

# 西格列汀治疗 2 型糖尿病的药物经济学研究

祝菁菁\*, 陈 文<sup>#</sup>(复旦大学公共卫生学院, 上海 200032)

中图分类号 R19;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0157-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.04

**摘要** 目的:考察西格列汀治疗 2 型糖尿病的健康效果、成本及成本-效果。方法:通过 PubMed、Web of Scienic 检索与筛选文献,选择不同的糖尿病治疗方案进行比较,包括西格列汀合并二甲双胍 vs. 格列美脲合并二甲双胍、西格列汀合并二甲双胍 vs. 阿卡波糖合并二甲双胍、西格列汀单药 100 mg vs. 阿卡波糖单药 100 mg, tid。运用英国预测结局模型对不同治疗方案的长期治疗成本与长期治疗效果分别进行两两比较,并作出经济学评价。模型运行时间为 40 年,成本与效用的贴现率为 3.0%。结果:与格列美脲合并二甲双胍、阿卡波糖合并二甲双胍比较,西格列汀合并二甲双胍方案延长的生命年(LYG)分别为 0.03 年和 1.22 年,每延长 1 个 LYG 所需的额外费用分别为 44 055 元和 1 923 元,低于世界卫生组织(WHO)建议的 3 倍人均国内生产总值(GDP)(125 724 元);且分别延长了 0.02 个质量调整生命年(QALY)和 0.95 个 QALY;每延长 1 个 QALY 所需的额外费用分别为 58 717 元和 2 475 元,低于 WHO 建议的 3 倍人均 GDP(125 724 元)。与阿卡波糖单药 100 mg, tid 比较,西格列汀单药 100 mg/d 方案处于绝对优势,延长了 LYG(0.72 年)和 QALY(0.58 年),且节约了费用(557 元)。结论:按照 WHO 建议的 3 倍人均 GDP 为阈值(125 724 元),西格列汀治疗 2 型糖尿病具有较好的成本-效果。

**关键词** 西格列汀;格列美脲;阿卡波糖;药物经济学;2 型糖尿病;英国预测结局模型

## Pharmacoeconomic Evaluation of Sitagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

ZHU Jingjing, CHEN Wen (School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate health effect, cost and cost-effect of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. METHODS: By retrieving PubMed, Web of Science, different diabetes mellitus therapy plans were selected and compared, including sitagliptin combined with metformin vs. glimepiride combined with metformin, sitagliptin combined with metformin vs. acarbose combined with metformin, sitagliptin 100 mg vs. acarbose 100 mg, tid. UKPDS Outcomes Model was used to compare the long-term medical costs and outcomes among different therapy plans, and evaluated their economic effects. The model operated for 40 years, and both future costs and clinical benefits were discounted by 3.0%. RESULTS: Compared to the therapy of glimepiride or acarbose combined with metformin, the therapy of sitagliptin combined with metformin prolonged 0.03 and 1.22 years of life (LYG) per patient, and the additional costs were 44 055 yuan and 1 923 yuan for each year of life obtained, respectively, which were lower than 3-fold GDP (125 724 yuan) suggested by WHO; the add-on of sitagliptin provided a gain of 0.02 quality adjusted life year (QALY) and 0.95 QALY per patient, and the additional costs were 58 717 yuan and 2 475 yuan for each QALY respectively, which were lower than 3-fold GDP (125 724 yuan) suggested by WHO. Compared to acarbose monotherapy (100 mg, tid), the sitagliptin monotherapy (100 mg/d) was dominant, with longer LYGs (0.72 years) and QALYs (0.58 years) gained and lower cost (557 yuan saved). CONCLUSIONS: According to 3-fold GDP (125 724 yuan) recommended by WHO as threshold, sitagliptin demonstrate good cost-effectiveness in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

