

· 药物经济 ·

联合缬沙坦用药治疗乙型肝炎肝纤维化的成本—效果分析

朱凌云, 许岭*, 童宁, 俞斐, 马力 (东南大学附属第二医院, 南京 210003)

摘要 目的: 评价两种治疗慢性乙型肝炎肝纤维化方案的成本—效果。方法: 90 例乙型肝炎肝纤维化患者随机分为恩替卡韦加复方鳖甲软肝组 (A 组) 和恩替卡韦加复方鳖甲软肝片联合缬沙坦组 (B 组), 疗程 6 个月。分别在治疗前后检测两组患者的肝纤维化指标、瞬时弹性成像, 计算有效率, 比较两种方案的成本—效果。结果: A 组成本为 9232.50 元, 有效率为 78.26%, 成本—效果比为 11797; B 组成本为 9527.70 元, 有效率为 86.36%, 成本—效果比为 11031, B 组方案具有较好的成本—效果。结论: 恩替卡韦加复方鳖甲软肝联合缬沙坦组治疗慢性乙肝肝纤维化优于恩替卡韦加复方鳖甲软肝片组。

关键词: 缬沙坦; 乙型肝炎肝纤维化; 成本—效果分析

中图分类号: R512.6; R657.31 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)03-0258-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.03.005

Cost-effectiveness Analysis of Combined Valsartan Medication in the Treatment of Chronic Hepatitis B Fibrosis

Zhu Lingyun, Xu Ling*, Tong Ning, Yu Fei, Ma Li (The Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, China)

Abstract Objective: To analyze the cost-effectiveness of two medication schemes in the treatment of chronic hepatitis B fibrosis. **Methods:** 90 cases of chronic hepatitis B fibrosis were randomly divided into entecavir Fufang Biejia Ruangan tablets group (group A, $n=46$) and entecavir Fufang Biejia Ruangan tablets combined with Valsartan group (group B, $n=34$). The liver fibrosis index and transient elastography of 2 groups were detected before and after 6-month-treatment, and effective rate was calculated to compare the cost-effectiveness of the 2 groups. **Results:** The cost, effective rate and cost-effectiveness ratio of group A were 9232.50 yuan, 78.26% and 11797 respectively; those of group B were 9527.70 yuan, 86.36% and 11031 respectively; indicating group B had better cost-effectiveness. **Conclusion:** The cost-effectiveness of entecavir and Fufang Biejia Ruangan tablets combined with Valsartan is better than that of entecavir and Fufang Biejia Ruangan tablets in the treatment of chronic hepatitis B fibrosis.

Keywords: valsartan; chronic hepatitis B fibrosis; cost-effectiveness analysis

基金项目: 南京市科技发展基金临床药学基金资助项目 (编号 2012YX014)

作者简介: 朱凌云, 硕士, 主管药师, 主要从事医院药学研究; E-mail: zhly118714@163.com

通信作者: 许岭, 副主任药师; Tel: (025) 83626153

肝纤维化是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时,肝脏中细胞外基质(ECM)增生与降解失去平衡,进而导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程,是各种慢性肝病向肝硬化进展的必经阶段,是一种可逆的基质代谢平衡和肝脏结缔组织重构过程^[1-2]。早期肝脏慢性损伤过程中ECM累积所形成的肝纤维化是可以逆转的,而一旦形成肝硬化则难以逆转。因此,抗肝纤维化治疗是控制肝纤维化发展的重要途径,也是治疗慢性乙肝的一个重要手段。而慢性乙型肝炎疾病需要长期的治疗,所需费用较高,给患者及社会带来沉重的负担^[3],因此选择一种安全、有效、经济的治疗方案具有重要的意义^[4]。研究证实,血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensinII receptor blockers, ARBs)对肝纤维化有治疗作用^[5]。因此,本研究选择抗病毒药物和抗肝纤维化药物以及两者联合使用血管紧张素II受体拮抗剂缬沙坦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,对两种方案进行成本-效果分析,从药物经济学角度寻求较优的治疗方案,为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例的选择

