 个月随访结果

2.3.1 药效指标 对照组失访 4 例, 治疗组失访 5 例, 对照组纳入 153 例, 治疗组纳入病例 291 例, 对照组和治疗组分别死亡 18、17 例, 全因死亡率分别为 11.76%、5.84%, 治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 ADL 评分为 97.21±13.52, 对照组为 91.23±12.13, 治疗组显著优于对照组 ($P < 0.001$); 治疗组痊愈患者为 147/274 (53.64%), 对照组为 47/135 (34.81%), 治疗组显著优于对照组 ($P <$

0.001); 治疗组自理患者为 246/274 (89.78%), 对照组自理患者为 95/135 (70.37%), 治疗组显著优于对照组 ($P<0.001$); 治疗组 19/274 (6.93%) 患

者卒中复发, 对照组 18/135 (13.33%) 患者卒中复发, 治疗组复发率差异低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 随访 12 个月结果分析表

Table 4 Results of follow-up visits for twelve months

组别	n/例	ADL 评分	痊愈率/%	自理率/%	复发率/%	全因死亡率/%
对照	135	91.23±12.13	34.81	70.37	13.33	11.76
治疗	274	97.21±13.52***	53.64***	89.78***	6.93*	5.84*

与对照组比较: * $P<0.05$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ *** $P<0.001$ vs control group

2.3.2 经济学指标 发病之前, 治疗组 67 位患者工作, 对照组 27 位患者工作。出院后 12 个月时, 治疗组 55 人 (82.09%) 恢复工作, 对照组有 12 人 (44.44%) 恢复工作, 两组间差异显著 ($P<0.001$)。治疗组住院治疗花费为 (37 592.37±251.32) 元, 院外治疗费用为 (1 951.25±55.37) 元, 在 12 个月时能自理患者比例为 89.78%; 对照组住院治疗花费为 (39 547.28±375.24) 元, 院外治疗费用为 (3 857.42±31.23) 元, 在 12 个月时能自理患者比例为 70.37%。治疗组 CER 为 440.45, 对照组 CER 为 616.81。

2.4 不良反应

治疗组住院用药治疗期间, 1 例 (0.282%) 患者发生不良事件, 表现为面部潮红, 未做特殊处理, 治疗结束后自行缓解。对照组住院治疗期间, 1 例 (0.555%) 患者发生浅静脉炎, 予停用舒血宁, 并进行对症治疗。

3 讨论

本研究采用前瞻性队列研究, 每个中心选择与银杏内酯治疗患者基线相匹配的患者进入对照组, 保证患者所接受的一般治疗相似, 保证基线的可比性。采用面对面或电话随访的方式, 并对随访者进行培训, 保证对患者恢复情况进行准确评估, 获取治疗费用信息准确可靠。本研究为真实世界研究, 故对治疗后出院的研究对象日常治疗不进行严格控制, 能准确反映真实世界中患者的恢复情况和治疗情况。

在 IV 期临床试验中已经证实了银杏内酯注射液治疗期间的安全性, 本次研究中治疗组和对照组不良事件发生情况并无明显差异, 且在为期 1 年的随访中, 未见患者出现远期的不良事件。研究表明, 银杏内酯注射液能安全用于缺血性脑卒中患者的治

疗。随访结果发现, 在 3 个月时, 治疗组恢复情况优于对照组。且在随后的访视发现, 与前 3 个月相比, 后几个月的恢复情况增量远小于前 3 个月, 说明前期积极治疗在卒中治疗中至关重要。随访中发现, 在该研究中对对照组院外用药种类明显多于对照组, 造成对照组院外用药平均费用高于治疗组, 患者的预防保健意识、用药依从性和其恢复情况对此存在影响。部分患者在院外能完全依照医生处方进行用药, 很多患者因恢复情况不佳, 容易听取各种渠道传递的治疗建议, 服用一些中成药而停止服用降压药或阿司匹林等抗血小板聚集药物。而治疗组院外过度用药的情况相对较少, 这与治疗组恢复情况优于对照组存在一定关系, 早期积极有效的治疗才能给脑卒中患者带来更好的远期获益。在每一访视点对两组患者进行成本效果分析发现, 治疗组的平均治疗费用虽然高于对照组, 但与获得效果进行结合分析发现, 治疗组远期 CER 均低于对照组, 这可能与治疗组患者远期功能恢复情况较好, 仅需要服用少量二级预防药物有关。该研究证明了银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的安全性、有效性和经济性。

