

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.027

蒙西药治疗成人原发免疫性血小板减少症的药物经济学评价*

敖格日乐图¹, 耿甄彦¹, 曹林娟¹, 张晓娟², 肖志彬³, 宝山^{1△}

(1. 内蒙古自治区国际蒙医医院药学部, 内蒙古 呼和浩特 010065; 2. 内蒙古自治区人民医院药学部, 内蒙古 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要:目的 评价蒙药古日古木-8、人免疫球蛋白(IVIG)联合醋酸泼尼松片(PDN)治疗成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的经济性。方法 采用回顾性分析法,将纳入的202例ITP患者分为蒙药组(65例)、西药组(69例)和联合组(68例),运用最小成本和成本效果分析法对3种治疗方案进行药物经济学评价。结果 蒙药组、西药组、联合组治疗14 d和1年的有效率分别为60.00%, 72.46%, 73.53%和47.69%, 37.68%, 63.24%;平均成本分别为1 072.4, 21 545.2, 22 771.1元和9 425.25, 29 555.15, 34 206.04元;增量成本效果比为186.04。结论 治疗ITP 14 d,蒙药组最经济,西药组和联合组次之;治疗1年,蒙药组最经济,联合组次之。

关键词:蒙药;西药;原发免疫性血小板减少症;药物经济学

中图分类号:R956;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)01-0089-04

Pharmacoeconomic Evaluation of Mongolian Medicine Combined with Western Medicine in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia

AO Geriletu¹, GENG Zhenyan¹, CAO Linjuan¹, ZHANG Xiaojuan², XIAO Zhibin³, BAO Shan¹

(1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia International Hospital of Mongolian Medicine, Hohhot, Inner Mongolia, China 010065; 2. Department of Pharmacy, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, China 010017; 3. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China 010110)

Abstract: Objective To evaluate the economic efficiency of Mongolian medicine Gurigu-8, human immunoglobulin(IVIG) combined with prednisone acetate(PDN) in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A retrospective study was conducted. A total of 202 cases of ITP were enrolled and divided into the Mongolian medicine group, Western medicine group and Mongolian medicine combined with western medicine group, 65, 69 and 68 cases in each group. The pharmacoeconomic evaluation of the three schemes was carried out by cost minimization and the cost effectiveness analysis. **Results** The response rate of 3 groups treated for 14 d and 1 year were 60.00%, 72.46%, 73.53% and 47.69%, 37.68%, 63.24%, respectively. The average cost was 1 072.4, 21 545.2, 22 771.1 and 9 425.25, 29 555.15, 34 206.04 Yuan. The incremental cost effectiveness ratio was 186.04. **Conclusion** Mongolian medicine is cost effective for ITP patients treated for 14 d, and is also cost effective treated for 1 year. Mongolian medicine combined with Western medicine is in the second place.

Key words: Mongolian medicine; Western medicine; immune thrombocytopenia; pharmacoeconomics

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种以孤立性血小板减少为特征的自身免疫性疾病^[1],由于患者对血小板抗原失耐受,导致血小板过度破坏及生成不足^[2-3]。醋酸泼尼松片(PDN)和静注人免疫球蛋白(IVIG)为现代医学治疗ITP的一线方案^[4],但PDN不良反应大、IVIG价格昂贵,其费用和其他慢性病如糖尿病和心力衰竭相似^[5],且复发率较高^[6]。蒙药古日古木-8治疗ITP效果显著,不良反应较少^[7]。本研究采用病例回顾性分析法,探讨不同治疗方式治疗ITP的疗效和经济性,为患者选择安全性好、疗效佳、费用合理的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《血液病诊断及疗效标准》第4版ITP诊断标准^[8];血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$;年龄 ≥ 18 岁;