选择2015年4月至2015年10月在我院治疗的慢性乙肝肝纤维化患者90例,其中男48,女42例,年龄25~60岁,平均年龄(45.3±11.9)岁,诊断标准参照2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]。排除合并酒精性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、血吸虫病、自身免疫性肝病及重叠感染其他肝炎病毒、精神病、失代偿期肝硬化及严重心、肾疾病患者,并排除3个月内服用过抗纤维化中成药的患者。选择其中瞬时弹性成像(FS)结果>7.3的患者90例作为研究对象。入选病例随机分成两组,其中A组46例,B组44例。两组患者年龄、性别、肝纤维化指标[血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)及Ⅳ型胶原(CⅣ)]、FS比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方案

按用药不同,将病例分成两组:A组46例,恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司),0.5 mg po qd,复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技有限公司),2.0 g po tid;B组44例,恩替卡韦分散片0.5 mg po qd,复方鳖甲软肝片,2.0 g po tid,合用缬沙坦胶囊(常州四药制药公司),

40 mg po qd。2组均连用6个月(180 d)。

1.3 观察指标及疗效判定标准

肝活检虽是判断肝纤维化的“金标准”,但因其为有创检查,难以重复进行。因此,本研究采用肝纤维化指标和FS进行临床客观效果的判断,这两项指标具备无创、无痛、快速、操作简单等优点,对肝纤维化的诊断具有较高的准确性和较好的重复性,分别在用药前和用药6个月后进行检测。

1.3.1 肝纤维化指标

即HA、LN、PCⅢ和CⅣ,其中有两项检测值在治疗后比治疗前水平下降30%为有效;症状体征及化验指标治疗前后比较无明显变化为无效。

1.3.2 FS

FS测量的是肝脏硬度,当FS所示肝脏硬度降低10%以上时为有效。由于FS受腹水、中心静脉压、测量时间段、操作手法等因素影响^[7],因此本研究所有FS结果均取自同一时间段、同一台操作机器,操作员均经过标准操作规程(SOP)培训,且手法一致。

1.4 成本的确定

药物经济学的成本(C)是医疗服务过程中所投入的人力、物力资源的综合货币表现,包括直接成本、间接成本和无形成本^[8],由于间接成本如交通费等因患者的经济条件等原因而差异较大,而无形成本又难以用货币确切计算,因此,本研究中的治疗成本主要包括药品费、检查费、治疗费等,以上费用按照江苏省“三甲”医院药品及诊疗标准收费。

1.5 统计学方法

使用SPSS19.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,组间比较采用 F 检验,两两比较采用 q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗前,两组患者HA、LN、PCⅢ、CⅣ和FS比较,差异无统计学意义。治疗后,各指标较治疗前均有明显降低,治疗组(B组)下降更显著。治疗前后,组内比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组(B组)与对照组(A组)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,A组患者的有效率为78.26%,B组患者的有效率为

86.36%。治疗前后肝纤维化指标和FS结果见表1, 两组治疗方案的有效率比较见表2。

表1 两组患者治疗前后肝纤维化指标和FS结果

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

临床指标		A组 (n=46)		B组 (n=44)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肝纤维化指标	HA	253.3 ± 69.2	124.4 ± 35.1*	262.1 ± 70.9	112.1 ± 30.2*
	LN	147.2 ± 36.1	117.3 ± 21.0*	159.1 ± 32.5	79.7 ± 20.1* #
	PC III	178.3 ± 60.1	130.9 ± 50.1*	188.8 ± 64.3	119.9 ± 56.1
	C IV	178.9 ± 31.3	132.1 ± 22.2*	172.8 ± 29.3	100.2 ± 29.6* #
FS		15.3 ± 4.1	7.8 ± 3.1	16.9 ± 3.8	7.3 ± 3.5

注: *表示与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

表2 两组治疗方案有效率的比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
A	46	9	27	10	78.26
B	44	5	33	6	86.36

