

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.032

糖尿病周围神经病变不同给药方案的成本-效果比较*

陈巧辉,陈德志,苏宝燕,王佳坤,陈志民[△]

(中国人民解放军第九一〇医院药学科,福建 泉州 362000)

摘要:目的 比较不同药物治疗方案用于糖尿病周围神经病变(DPN)的成本-效果。方法 将120例DPN患者按治疗方案的不同分为A组、B组和C组,各40例。A组患者给予硫辛酸,B组患者给予甲钴胺联合硫辛酸,C组患者给予依帕司他联合硫辛酸治疗,比较3组患者的临床疗效和不良反应发生情况,运用成本-效果分析法分析3组患者的成本-效果、增量成本-效果,并进行敏感度分析。结果 A组、B组、C组用药成本分别为1 717.52元、2 135.84元、1 973.72元;A组总有效率为65.00%,明显低于B组的87.50%和C组的92.50% ($P < 0.05$);成本-效果比A组为26.42,B组为24.41,C组为21.34;敏感度分析支持成本-效果分析结果。3组不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。从药物经济学角度分析,C组治疗方案较理想。结论 硫辛酸联合依帕司他治疗DPN既经济又高效,值得临床医师首选。

关键词:甲钴胺;硫辛酸;依帕司他;糖尿病周围神经病变;成本-效果分析;药物经济学;合理用药

中图分类号:R969.3;R956

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0105-03

Cost - Effectiveness Comparison of Different Dosage Regimens in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

Chen Qiaohui, Chen Dezhi, Su Baoyan, Wang Jiakun, Chen Zhimin

(Department of Pharmacy, 910 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian, China 362000)

Abstract: Objective To compare the cost-effectiveness of 3 different dosage regimens in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** Totally 120 patients with DPN were randomly divided into group A, group B and group C according to different regimens. Group A was treated with lipoic acid, group B was treated with methycobal and lipoic acid, group C was treated with epalrestat combined with lipoic acid. The clinical efficacy and the adverse drug reactions were compared among the three groups. Cost-effectiveness analysis was used to analyze the cost-effectiveness ratio, the incremental cost-effectiveness ratio and the sensitivity analysis of the three groups. **Results** The cost of group A, group B and group C was 1 717.52 Yuan, 2 135.84 Yuan and 1 973.72 Yuan, respectively, and the total effective rate in group A was 65.00%, which was significantly lower than 87.50% in group B and 92.50% in group C ($P < 0.05$). Cost-effectiveness ratios were 26.42, 24.41 and 21.34 for group A, group B and group C, respectively. The results of cost-effectiveness analysis were supported by sensitivity analysis. There was no statistical significance in the incidence rate of adverse drug reaction among the three groups ($P > 0.05$). In terms of pharmacoeconomics, the regimen of group C was the most cost-effective for the treatment of DPN. **Conclusion** Lipoic acid combined with epalrestat in the treatment of DPN is economical and efficient, which is worthy of the first choice of physicians.

Key words: methycobal; lipoic acid; epalrestat; diabetic peripheral neuropathy; analysis of cost-effectiveness; pharmacoeconomics; rational drug use

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见慢性并发症,2013年的调查显示,3.47亿糖尿病患者中DPN发病率高达60%~70%。其发病隐匿,且随着病程的延长,治疗越发困难,临床主要表现为肢端感觉异常、肢体疼痛麻木、肢体乏力,严重者有发生足部溃疡和截肢的风险,已成为糖尿病致残致死的主要原因^[1]。由于DPN发病机制复杂,病情多变,临床用药方案较多,效果不一,为了探寻经济效佳的治疗方案,本研究中采用回顾性分析方法,比较了3种DPN给药方案的临床疗效,并

采用成本-效果分析法进行药物经济学评价,为临床选择恰当的治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合世界卫生组织(WHO)制定的2型糖尿病诊断标准^[2];具有DPN的临床表现,包括肢体感觉麻木、针刺感、蚁行感或烧灼样疼痛、闪痛及刀割样疼痛等;深感觉减退,跟腱反射、膝腱反射减弱、消失等;肌电图(EMG)检查提示正中神经、腓总神经和胫骨神经传

*基金项目:福建省泉州市科技计划项目[2015Z63]。

第一作者:陈巧辉,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)hui-722@163.com。

[△]通信作者:陈志民,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)0595-28919531。

导速率减慢;初诊为DPN。

排除标准:其他疾病所致外周神经病变;精神、神经系统疾病;严重肝、肾功能障碍及严重脏器病变;对本研究所用药物过敏;未按疗程完成治疗或服药依从性较差。

1.2 病例选择与分组

选取我院内分泌科2016年1月至2017年3月收治的DPN患者120例,根据治疗方案的不同分为A组、B组和C组,各40例。3组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 3组患者一般资料比较($n = 40$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程*($\bar{X} \pm s$,年)
A组	22/18	58.65 $\pm$ 3.12	12.1 $\pm$ 0.34
B组	24/16	59.43 $\pm$ 3.64	11.4 $\pm$ 0.59
C组	25/15	60.45 $\pm$ 2.98	10.9 $\pm$ 0.76