**KEYWORDS** Sitagliptin; Glimepiride; Acarbose; Pharmacoeconomics; Type 2 diabetes mellitus; UKPDS Outcomes Model

- 院药杂志, 2015, 35(12): 1 108.
- [18] Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitis[J]. *Med Mal Infect*, 2009, 39(6): 356.
  - [19] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guideline by the infection disease society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adult and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285.
  - [20] 范洪伟, 吕玮, 王焕玲, 等. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 44 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 210.
  - [21] Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes[J]. *Nature*, 2015, 517(7 536): 540.
  - [22] Viviani Anselmi C, Briguori C, Roncarati R, et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(11): 1 166.
  - [23] Cattaneo M. Potential clinical utility of genetic and platelet function tests in patients on treatment with clopidogrel[J]. *J Cardiovasc Med*, 2013, 14(1): S16.
  - [24] 王化明, 赖萍, 谢娟. 用 NONMEM 法建立癫痫患者丙戊酸群体药代动力学模型[J]. *今日药学*, 2012, 22(1): 1.
  - [25] 周素琴, 张鸿燕, 赵慧. 血药浓度监测技术的进展及存在的问题[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(7): 568.

(收稿日期: 2015-10-16 修回日期: 2015-12-11)

(编辑: 张元媛)

### 本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址: 江苏省南京市玄武区长江路 188 号德基大厦 22 层  
电话: 025-86816983 邮编: 210018

\* 硕士研究生。研究方向: 卫生经济学。电话: 0571-85893132。

E-mail: zhujjh@126.com

<sup>#</sup> 通信作者: 教授, 博士。研究方向: 卫生经济学。电话: 021-33565170。E-mail: wenchen@fudan.edu.cn

目前,全球糖尿病患病率增长迅速,2000年全球各年龄组合计糖尿病患病率约为2.8%,预计到2030年将增长至4.4%;糖尿病患者人数相应地也由2000年的1.71亿增长至2030年的3.66亿<sup>[1]</sup>。在我国,糖尿病早已成为继肿瘤、心脑血管疾病之后排在第三位的严重慢性非传染性疾病<sup>[2]</sup>。2008年的糖尿病调查<sup>[3]</sup>结果显示,我国20岁以上的成人中糖尿病患病率为9.7%,全国糖尿病患者接近1亿,我国已成为全球范围糖尿病增长最快的地区并且成为世界糖尿病第一大国;而糖尿病前期的比例高达15.5%,相当于每4个成年人中就有1个高血糖状态者。

糖尿病及其并发症不仅给患者及其家庭带来不幸,同时也给社会造成沉重的经济负担。据世界卫生组织(WHO)估计,2005—2015年,我国由于糖尿病及相关心血管疾病导致的经济损失达5 577亿美元<sup>[4]</sup>。随着我国人口老龄化进程的加快、高新医疗技术和药品的应用、人均国内生产总值的显著增加,糖尿病所致的直接和间接经济损失将远远超过上述数字。

限于目前医学水平,糖尿病仍然是一种不可根治的疾病。由于该病也是一种进展性疾病,除了必须的健康教育、生活干预,糖尿病患者往往需要进行长期的药物治疗<sup>[5]</sup>。我国的糖尿病防治指南中,2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)药物治疗的首选应是二甲双胍,如接受二甲双胍治疗后血糖控制不达标,可选择加用磺脲类、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂(AGIs)、二肽基肽酶(DPP)-4抑制剂等进行二线治疗<sup>[6]</sup>。已有的关于双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、AGIs类等药物的有效性及安全性综述研究中,双胍类与磺脲类药物都具有降糖优势,但不同类型药物具有各自的不足:磺脲类药物会增加体重,使低血糖的发生率升高;噻唑烷二酮类药物可能增高低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,带来心力衰竭发病率增高的风险;AGIs类药物降糖作用较弱,且胃肠道不良反应明显<sup>[7]</sup>。