2.2 不良反应

A组患者无不良反应主诉, B组治疗过程中有4例患者出现头晕, 血压下降5 mmHg, 但均未低于90/60 mmHg, 其余患者均未发现头晕、乏力、胃肠道反应等不适反应, 病人耐受性较好。两组患者治疗前后血压和心率无明显变化。

2.3 治疗成本比较

本研究统计了6个月(180 d)的直接医疗成本, 期间药价和其他费用未进行过调整, 故以2015年1月1日药房零售价为准。两组患者在用药前和用药6个月後均需进行相同的检查和检测, 其中一次成本包括肝纤维化指标(HA、LN、PC III和C IV)检测, 肝脏弹性测定及彩色图像打印, 静脉抽血, 一次性采血针和真空采血管等耗材成本。A组患者服用恩替卡韦分散片, 规格: 0.5 mg × 7片, 价格: 169元/盒; 复方鳖甲软肝片, 规格: 0.5 mg × 48片, 价格: 86.17元/盒。A组患者的治疗药物总成本=(24.14元/片 × 1片 + 1.80元/片 × 12片) / 天 × 180天 = 8233.2元。B组患者服用恩替卡韦分散片, 规格: 0.5 mg × 7片, 价格: 169元/盒; 复方鳖甲软肝片, 规格: 0.5 mg × 48片, 价格: 86.17

元/盒; 缬沙坦胶囊, 规格: 40 mg × 14片, 价格: 22.99元/盒。B组患者的治疗药物总成本=(24.14元/片 × 1片 + 1.80元/片 × 12片 + 1.64元/片 × 1片) / 天 × 180天 = 8528.4元。两组的检查、治疗等费用相同, 共计999.30元, 因此, A、B两组患者总的治疗成本分别为9232.50元和9527.70元。

2.4 成本-效果比和增量成本-效果比

成本-效果分析(CEA)是药物经济学最早应用和最主要的评价方法之一, 其目的在于通过分析寻求达到同一治疗效果的最经济有效的治疗方案, 其特点是治疗的效果不用货币单位标示, 而是以特定的临床治疗目的为衡量指标。本文采用成本-效果比值法, 即每产生一份效果所需的成本, 成本-效果比(C/E)=总成本/痊愈率或有效率。增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)是指给予一单位增量成本所能产生的增量效果^[9]。二者均为药物经济学评价的常用手段。由结果可知, B组治疗方案的经济性及临床效果较A组好。从增量成本-效果比来看, B组的 $\Delta C/\Delta E$ 为36.44, 即每增加一单位效果需多付出36.44元的成本。两组治疗方案的成本-效果比和增量成本-效果比见表3。

表3 两组治疗方案成本—效果分析

组别	例数	成本 (C) / 元	效果 (E) / %	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A	46	9232.50	78.26	11797	-
B	44	9527.70	86.36	11031	36.44

2.5 敏感度分析

药物经济学中, 由于所用数据常具有不确定性和潜在的偏倚性^[10], 所用变量通常较难准确地测定出来。因此, 必须进行敏感度分析, 以判断各个敏感因素的波动对研究结果造成的影响。2015年10月31日起, 南京地区城市公立医院医药价格综合改

革启动, 药品零差率销售和医疗服务价格调整, 本研究假设药品、材料成本下降15%, 检查、治疗成本上涨10%, 进行敏感度分析, 结果显示, 价格调整后B组的 $\Delta C/\Delta E$ 为31.78, 与表3成本—效果分析基本一致, 说明成本的浮动对结果的影响不明显, 见表4。

表4 两组治疗方案敏感度分析

组别	例数	成本 (C) / 元	效果 (E) / %	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A	46	8240.10	78.26	10529	-
B	44	8497.50	86.36	9839	31.78

3 讨论

肾素—血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 与肝纤维化的发生关系密切, 慢性肝病患者RAS易被激活, 导致其最重要的活性产物血管紧张素II (AngII) 水平异常升高, 是肝纤维化发生、发展的重要原因之一。ARB类药物具有良好的抗肝纤维化作用, 可以成为抗肝纤维化治疗的首要靶标^[11]。缬沙坦对于乙肝肝纤维化有确切的疗效^[12], 在抗肝纤维化的同时对正常血压无影响, 对于高血压合并肝纤维化的患者更为有利。

