

· 用药指南 ·

3 种药物治疗轻中度溃疡性结肠炎的成本-效果比较

寿张轩¹, 金 雪¹, 阮洪军²

(浙江省人民医院 1. 药剂科; 2. 消化科, 杭州 310014)

[摘要] 目的 比较柳氮磺吡啶、美沙拉嗪和奥沙拉秦钠治疗轻、中度溃疡性结肠炎的成本-效果。方法 将62例门诊轻、中度溃疡性结肠炎患者随机分为3组, A组21例给予柳氮磺吡啶片餐后口服, 每次1.0 g, qid; B组22例给予美沙拉嗪缓释颗粒剂餐中口服, 每次1.0 g, qid; C组19例给予奥沙拉秦钠胶囊餐中口服, 每次1.0 g, tid。疗程均为4周。并运用药物经济学原理进行成本-效果分析。结果 柳氮磺吡啶、美沙拉嗪和奥沙拉秦钠治疗轻、中度溃疡性结肠炎的成本-效果比(C/E)分别为17.47, 28.14和21.20; 美沙拉嗪和奥沙拉秦钠的增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)分别为48.96和27.77。结论 奥沙拉秦钠是溃疡性结肠炎的较佳治疗药物。

[关键词] 药物经济学; 成本-效果分析; 结肠炎, 溃疡性

[中图分类号] R975.2; F407.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)05-0476-03

Cost-effectiveness Analysis of 3 Drugs for the Treatment of Ulcerative Colitis

SHOU Zhang-xuan¹, JIN Xue¹, RUAN Hong-jun² (1. Department of Pharmacy; 2. Department of Digestion, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT Objective To evaluate the economic effectiveness of 3 drugs for the treatment of ulcerative colitis.

Methods A total of 62 ulcerative colitis outpatients was randomly allocated into 3 groups as given sulfasalazine (A), mesalazine (B) and olsalazine sodium (C), respectively. A cost-effectiveness analysis was performed under the principles of pharmacoeconomics.

Results The cost-effectiveness ratios (C/E) of 3 drugs were 17.47, 28.14 and 21.20, respectively. Compared with A, the incremental cost-effectiveness ratios ($\Delta C/\Delta E$) were 48.96 for B and 27.77 for C.

Conclusion Among 3 drugs, olsalazine sodium is the optimal drug for the treatment of ulcerative colitis.

KEY WORDS Pharmacoeconomics; Cost-effectiveness analysis; Colitis ulcerative

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、反复发作的肠疾病,该病病因不明。柳氮磺吡啶(SASP)是临床第一种被用于治疗UC且目前仍常用的5-氨基水杨酸类药物,该药口服后在结肠细菌偶氮还原酶的作用下释放5-氨基水杨酸,进而起到治疗UC的作用。但SASP可导致溶血性贫血、药物性肝炎、胰腺炎、可逆性精子异常及肠炎恶化等不良反应^[1],限制了该药在临床的大剂量长期应用;美沙拉嗪(mesalazine,商品名:艾迪莎,又名5-氨基水杨酸,5-ASA)控释制剂能够在UC病变局部(远端回肠和结肠)缓慢释放出5-ASA,该药对活动期轻中度UC患者安全有效^[2,3];奥沙拉秦钠(sodium olsalazine)为美沙拉嗪的前体药物,口服后在结肠经细菌裂解成二分子5-ASA而发挥作用,是治疗UC的一种有效而安全的新药^[4,5]。以上三种药物广泛用于轻、中度UC的门诊治疗,但疗效不一,价格相差悬殊,因而有必要运用药物经济学原理,对三种药物的有效性、安全性和经济性

进行综合考察,为UC患者寻找一种较佳的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选患者均为2005年1~7月在浙江省人民医院消化科门诊就诊并符合以下条件的患者:①用药前一周经肠内窥镜检查证实有活动性UC;②临床上有持续性或反复发作性黏液血便和腹痛症状,大便常规培养及霉菌培养无致病菌;③UC的病情程度为轻、中度(轻度:腹泻 ≤ 4 次 $\cdot d^{-1}$,少量血便;中度:腹泻 > 4 次 $\cdot d^{-1}$,中量血便,伴其他症状);④年龄18~65岁,性别不限;⑤治疗前一周停用一切影响UC的药物。并排除以下情况:①重型UC患者;②已知磺胺类药物或5-ASA可引起变态反应者;③未作肠镜检查,无法排除肿瘤、细菌性痢疾、阿米巴痢疾、血吸虫病、肠结核、放射性肠炎、缺血性结肠炎和单纯性直肠炎等;④心、肝、肾功能严重受损者;⑤孕妇和哺乳期妇女。

将符合上述条件的UC患者62例随机分为3组。A组21例,其中男9例,女12例,年龄19~64岁,平均(49 \pm 12)岁;B组22例,男女各11例,年龄23~63岁,平均(53 \pm 16)岁;C组19例,其中男10例,女9例,年龄23~63岁,平均(56 \pm 16)岁,各组平均年龄、