肠促胰岛素降糖作用的发现及其相应的降糖药物DPP-4抑制剂的上市为2型糖尿病的治疗带来了全新的契机。肠促胰岛素中的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)可促进 $\beta$ 细胞葡萄糖依赖性地释放胰岛素;而胰高血糖素样肽(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)不仅可促进 $\beta$ 细胞葡萄糖依赖性地释放胰岛素,还可通过葡萄糖依赖模式抑制 $\alpha$ 细胞分泌胰高血糖素,从而抑制肝脏葡萄糖生成。这两种激素分泌后由DPP-4快速裂解而失去生物学效应。DPP-4抑制剂则能抑制80% DDP-4的活性<sup>[8]</sup>,通过阻滞GLP-1和GIP的降解、延长GLP-1和GIP的完整分子结构而发挥降糖作用<sup>[9]</sup>。与磺脲类药物(虽然也能促进 $\beta$ 细胞释放胰岛素,但并不是葡萄糖依赖性地发挥功能)相比,DPP-4抑制剂的优势是:除了葡萄糖依赖性地促进 $\beta$ 细胞释放胰岛素外,还能增加 $\beta$ 细胞内胰岛素的合成,抑制胰高血糖素的分泌,这些因素可能减少了药物使用后的低血糖事件,改变疾病进程。

西格列汀(Sitagliptin)于2006年10月成为美国食品与药物管理局(FDA)批准的首个应用于临床的DPP-4抑制剂,次年其与二甲双胍的固定复方制剂获批。由于西格列汀良好的耐药性,并能较好地控制体重与低血糖,2009年美国内分泌医师协会(AACE)糖尿病临床实践指南明确DPP-4抑制剂是2型

糖尿病治疗的一线药物之一。我国也于2010年在2型糖尿病防治指南中明确指出DPP-4抑制剂是2型糖尿病治疗的二线药物之一。

格列美脲(Glimepiride)、阿卡波糖(Acarbose)分别是我国使用广泛的磺脲类、AGIs类降糖药。为了进行西格列汀与格列美脲、阿卡波糖的成本-效果比较,本研究运用国外成熟的2型糖尿病长期效用及疾病负担模型——英国预测结局模型(UKPDS outcomes model, UKPDS OM)进行分析。通过收集西格列汀、格列美脲、阿卡波糖治疗2型糖尿病的临床疗效证据,在糖尿病患者接受上述不同治疗方案的短期临床治疗而改善的健康状态下,运用UKPDS OM进行健康效用及治疗成本的长期模拟,从而进行增量成本-效果(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)分析,作出经济学评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 UKPDS OM

UKPDS OM是针对2型糖尿病患者、可模拟患者长期经济成本与健康产出[包括生命年(Life year gain, LYG)、质量调整生命年(Quality adjusted life year, QALY)等指标]的模型<sup>[10-11]</sup>,为临床指南的制定和各种糖尿病干预措施的经济学评价提供依据。UKPDS OM根据糖尿病患者的健康状况、危险因素资料、并发症的生存质量影响及其治疗成本等信息,结合模型中已经设置的转归参数(并发症、死亡率、危险因素方程),实现长期的模拟。UKPDS OM模拟流程图见图1。

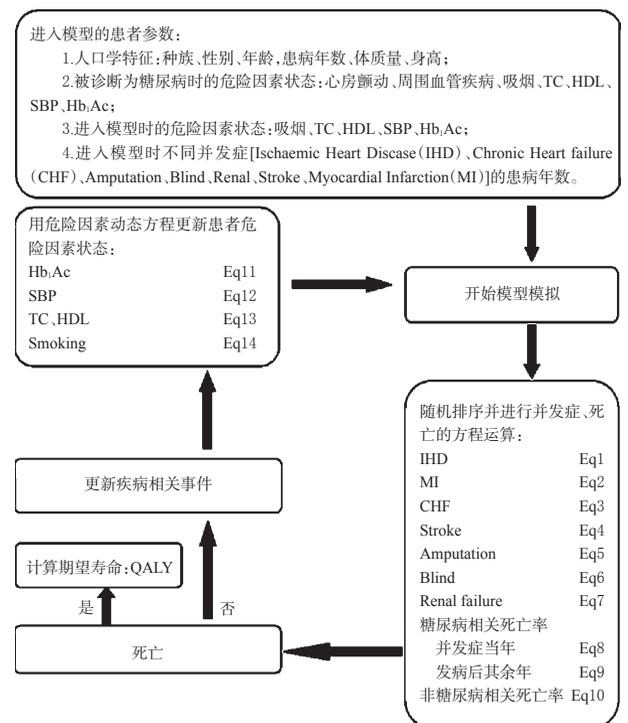


图1 UKPDS OM模拟流程图

Fig 1 Flow chart for UKPDS OM simulation

1.1.1 进入模型的参数<sup>[11]</sup> ①糖尿病患者的健康状况及危险因素。包括进入模型时人口学特征、被诊断为糖尿病的危险因素、进入模型时的危险因素、进入模型时并发症的患病年数等信息(见图1中“进入模型的患者参数”部分)。这是患者健康状态转归的起始数据。②不同并发症的生存质量影响参数。糖尿病患者并发其他疾病后,患者的生存质量将受到不