性别不限。

排除标准:有颅内出血;妊娠期;不按规定方案用药;因不良反应无法继续用药而退出。

病例选择与分组:收集2012年5月至2017年9月在内蒙古国际蒙医医院及内蒙古自治区人民医院住院、门诊就诊的ITP患者270例,按病例纳入与排除标准进行筛选,符合标准共202例。按治疗方案的不同分为蒙药组(65例)、联合组(68例)和西药组(69例)。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

蒙药组:古日古木-8(内蒙古国际蒙医医院国家蒙药制剂中心,批准文号呼卫制注字(97)001-133号,规格为每袋3g)口服,每日3次,每次3g。西药组:PDN

*基金项目:2017年度内蒙古自治区卫生计生科研计划项目[201703041];内蒙古自治区蒙医药研究所项目[2016YS04]。

第一作者:敖格日乐图,女,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)0471-5152230(电子信箱)grl_88@163.com。

[△]通信作者:宝山,男,主任蒙药师,研究方向为蒙药学,(电话)0471-5182034(电子信箱)myyyxb@163.com。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	初始血小板计数 ($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)
蒙药组 ($n=65$)	23/42	44.91 $\pm$ 16.21	11.18 $\pm$ 5.16
西药组 ($n=69$)	23/46	46.66 $\pm$ 16.05	9.42 $\pm$ 5.94
联合组 ($n=68$)	22/46	48.26 $\pm$ 16.06	9.7 $\pm$ 5.69
P 值	0.990	0.307	0.154

(浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33021207, 规格为每片 5 mg) 口服, 1.0 mg/(kg · d), 至少 21 d; 联合冻干 IVIG(pH=4, 同路生物有限公司, 国药准字 S19983038, 规格为每瓶 2.5 g) 1.0 g/(kg · d), 2 d, 静脉滴注。联合组: 古日古木 - 8 + PDN + IVIG, 用法用量同前。所有服用蒙药的患者均可对症配伍其他蒙药。

1.3 疗效判定标准

完全反应(CR): 血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ (治疗后) 且无出血; 有效(R): 血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ (治疗后) 至少比基础血小板计数增加 2 倍, 且无出血; 无效(NR): 血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ (治疗后) 或增加不到基础值的 2 倍或有出血。在定义 CR, R, NR 时, 至少检测 2 次, 间隔至少 7 d。

1.4 成本确定

成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。由于数据获得的局限性, 本研究只计算了直接成本。所有成本数据均来自于医院电子病历中患者实际产生的费用。ITP 患者的治疗费用中, 门诊费用包括挂号费、化验费、药费, 住院费用包括床位费、护理费、治疗费、化验费、检查费、药费等。药品价格执行内蒙古自治区集中采购价格(IVIG 零售价 559 元/瓶, PDN 零售价 3 元/瓶, 古日古木 - 8 零售价 4.34 元/袋)。其他费用均按内蒙古自治区三级甲等医院标准收费。本研究拟跨年, 故对成本做贴现研究。

1.5 统计学处理

采用 IBM SPSS Statistics 21.0 统计学软件处理。计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示, 服从正态分布的检验用 t 检验, 不服从正态分布的, 采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 敏感度分析

最小成本分析和成本 - 效果分析中有很多变量,

应调整这些变量的取值后, 考察结果的稳定性。影响因素包括患者的基线水平(性别、年龄、初始血小板计数)、成本、临床有效率等。除对价格因素进行敏感度分析外, 为了排除混杂因素的影响, 还分别选用多元线性回归和二元 Logistic 回归模型对成本和效果进行敏感度分析。

2 结果

2.1 临床疗效评价

结果见表 2。不同治疗方案治疗 14 d, 对有效率进行 3 组独立样本的秩和检验, 结果显示, 3 组治疗效果无显著差异($P > 0.05$)。对不同治疗方案进行 2 个独立样本的秩和检验, 两两比较结果显示, 蒙药组 - 西药组、蒙药组 - 联合组、西药组 - 联合组的有效率无显著差异($P = 0.181, 0.103, 0.729$)。不同方案治疗 1 年, 对效果进行 3 组独立样本的秩和检验, 结果显示, 3 组治疗效果有显著差异($P < 0.05$)。两两比较, 蒙药组 - 西药组及蒙药组 - 联合组疗效无显著差异($P = 0.203, 0.113 > 0.05$), 西药组 - 联合组疗效有显著差异($P = 0.006 < 0.01$)。