[收稿日期] 2005-08-29 **[修回日期]** 2005-10-26

[作者简介] 寿张轩(1968-),男,浙江杭州人,主管药师,学士,主要从事医院药学工作。电话:0571-85239988-3002, E-mail:shousuo@sina.com.cn。

性别构成和病情严重程度等均差异无显著性(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 A 组给予 SASP 片(上海信谊嘉华药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H31020557)餐后口服,每次 1.0 g, qid; B 组给予美沙拉嗪缓释颗粒剂(商品名:艾迪莎, Etiasa, 法国爱的法制药集团生产,进口药注册证号: H20040727)餐中口服,每次 1.0 g, qid; C 组给予奥沙拉秦钠胶囊(商品名:畅美, 天津力生制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H2000247)餐中口服,每次 1.0 g, tid。疗程均为 4 周。

1.3 观察指标 治疗前、治疗开始 2 和 4 周后随访,记录有关症状和体征,包括患者腹泻次数、腹痛程度、有无黏液血便及大便性状、体温、心率等。治疗前、治疗 2 和 4 周后检查大便、尿和血常规,治疗前及治疗 4 周后各检查一次肝、肾功能。治疗前及治疗结束后 3 d 内进行结肠镜检查,记录肠镜下表现及病变范围。记录治疗过程中有无腹泻次数增加、皮疹、神经系统症状、消化道反应、多浆膜腔积液、肝肾功能及血液系统等损害。

1.4 疗效判定标准 依据 1993 年全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会制订的疗效判断标准^[6],根据观察内容,经治疗前、后自身对比,做出疗效判定。显效:临床症状消失,大便次数 ≤ 2 次 $\cdot d^{-1}$,大便检查无红细胞、白细胞,结肠镜复查结肠黏膜正常;有效:临床症状基本消失,大便次数 2 ~ 4 次 $\cdot d^{-1}$,大便成形,大便检查每个高倍镜视野 < 10 个红细胞、白细胞,结肠镜复查黏膜轻度炎症反应或部分假息肉形成;无效:经治疗后临床症状、实验室及肠镜检查无改善。显效与有效病例计为总有效病例,并进行百分率计算。

2 结果

2.1 临床疗效 3 组均于治疗结束后进行疗效评价,结果见表 1。经检验, B 组和 C 组的疗效均优于 A 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), B 组和 C 组间疗效差异无显著性。

表 1 3 组患者治疗 4 周后的疗效 例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
A 组	21	7	5	9	57.1
B 组	22	12	7	3	86.4
C 组	19	11	6	2	89.5

2.2 成本-效果分析

2.2.1 成本的确定 成本包括公共支付部分和个人支付部分^[7]。药物经济学将方案成本分为直接成本和间接成本,直接成本又分为直接医疗成本和直接非医疗成本。直接医疗成本包括诊疗费、检验检查费、药

费、住院费和护理费等支出,由于本实验方案观察对象为门诊患者,故不存在住院费和护理费两项支出;直接非医疗成本包括患者求诊时的旅差费、食宿费、营养费等,以上项目 3 组基本相同,又难以衡量,故不记入成本;间接成本主要指患者因住院造成的工资损失,本方案虽不需住院治疗,但考虑到患者在治疗前和治疗后要做多项检查,占用时间较多,故计入 2 d 的时间成本(2004 年浙江省城镇居民人均可支配收入为 14 654 元,每天的时间成本为 40 元)。患者因病遭受的痛苦、悲伤、抑郁等难以用货币确切表达的成本计为隐性成本,此类成本可来自疾病本身,也可来自治疗该疾病的卫生服务,包括药物不良反应造成的痛苦、抑郁等。隐性成本较难计算,故均不计入。同时,为方便表述,把总成本($C_{总}$)分为三部分:① 检查成本,包括用于肝、肾功能检查,大便、小便、血常规化验,肠镜检查的费用以及诊疗费,用 $C_{检}$ 表示;② 药物成本,用 $C_{药}$ 表示;③ 时间成本,用 $C_{时}$ 表示。因此, $C_{总} = C_{检} + C_{药} + C_{时}$ 。所有费用均按照浙江省人民医院 2005 年 8 月 1 日所执行的价格进行计算,并计算总成本。

2.2.2 成本-效果分析 按照药物经济学成本-效果分析的方法^[8],对三种治疗方案进行成本-效果分析。成本-效果分析的目的在于寻找达到某一治疗效果时成本较低的治疗方案。成本-效果比(C/E)将二者有机结合起来,一般采用单位效果所花费的成本来表示。在对不同治疗方案进行分析比较时,应注意增加效果可能导致患者支出的增加,即要考虑每增加 1 个效果单位所增加的成本,即增长的成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)。增长的成本-效果分析代表一个方案的成本-效果与另一个方案比较而得到的结果,这一比值越低,表明增加一个效果单位所需追加的费用较低,该方案的实际意义越大。这里以成本-效果比最低的 A 方案为参照,其他方案与之比较而得到 $\Delta C/\Delta E$,结果见表 2。

表 2 3 种药物治疗 UC 的成本-效果分析

组别	$C/元$	$E/\%$	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A	997.30	57.1	17.47	-
B	2 431.80	86.4	28.15	48.96
C	1 897.00	89.5	21.20	27.77