同程度的影响,决定长期模拟后患者的健康效用水平。③不同并发症的治疗费用。一旦发生并发症,患者的治疗费用将有不同程度的变化。根据并发症特点,将分为致命性与非致命性状态;对于非致命性的并发症,其治疗费用分为发病第1年的治疗费用、随后每年的治疗费用。进入模型的参数可根据研究需要结合实际进行设置。

1.1.2 模型中已设置的转归参数<sup>[10]</sup> UKPDS OM中已经设置的参数包括7种重大并发症[心肌梗死(MI)、缺血性心脏病(IHD)、卒中(Stroke)、慢性心力衰竭(CHF)、截肢(Amputation)、肾衰竭(Renal)、失明(Blind)]的发病风险方程、死亡率方程、危险因素方程。这是根据UKPDS临床试验中3 642名试验对象的信息得到的,具体为:①7+3个回归方程。即7个并发症的发病风险方程与3个死亡率方程(方程系数见图2)。并发症的发病风险与患者的特征及过往疾病史相关,并随时间改变。UKPDS OM会考虑不同并发症之间的关联。死亡率方程中有2个关于糖尿病并发症导致的死亡,第3个方程关于其他致死因素。是否死亡决定下一步流程(流程图见图1):如死亡,计算该患者的LYG、QALY、成本;如未死亡,根据更新的信息[如并发症情况、危险因素(根据下述4个危险因素方程更新)]重新进入循环。②4个危险因素进展的方程。分别对应糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、收缩压(SBP)、总胆固醇:高密度脂蛋白胆固醇(TC:HDL-C)、吸烟(Smoking status)4种危险因素。

### 1.2 文献筛选

本研究中降糖药物的临床疗效信息来源于已发表、引用频数最高的英文文献,通过PubMed、Web of Science的检索与筛选获得。检索关键词为Sitagliptin、Glimepiride或Acarbose、Efficacy、Safety。文献纳入标准为:(1)西格列汀与格列美脲或阿卡波糖头对头的临床研究;(2)发表于影响因子较高的杂志上、被引用频数较高的文献;(3)信息齐全,能满足UKPDS OM需求的文献;(4)如无头对头的研究(如西格列汀与阿卡波糖),则纳入治疗周期、剂量、人口学、危险因素较为一致的文献。

### 1.3 本研究的参数设置

本研究的目的是了解降糖药物治疗对2型糖尿病患者健康效用及成本的长期影响。为了体现降糖药物对患者健康状态的影响,需要对进入模型的参数进行调整:以“接受药物治疗时的危险因素状态”代替UKPDS OM中“被诊断为糖尿病时的危险因素状态”,以“药物治疗后的危险因素状态”代替UKPDS OM中“进入模型时的危险因素状态”,以此体现治疗前后的药物效应对随后模拟的影响。原模型中进入模型数据为患者个体数据,由于文献可获得的数据为治疗前后的平均数,所

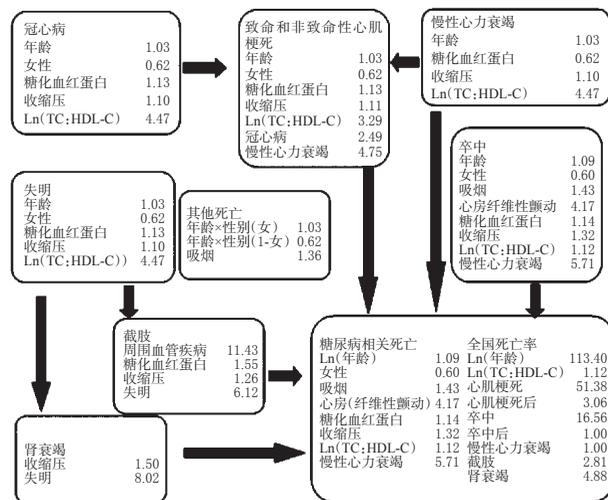


图2 UKPDS OM中各并发症之间的相关关系及其风险因子  
Fig 2 Relationship of various complications and their risk factors in UKPDS OM