恩替卡韦通过特异性抑制HBV-DNA聚合酶反转录活性部位, 可快速高效抑制HBV-DNA的复制, 已经广泛地应用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗。在抗病毒治疗过程中, 核苷类似物发生耐药的概率随着用药时间的延长而增加, 恩替卡韦的耐药率最低^[13], 从长远的抗病毒治疗考虑, 高疗效、低耐药性的恩替卡韦应是一种较为合理的治疗方案。但抗病毒治疗不能完全取代抗肝纤维化治疗, 如临床所见乙型肝炎肝硬化的病毒血清指标已经好转, 但肝纤维化仍在发展。

复方鳖甲软肝片可化瘀解毒, 益气养血, 通过多靶位影响肝纤维化逆转及形成环节, 产生抗纤

维化疗效, 有效抑制肝纤维化的进展^[14]。已有研究证实复方鳖甲软肝片有明显的抗纤维化作用并可使代偿性肝硬化在一定程度上逆转^[15]。

本研究分析了联合缬沙坦用药抗乙肝肝纤维化的成本—效果, 从结果看, B组方案的有效率高于A组。B组方案的C/E低于A组, 成本—效果较好。以A组为参照, B组每增加一单位效果只需多支付36.44元的增量成本。敏感度分析结果显示药品、耗材、检查、治疗成本的浮动不会影响评价结果。因此, 联合缬沙坦治疗乙肝肝纤维化是较理想的治疗方案, 可在临床推荐应用。由于本研究样本数量小以及计算成本时将间接成本和无形成本忽略不计, 尚存在不足之处, 在以后的研究中需要完善并扩大样本量。

参考文献:

- [1] Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marliez, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease—new View[J]. Pol Merkur Lekarski, 2008, 24: 568-571.
- [2] Lim YS, Kim WR. The Global Impact of Hepatic Fibrosis and End-stage Liver Disease[J]. Clin Liver Dis, 2008, 12 (4): 733-746.

- [3] 丁继光. 拉米夫定联合 α -2b 干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的早期应答[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(6): 91-93.
- [4] 林惊世. 3种核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(6): 475-477.
- [5] M Kamruzzman Munshi, Mohammad N Uddin, Shannon S Glaser. The Role of the Renin-angiotensin System in Liver Fibrosis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2011, 236(5): 557-566.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2010年版[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 1-12.
- [7] 马科, 丁红方, 黄加权, 等. Fibroscan 检测肝纤维化结果影响因素的研究进展[J]. 肝脏, 2010, 15(3): 77-79.
- [8] 丁毅. 进口与国产恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本及效果分析[J]. 河北医学, 2014, 20(4): 578-581.
- [9] 范文君, 侯金林, 江家骥, 等. 应答指导治疗策略下聚乙二醇干扰素 α -2a 与恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2013, (2): 19-22.
- [10] 伍红艳, 田彩林. 基于文献计量分析看国内药物经济学评价研究的现状及发展[J]. 中国药房, 2015, 26(17): 2305-2307.
- [11] Friedman SL, Rockey DC, Bissel DM. Hepatic fibrosis 2006: report of the Third AASLD Single Topic Conference[J]. Hepatology, 2007, 45(1): 242-249.
- [12] 朱凌云, 童宁, 俞斐. 缬沙坦对肝纤维化患者肝纤维化指标的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 176-178.
- [13] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2010年版[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2): 13-15.
- [14] 龚启明, 肖家诚, 周秋霞. 复方鳖甲软肝片治疗 50 例肝纤维化的临床研究[J]. 临床肝胆杂志, 2006, 22(3): 1361-1363.
- [15] 蒯武, 刘心娟, 魏南, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化疗效的系统评价[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2007, 16(1): 69-72.

(收稿日期 2016年6月17日 编辑 邹宇玲)