2.3 敏感度分析 药物经济学评估是在某些因素的大小以及它们对成本-效果的影响都无法确定的情况下进行的,这就意味着对这些因素只能做一些假设。敏感度分析就是用来解决药物经济学评估中这种不确定性的典型方法^[9]。考虑到药物治疗总费用呈下降趋势,人均收入呈上升趋势,故将 3 种药物的价格分别

下降 10% ,时间成本增加 10% ,其他费用保持不变进行敏感度分析,结果见表 3。

2.4 不良反应 A、B、C 三组的不良反应发生率分别为 33.3% (7/21) ,9.1% (2/22) 和 21.0% (4/19)。A 组以皮肤变态反应最常见,其中皮疹 4 例(19.0%) ,白细胞减少 3 例(14.3%) ,恶心、上腹不适各 2 例(9.5%) ;B 组除 2 例(9.1%) 出现恶心外,未出现其他不良反应;C 组腹泻最常见,表现为水样腹泻 4 例(21.0%)。3 组治疗前后肝、肾功能和尿常规均未见明显异常。经检验,3 组不良反应发生率均差异无显著性(均 $P > 0.05$)。

表 3 敏感度分析结果

组别	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A	993.07	57.1	17.39	-
B	2 284.12	86.4	26.44	44.06
C	1 802.80	89.5	20.14	24.99

3 讨论

由本实验结果可知,美沙拉嗪和奥沙拉秦钠治疗 UC 的疗效相似且均优于 SASP,与文献 [2,5] 报道一致。本实验中 3 种药物的不良反应发生率差异无显著性,但不良反应性质有差异,由于 SASP 分子中存在磺胺吡啶结构,可引起变态反应、白细胞减少、不育等不良反应,约 30% 的患者无法耐受^[10];美沙拉嗪不良反应轻微,以头痛、恶心、呕吐最常见;奥沙拉秦钠的主要不良反应为腹泻,如果从小剂量开始逐步增加到治疗量,该药引起腹泻的发生率可明显降低^[4]。有文献认为,与 SASP 比较,UC 患者对美沙拉嗪和奥沙拉秦钠有更好的耐受性,后两者因不良反应导致停药的发生率也低于 SASP^[11]。因此,从有效性和安全性角度考虑,美沙拉嗪和奥沙拉秦钠是治疗 UC 的理想药物。

临床治疗中,既应保证药物的有效性和安全性,又要考虑药物的经济性以及用药对患者生活质量的影响。成本-效果分析是药物经济学常用的分析方法,通过比较不同治疗方案的 C/E 值来确定最佳治疗方案。通常情况下,药物治疗的成本增加时,其治疗效果也会提高,但两者不成正比。本实验中,C 方案的 C/E 值小于 B 方案的 C/E 值,即 C 方案达到单位效果所需的成本要比 B 方案小。另外,C 方案的 $\Delta C/\Delta E$ 值小于 B 方案的 $\Delta C/\Delta E$ 值,即每多获得一个单位的治疗效果,C 方案所增加的成本要比 B 方案小得多。由 B 方

案改用 C 方案后疗效增加,成本反而降低。

本实验中所使用的三种药物,奥沙拉秦钠是门诊治疗 UC 的最佳药物。敏感度分析结果与成本-效果分析的结果基本一致,证明了以上结论的可靠性。但由于本次试验的样本数偏少,而影响成本-效果分析的因素又多^[12](如本实验没有考虑药物不良反应带来的处理成本和隐性成本),故以上结论也存在一定的局限性。

[参考文献]

[1] Stein R B, Hanauer S B. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease[J]. *Drug Saf*, 2000, 23(5):429-448.

[2] 胡伏莲,林庚金,袁爱力,等. 美沙拉嗪治疗炎症性肠病的疗效及安全性[J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(3):201-203.

[3] Rembacken B J, Snelling A M, Hawkey P M, et al. Non-pathogenic escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 354(9179):635-639.

[4] 蔡建庭,吴林峰,杜勤,等. 奥沙拉秦钠胶囊和柳氮磺胺吡啶片治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2001, 21(10):593-595.

[5] Jiang X L, Cui H F. Different therapy for different types of ulcerative colitis in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(10):1513-1520.

[6] 郑家驹. 炎症性肠病[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,1998. 24.

[7] 蒯丽萍,张钧. 药物经济学概论[J]. *药学实践杂志*, 2005, 23(1):56-59.

[8] 徐端正. 药物经济学及其分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(2):139-142.

[9] Michael D, Jeremy H, Stéphane J. Survey of pharmaco-economic assessment activity in eleven countries[J]. *Oecd Health Working Papers*, 2003, 4:27.

[10] 许昌泰,郭学刚. 溃疡性结肠炎药物治疗现状[J]. *世界感染杂志*, 2005, 5(2):100-101.

[11] Baker D E, Kane S. The short and long-term safety of 5-aminosalicylate products in the treatment of ulcerative colitis[J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2004, 4(2):86-91.

[12] 陈文,高继明,毕康宁,等. 国内药物经济学评价研究文献的系统评估[J]. *中国药房*, 2004, 15(1):28-31.