以文献提供的数据以平均数代替;文献未提供的数据(如并发症患病年数信息、危险因素随时间的动态变动信息等)使用系统默认值。通过敏感度分析评价模拟稳定性。

模型运行时间为40年(为模型可调整的最高年限)。所有将来的费用、效用按3.0%进行贴现<sup>[12]</sup>。

### 1.4 数据收集与整理

1.4.1 人口学与相关危险因素数据 通过文献检索与筛选后,纳入药物治疗效果比较的文献共5篇<sup>[13-17]</sup>。本研究中的治疗方案包括:第1组:西格列汀合并二甲双胍组 vs. 格列美脲合并二甲双胍组<sup>[13]</sup>;第2组:西格列汀合并二甲双胍组<sup>[14]</sup> vs. 阿卡波糖合并二甲双胍组<sup>[15]</sup>;第3组:西格列汀单药 100 mg/d<sup>[16]</sup> vs. 阿卡波糖单药 100 mg, tid<sup>[17]</sup>。西格列汀与格列美脲的数据来源于头对头的临床研究,可比性强;但西格列汀与阿卡波糖缺乏直接比较,鉴于非头对头的研究之间可比性不高,因此选择了两种治疗方案的比较。不同治疗方案的人口学与危险因素信息见表1[表中已经根据文献提供的数据进行了处理,如人口学数据为药物治疗后、进入模型时的数据。表中的体质量为治疗后最终体质量;身高通过体质量、体质量指数(BMI)计算得到。另外,表中的治疗剂量列出的是西格列汀、格列美脲、阿卡波糖的剂量;涉及二甲双胍的治疗方案中,二甲双胍每日剂量未列出,均默认为2 000 mg/d(因为5个研究中有二甲双胍剂量为≥1 500 mg/d,有的为2 000 mg/d或2 500 mg/d)]。

1.4.2 并发症相关的生存质量及治疗费用的收集 在我国,

表1 不同治疗方案的人口学与危险因素信息

Tab 1 The demographic characteristics and risk factors of study populations

第一作者	治疗用药	周期,周	治疗剂量	进入模型时的人口学特征				接受药物治疗时的危险因素			药物治疗后的危险因素		
				患病时年龄,岁	患病年限,年	体质量, kg	身高, m	TC, mmol/L	HDL-C, mmol/L	HbA <sub>1c</sub> , %	TC, mmol/L	HDL-C, mmol/L	HbA <sub>1c</sub> , %
Arechavaleta R <sup>[13]</sup>	西格列汀+二甲双胍	30	100 mg/d	49.5	7.38	79.8	1.65	-	-	7.48	-	-	7.04
	格列美脲+二甲双胍	30	平均2.1 mg/d	49.5	7.28	83.2	1.65	-	-	7.49	-	-	6.98
Charbonnel B <sup>[14]</sup>	西格列汀+二甲双胍	24	100 mg/d	48.4	6.46	86.7	1.68	4.57	1.17	7.96	4.62	1.20	7.26
Rosentock J <sup>[15]</sup>	阿卡波糖+二甲双胍	24	0~4周, 25 mg; >4~8周, 50 mg; >8~24周, 100 mg, tid	50.0	7.20	94.4	1.71	-	-	8.46	-	-	7.89
Aschner P <sup>[16]</sup>	西格列汀	24	100 mg/d	49.1	4.76	84.8	1.67	-	-	8.01	-	-	7.39
Fischer S <sup>[17]</sup>	阿卡波糖	24	100 mg, tid	55.4	1.88	-	-	-	-	7.43	-	-	6.98