表 2 3 组患者治疗 14 d 和 1 年临床疗效比较(14 d/年)

组别	完全反应(例)	部分反应(例)	无反应(例)	有效率(%)
蒙药组 ($n=65$)	14/13	25/18	26/34	60.00/47.69
西药组 ($n=69$)	18/9	32/17	19/43	72.46/37.68
联合组 ($n=68$)	20/17	30/26	18/25	73.53/63.24
P 值	0.22/0.013			

2.2 最小成本分析和成本 - 效果分析

由于 3 组的成本均不符合正态分布($P < 0.01$), 因此, 选用 3 个独立样本的秩和检验, 结果见表 3。3 组成本有显著差异($P < 0.01$)。两两比较结果显示, 蒙药组 - 西药组、蒙药组 - 联合组、西药组 - 联合组的治疗成本进行 2 个独立样本的秩和检验, 3 组治疗 14 d 成本无显著差异($P = 0.000, 0.000, 0.007 > 0.05$), 1 年成本有显著差异($P = 0.000, 0.000, 0.002 < 0.01$)。

结合 3 组方案效果的统计学结果进行药物经济学分析, 蒙药组和其他 2 组治疗效果无显著差异, 故选用最小成本法进行经济学评价。蒙药组的成本显著低于其他 2 组, 因此蒙药治疗 ITP 最经济。西药组和联合组的成本和效果均有显著差异, 采用成本(C) - 效果(E)分

表 3 3 组患者治疗 14 d 和 1 年成本的比较

组别	14 d						1 年					
	均值(元)	最大值(元)	最小值(元)	中位数(元)	标准差	K-S 值	均值(元)	最大值(元)	最小值(元)	中位数(元)	标准差	K-S 值
蒙药组 ($n=65$)	1 072.4	1 968.6	237.3	953.2	489.6	<0.001	9 425.25	16 298.52	3 173.41	9 390.72	4 701.86	<0.001
西药组 ($n=69$)	21 545.2	24 281.5	11 378.5	16 235.5	29 370.9	<0.001	29 555.15	89 288.10	11 378.50	27 144.38	1 995.62	<0.001
联合组 ($n=68$)	22 771.1	26 275.2	11 678.2	17 415.8	29 521.3	<0.001	34 206.04	97 101.92	12 680.60	32 145.66	1 878.48	<0.001
P 值	0.000						0.000					

析法计算(每一个备选方案成本与产出的比值,获得单位产出所需要的成本较小的一组具有较好的经济性),结果见表4。联合组的 C/E 为 542.95, 低于西药组的 777.77, 说明获得单位产出的成本低于西药组, 因此联合组较西药组更具经济性。

表4 西药组和联合组成本-效果分析

组别	成本(C,元)	效果(E,%)	C/E	ICER($\Delta C/\Delta E$)
西药组	29 555.15	38	777.77	
联合组	34 206.04	63	542.95	186.04

由于疗效有所改善,成本也有所提高,因此本研究中又进行了增量比较,即考察在一种方案基础上实施另一种方案所增加的成本和额外效果的比值($\Delta C/\Delta E$),即增量成本效果比(ICER),比值越小,说明每增加1个单位效果所需追加的成本越低,则该方案实施意义越大。根据《中国药物经济学评价指南》,阈值设定为3倍中国人均GDP。ICER为186.04,远远小于3倍GDP,因此依然是联合组更具经济性。由此可见,治疗14d蒙药组最经济,其他两组次之;治疗1年,蒙药最经济,联合次之。