银杏内酯注射液含有高水平白果内酯, 能够抑制谷氨酸递质的释放^[6-7]、阻断上游缺血级联反应, 同时能够增强线粒体呼吸链功能、增加神经元与胶质细胞 ATP 能量的供给, 综合起到保护神经元、胶质细胞的作用; 银杏内酯 A、B、C 是最具有临床应用价值的天然 PAF 受体拮抗剂, 能够多途径抑制血小板聚集、抗炎, 起到保护微血管和保护胶质细胞的作用^[8]。另外银杏内酯还能拮抗 NMDA-eNOS-PSD95 途径的超氧化操作所致的神经元调亡, 和白果内酯配合调控缺血级联反应中兴奋毒-钙超载-超氧化反应-神经元调亡通路^[9-11], 因此银杏内酯注射

液可以全程保护神经血管单元、多靶点保护脑组织。另外大量研究结果表明,银杏内酯注射液及其组份还能保护血管内皮细胞、促进受损血管内皮细胞生成,并形成网状、管状结构;促进神经再生并明显促进髓鞘轴突产生;促进星型胶质细胞分泌 GDNF 及 VEGF, 调节神经血管单元内环境的系统平衡^[12-14]。银杏内酯从多方面对缺血性脑卒中患者起到治疗作用,保护受损脑组织的同时促进脑组织的修复,所以用与不用银杏内酯注射液进行治疗的患者临床结局有明显差异。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [2] 任占利, 王顺道, 高颖. 中风病辨证诊断标准 (试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17 (3): 64-66.
- [3] 肖世富. 神经心理测验和评定量表在阿尔茨海默病的应用及价值 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5(3): 137-140.
- [4] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京, 人民卫生出版社, 2007.
- [5] 张顺国, 陈敏玲, 唐跃年, 等. 药物经济学研究方法 [J]. 医药导报, 2000, 19(5): 495-496.
- [6] Jensen A A, Begum N, Vogensen S B, et al. Probing the pharmacophore of ginkgolides as glycine receptor antagonists [J]. J Med Chem, 2007, 50(7): 1610-1617.
- [7] Lang D, Kiewert C, Mdzinarishvili A, et al. Neuroprotective effects of bilobalide are accompanied by a reduction of ischemia-induced glutamate release *in vivo* [J]. Brain Res, 2011, 1425: 155-163.
- [8] Fang W, Deng Y, Li Y, et al. Blood brain barrier permeability and therapeutic time window of Ginkgolide B in ischemia-reperfusion injury [J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 39(1-3): 8-14.
- [9] Nishida S, Satoh H. Mechanisms for the vasodilations induced by Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta [J]. Life sciences, 2003, 72(23): 2659-2667.
- [10] Satoh H, Nishida S. Electropharmacological actions of Ginkgo biloba extract on vascular smooth and heart muscles [J]. Clin Chim Acta, 2004, 342(1-2): 13-22.
- [11] Nishida S, Satoh H. Age-related changes in the vasodilating actions of Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta [J]. Clin Chim Acta, 2005, 354(1-2): 141-146.
- [12] Watanabe C M, Wolfram S, Ader P, et al. The *in vivo* neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(12): 6577-6580.
- [13] Chen Y S, Liu C J, Cheng C Y, et al. Effect of bilobalide on peripheral nerve regeneration [J]. Biomaterials. 2004, 25(3): 509-514.
- [14] Zheng S X, Zhou L J, Chen Z L, et al. Bilobalide promotes expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in rat astrocytes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(2): 151-155.