注:“-”表示文献未提供数据

Note:“-” means the data hadn't been provided by literatures

UKPDS OM所涉及7种并发症对患者生存质量评分的影响见表2(未患并发症的糖尿病患者效用为0.78)<sup>[12]</sup>;非致命性并发症的治疗费用见表3(致命性费用中,致命性心肌梗死费用为40 000元,致命性卒中费用为25 000元,致命性心力衰竭、肾衰竭、截肢的费用与表中非致命性并发症第1年的治疗费用一致)。

表2 7种并发症对患者生存质量评分的影响(分)

并发症	与没有并发症比较,下降的生存质量评分
缺血性心脏病	0.090
非致命性心肌梗死	0.055
慢性心力衰竭	0.108
非致命性卒中	0.164
截肢	0.280
失明	0.074
肾衰竭	0.379

表3 非致命性并发症的治疗费用(元)

Tab 3 Costs of non-fatal complications(yuan)

并发症	第1年治疗费用	以后每年费用
冠心病	13 000	9 500
非致命性心肌梗死	30 000	10 000
慢性心力衰竭	9 000	6 000
非致命性卒中	17 000	9 000
截肢	25 000	8 000
失明	9 000	4 000
无并发症	1 000	
肾衰竭	50 000	50 000
浮肿	1 000	
骨折	20 000	5 000
低血糖	1 000	

1.4.3 药品价格数据的收集 由于西格列汀还未进入医保报销目录,本研究中其价格信息来源于浙江、海南、宁夏三地最高零售价的均值,每100 mg的价格为9.70元。其余药品价格均来源于国家发改委通知(发改价格[2011]1670号)[取消政府定价(即2015年6月1日)之前,此文件为目标药品最新的发改委定价文件],其中二甲双胍由于提供了多种规格、剂型的价格信息,因此日治疗费用按照每日2 000 mg的剂量计算平均值,为3.24元;阿卡波糖每50 mg价格为2.47元;格列美脲每1 mg价格为5.65元(已做平均处理)。结合不同治疗方案实际的治疗周期、用药剂量,各自在治疗周期内的药品费用见表4。

表4 不同治疗方案在治疗周期内的药品费用

Tab 4 Drug costs of different therapy plans during treatment

组别	治疗方案	治疗周期内的药品费用,元
第1组	西格列汀+二甲双胍(30周)	2 717
	格列美脲+二甲双胍(30周)	1 867
第2组	西格列汀+二甲双胍(24周)	2 174
	阿卡波糖+二甲双胍(24周)	2 518
第3组	西格列汀单药(24周,100 mg/d)	1 630
	阿卡波糖单药(24周,100 mg,tid)	2 493

## 1.5 成本-效果分析

基于社会医疗保险角度,本研究中的成本包括药物治疗费用和并发症治疗费用;效果包括患者治疗后的LYG与QALY。采用ICER分析对治疗方案进行两两比较,即比较每增加1个LYG或QALY所需增加的费用。通过比较ICER是否超过

可认为具有成本-效果的阈值范围判断西格列汀的经济性。WHO建议的可接受ICER阈值范围为不超过人均国内生产总值(GDP)的3倍<sup>[8]</sup>。根据最新的中国统计年鉴(2014版),2013年我国人均GDP为41 908元<sup>[9]</sup>,因此ICER的阈值范围为不超过125 724元。

## 2 结果

### 2.1 不同治疗方案的效用及费用

不同治疗方案的效用及费用见表5。由表5可知,在3组比较的方案中,西格列汀组获得的效果值(LYG、QALY)均高于相比较的治疗组,相应的并发症相关费用也较高;但是结合治疗药物费用后,由于阿卡波糖组的费用均高于对应的西格列汀组,因此最终的总费用中第1、2组中西格列汀高于相比较的治疗组,第3组则相反。