注:*指2型糖尿病病程。

1.3 方法

3组患者均严格控制饮食,同时给予胰岛素和口服降糖药基础治疗,血糖控制稳定并持续1个月以上;均使用硫辛酸注射液(丹东医创药业有限责任公司,国药准字H20065201,规格为每支12 mL:0.3 g)600 mg加0.9%氯化钠注射液(安徽双鹤药业股份有限公司,国药准字H34023608,规格为每瓶250 mL)250 mL静滴注,每日1次。在此基础上,B组加用甲钴胺注射液(日本卫材株式会社,进口药品注册证号BX20010196,规格为每支500 μ g)500 μ g,肌肉注射,每日1次;C组加服依帕司他片(山东达因海洋生物制药有限公司,国药准字H20050893,规格为每片50 mg)50 mg,每日3次。3组疗程均为28 d,治疗期间不使用其他扩血管药物及神经营养药物。

1.4 疗效判定标准

显效:自觉症状消失,膝腱反射基本恢复正常,振动觉恢复正常,正中神经和腓总神经的神经传导速率较前增加5 m/s以上或恢复正常;有效:自觉症状改善,膝腱反射、振动觉好转,正中神经和腓总神经的神经传导速率较前增加,但幅度小于5 m/s;无效:自觉症状无好转,膝腱反射、振动觉无改善,正中神经和腓总神经的传导速率无变化。总有效 = 显效 + 有效。

1.5 成本确定及成本-效果评价

药物经济学的成本包括在实施某一药物治疗方案时所投入和消耗的所有资源,包含直接成本、间接成本和隐性成本^[3]。本研究中,所有患者的间接成本、隐性成本均可忽略不计,只有使用的药物有所不同,因此成本只计算3组患者治疗周期内药品价格即可^[4]。成本-

效果分析是以特定治疗目的或临床效果为指标,分析不同治疗方案获得单位健康产出所需成本的决策方法。成本-效果比越小,该方案越具有经济性^[5]。增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)是以最低成本为参照,其他方案与之对比而得。比值最小的价值效应最大,给药方案最优,该方案的实际意义就会越大^[6]。在进行药物经济学分析时,存在较多无法控制的因素,会影响分析结果的有效性和准确性。应用敏感度分析能验证相关因素影响分析结果的程度^[5]。本研究假设药品费用下调10%,对获得成本-效果分析结果进行敏感度分析。

1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效及安全性评价

结果见表2和表3。3组患者治疗期间均未见明显不良反应,肝、肾功能及血常规等指标均无异常。

表2 3组患者神经传导速率变化比较($\bar{X} \pm s$, m/s, $n = 40$)

组别	时间	运动神经		感觉神经	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
A组	治疗前	39.4 $\pm$ 2.3	40.2 $\pm$ 2.6	37.9 $\pm$ 2.3	38.4 $\pm$ 3.1
	治疗后	42.5 $\pm$ 1.9	43.8 $\pm$ 2.3	42.2 $\pm$ 2.6	41.9 $\pm$ 2.7
B组	治疗前	39.2 $\pm$ 2.6	40.5 $\pm$ 2.3	38.2 $\pm$ 2.7	37.5 $\pm$ 3.2
	治疗后	47.1 $\pm$ 2.3**	48.2 $\pm$ 2.5**	46.9 $\pm$ 3.2**	45.4 $\pm$ 2.1**
C组	治疗前	40.7 $\pm$ 2.0	39.7 $\pm$ 2.7	37.9 $\pm$ 2.6	37.7 $\pm$ 2.8
	治疗后	48.7 $\pm$ 2.5**	48.5 $\pm$ 2.1**	47.2 $\pm$ 2.4**	45.2 $\pm$ 2.1**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与A组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。

表3 3组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

组别	显效	有效	无效	总有效
A组	14(35.00)	12(30.00)	14(35.00)	26(65.00)
B组	23(57.50)*	12(30.00)	5(12.50)*	35(87.50)*
C组	28(70.00)*	9(22.50)*	3(7.50)*	37(92.50)*

注:与A组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 药品成本-效果及敏感度分析

依据我院2016年1月的药品价格,文中所用甲钴胺注射液单价为14.94元,硫辛酸注射液单价为28.88元,氯化钠注射液单价为3.58元,依帕司他片单价为3.05元,以此计算药品总成本。3组治疗方案的成本-效果分析结果见表4,敏感度分析结果见表5。结果显示,研究结果与成本下降之前具有一致性。

3 讨论

DPN的发病机制尚不完全清楚,一般认为与代谢、血管自身免疫、氧化应激等异常有关,至今仍无有效的

表4 3组治疗方案成本-效果分析($n=40$)

组别	总成本(C ,元)	总有效率(E ,%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A组	1 717.52	65.00	26.42	-
B组	2 135.84	87.50	24.41	18.59
C组	1 973.72	92.50	21.34	9.32

表5 3组治疗方案敏感度分析($n=40$)