2.3 敏感度分析

价格影响:2015年12月,呼和浩特地区实行药品零差价,西药费用均降低15%,蒙药费用未改变;2016年4月30日,门诊挂号费用普通号、副主任医师号、主任医师号分别提高到5,10,15元。对其成本进行敏感度分析,结果见表5,说明价格变动不会影响结果。治疗14d的成本,蒙药组依然最小,最经济;治疗1年的成本,联合组的 C/E 为 451.60, 低于西药组的 626.33, ICER为186.01,仍远远小于3倍GDP。因此,结果稳定可靠。

成本多元线性回归分析:成本数据采用多元线性回归模型进行敏感度分析^[9],以成本为因变量,以组别、性别、年龄、初始血小板计数、效果为自变量。分析结果显

示,治疗14d和1年的调整 R^2 分别为0.338和0.336,说明线性方程对真实数据的拟合较好。方差膨胀因子(VIF) < 10说明无多重共线性。3组治疗14d、1年的成本有显著差异($P=0.000, 0.000$),以蒙药组最低,与基础分析结果一致。成本多元线性回归结果见表6。

表6 成本的多元线性回归分析

项目	14 d			1 年		
	B	P 值	VIF	B	P 值	VIF
组别	10 617.549	0.000	1.025	12 262.370	0.000	1.030
性别	-2 023.064	0.582	1.035	-115.466	0.957	1.036
年龄	-184.893	0.081	1.035	36.557	0.548	1.033
初始血小板计数	-684.537	0.025	1.037	-277.029	0.117	1.044
效果	5 950.245	0.112	1.029	-625.009	0.755	1.034

效果二元 Logistic 回归分析:本研究中以是否有效为因变量,以组别、性别、年龄、初始血小板计数为协变量,进行二元 Logistic 回归分析,模型预测值 68.8%, 60.1%, 说明模型能很好拟合观察数据。效果的二元 Logistic 回归分析结果见表7。3组治疗14d的有效率无显著差异($P>0.05$),与基础分析结果一致;治疗1年的有效率有显著差异($P<0.05$),与基础分析西药组和联合组疗效有显著差异一致。

3 讨论

20世纪60年代,蒙药已成功治疗ITP^[10]。古日古木-8对血小板低下而出血的ITP患者有较满意的疗效^[11],其配合其他蒙药可增加血小板的数量^[12]。毒理学研究表明,治疗ITP的蒙药正常剂量下对小鼠无毒性反应,甚至高剂量对小鼠的心、肝、肾等也未发现毒性反应^[13]。长期服用醋酸泼尼松,几乎每例患者均出现不同程度的不良反应,如cushing症、高血压、糖尿病、骨质疏松、消化性溃疡、体液潴留、激素性精神病、免疫力低下造成严重感染等^[6]。但由于本研究为回顾性研究,不

表5 3组患者治疗14d和1年成本的敏感度分析

组别	14 d				1 年			
	均值(元)	最大值(元)	最小值(元)	中位数(元)	成本(C,元)	效果(E,%)	C/E	ICER($\Delta C/\Delta E$)
蒙药组	1 072.4	1 968.6	237.3	953.2				
西药组	19 097.2	21 017.5	9 746.5	13 827.5	23 800.64	38	626.33	186.01
联合组	20 323.1	23 011.2	10 046.2	15 007.8	28 450.89	63	451.60	

表7 效果的二元 Logistic 回归分析结果

项目	14 d					1 年				
	B	S.E	Wals	d_f	P 值	B	S.E	Wals	d_f	P 值
组别	0.313	0.192	2.666	1	0.103	0.343	0.178	3.699	1	0.049
性别	-0.064	0.333	0.037	1	0.847	-0.136	0.308	0.193	1	0.660
年龄	0.009	0.010	0.796	1	0.372	-0.005	0.009	0.274	1	0.601
初始血小板计数	0.037	0.028	1.822	1	0.177	0.045	0.026	3.124	1	0.077
常量	-0.467	0.834	0.314	1	0.575	-0.700	0.778	0.811	1	0.368