组别	调整后的成本(C ,元)	总有效率(E ,%)	C/E
A组	1 545.77	65.00	23.78
B组	1 922.26	87.50	21.97
C组	1 776.35	92.50	19.20

治疗方法^[7]。稳定地控制血糖水平是DPN治疗的基础与关键,对于预防DPN及延缓其病程仍有决定意义,治疗越早,效果越明显^[8]。近年来,抗氧化应激、神经营养与修复及醛糖还原酶抑制剂已成为病因治疗的核心^[9]。

硫辛酸被誉为“万能抗氧化剂”,可有效清除氧自由基,控制过氧化物,增加神经营养及血管的血流量,进而加快神经传导速率,并通过增加神经 Na^+ , K^+ -ATP酶活性改善DPN症状^[10],是近年来受到广泛关注的治疗DPN的重要药物。就机制而言,氧化应激仍是糖尿病的重要治疗靶点,但治疗策略比以往的单一抗氧化治疗更复杂,采用联合治疗方案可能更具有优势。甲钴胺是有效的神经修复剂,通过甲基化反应促进细胞核酸、蛋白和脂质的合成,特别是促进构成髓鞘的卵磷脂的合成和轴索的形成,加快修复损伤的神经组织,改善神经传导^[11]。它是治疗DPN最基本、应用最早的药物^[12]。本品与强效抗氧化剂硫辛酸联用,从不同机制发挥作用,疗效更显著^[9,13]。依帕司他为新型醛糖还原酶抑制剂,可阻断多元醇旁路,抑制醛糖还原酶活性,阻止神经细胞山梨醇蓄积,增加内皮细胞一氧化氮的生成,从而抑制高糖诱导的中性粒细胞内皮细胞及内皮黏附因子的表达,以改善周围神经的传导速率和症状,对DPN具有病因治疗作用^[13]。研究表明,依帕司他和硫辛酸通过抑制氧化应激及炎症反应可有效改善DPN患者的神经功能,且安全性较高,联合用药的效果优于单独用药^[7]。

治疗DPN,临床医师根据经验给药,有单一给药,也有联合不同机制药品给药,效果各异。本研究结果显示,B组和C组患者治疗后的神经传导速率明显加快($P<0.05$),疗效明显提高($P<0.05$),但B组与C组无明

显差异($P>0.05$),提示硫辛酸联合甲钴胺或依帕司他均可明显提高治疗DPN的疗

效,但后两者疗效无明显差异。运用成本-效果法对3种治疗方案进行分析发现,3种方案的总有效率依次为 $C>B>A$,成本及成本-效果比依次为 $A>B>C$,敏感度分析支持成本-效果分析结果。治疗过程中,3组皆无明显不良反应。从药物经济学角度看,C组治疗方案最佳。

综上所述,硫辛酸联合依帕司他治疗DPN既经济又高效,值得临床医师首选。但由于本研究为回顾性研究,样本量较小,观察时间较短,导致研究结果外推受限,尚需更多大样本、多中心的随机对照临床试验和长期随访进一步验证其药物经济学分析结果。

参考文献:

- [1] Chen Y, Wang J, Wang L, et al. Adiponectin gene polymorphisms are associated with increased susceptibility to diabetic peripheral neuropathy[J]. Biomarkers, 2015, 20(6/7): 474.
- [2] Grimaldi A, Heurtier A. Diagnostic criteria for type 2 diabetes[J]. Rev Prat, 1999, 49(1): 16-21.
- [3] 蓝雪容, 黄雪敏, 刘志芳, 等. 不同用药方案治疗支原体肺炎合并细菌感染的成本效果分析[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(4): 375-378.
- [4] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读 2015 版[M]. 北京: 科学出版社, 2014: 3-4.
- [5] 郭胜红, 汪延安, 孙文武, 等. 两种中等强度他汀类药物方案治疗高脂血症的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3610-3613.
- [6] 张清霞, 刘永欣. 运用成本-效果分析治疗2型糖尿病3种用药方案[J]. 河北医药, 2014, 36(13): 2049-2051.
- [7] 孙殿静, 谷巍, 刘晴晴. 依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3226-3229.
- [8] 李廷尉. 糖尿病周围神经病变的发病机制及诊治研究进展[J]. 右江医学, 2015, 43(3): 369-372.
- [9] 王国凤, 徐宁, 尹冬. 依帕司他、甲钴胺及 α -硫辛酸不同组合治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 779-781.
- [10] 王干, 徐昌辉, 冯婷婷. 前列地尔联合不同剂量硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2015, 8(12A): 11-13.
- [11] 侯红斌, 罗晓红. 糖尿病周围神经病变的诊治现状[J]. 光明中医, 2013, 28(2): 430-432.
- [12] 李娟, 潘勋. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果观察[J]. 临床合理用药, 2015, 8(12): 47-48.
- [13] 师革, 杨红坡. 甲钴胺联合依帕司他或 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察与比较[J]. 临床合理用药, 2015, 8(1): 51-52.

(收稿日期: 2018-01-10; 修回日期: 2018-06-06)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办