表5 不同治疗方案的效用及费用

Tab 5 Cost and effectiveness of different therapy plans

项目	第1组		第2组		第3组	
	西格列汀+二甲双胍	格列美脲+二甲双胍	西格列汀+二甲双胍	阿卡波糖+二甲双胍	西格列汀单药100 mg/d	阿卡波糖单药100 mg,tid
LYG,年	14.18	14.16	15.02	13.80	15.70	14.98
QALY,年	10.75	10.72	11.35	10.40	11.90	11.32
并发症相关费用,元	40 134	39 723	44 358	41 672	46 539	46 233
治疗药物费用,元	2 717	1 867	2 174	2 518	1 630	2 493
总费用,元	42 851	41 590	46 532	44 190	48 169	48 726

### 2.2 不同治疗方案的ICER

不同治疗方案下长期模拟的成本-效果比较见表6。由表6可知,与格列美脲+二甲双胍组、阿卡波糖+二甲双胍组的比较中,西格列汀+二甲双胍组的LYG更高,增量分别为0.03年和1.22年,相应的ICER分别为44 055元和1 923元;西格列汀合并二甲双胍组的QALY也更高,增量分别为0.02年和0.95年,相应的ICER分别为58 717元和2 475元。与阿卡波糖单药100 mg,tid的比较中,西格列汀单药100 mg/d处于绝对优势,其QALY增加了0.58年,LYG增加了0.72年,而成本节约了557元。

表6 不同治疗方案下长期模拟的成本-效果比较

Tab 6 Long-term simulated cost-effectiveness ratio of different therapy plans

项目	西格列汀+二甲双胍 vs. 格列美脲+二甲双胍	西格列汀+二甲双胍 vs. 阿卡波糖+二甲双胍	西格列汀单药100 mg/d vs. 阿卡波糖单药(100 mg,tid)
增量LYG,年	0.03	1.22	0.72
增量QALY,年	0.02	0.95	0.58
增量总费用,元	1 261	2 342	-557
ICER(LYG),元	44 055	1 923	绝对优势
ICER(QALY),元	58 717	2 475	绝对优势

### 2.3 敏感度分析

为验证模型的信度,通过调整以下参数以进行敏感度分析。调整1:贴现率由3.0%变为3.5%;调整2:无并发症糖尿病患者初始效用由0.78变为0.77;调整3:男女患者体质量分别增减5%;调整4:男女患者体质量均降低5%;调整5:男女患者体质量均增加5%;调整6:治疗后Hb<sub>1c</sub>分别按(-10、-5、5、10、-10、-5、5、10)比例变化;调整7:治疗前Hb<sub>1c</sub>分别按(-10、-5、5、10、-10、-5、5、10)比例变化;调整8:治疗前后Hb<sub>1c</sub>分别按(-10、-5、5、10、-10、-5、5、10)比例变化。敏感度

分析结果见表7。

表7 敏感度分析结果  
Tab 7 Analysis of sensitivity

调整序号	项目	西格列汀+二甲双胍vs.格列美脲+二甲双胍	西格列汀+二甲双胍vs.阿卡波糖+二甲双胍	西格列汀单药100 mg/d vs.阿卡波糖单药100 mg,tid
调整1	增量LYG,年	0.03	1.09	0.68
	增量QALY,年	0.02	0.84	0.51
	增量总费用,元	1 243	1 970	-864
	ICER(LYG),元	48 572	1 804	绝对优势
	ICER(QALY),元	65 360	2 342	绝对优势
调整2	增量LYG,年	0.03	1.19	0.74
	增量QALY,年	0.02	1.06	0.55
	增量总费用,元	1 261	2 342	-864
	ICER(LYG),元	44 055	1 963	绝对优势
	ICER(QALY),元	59 510	2 218	绝对优势
调整3	增量LYG,年	-0.07	1.09	-
	增量QALY,年	-0.05	0.84	-
	增量总费用,元	-513	1 770	-
	ICER(LYG),元	7 066	1 621	-
	ICER(QALY),元	10 286	2 113	-
调整4	增量LYG,年	0.13	0.89	-
	增量QALY,年	0.10	0.69	-
	增量总费用,元	1 384	1 300	-
	ICER(LYG),元	10 506	1 454	-
	ICER(QALY),元	14 124	1 874	-
调整5	增量LYG,年	0.03	1.09	-
	增量QALY,年	0.02	0.84	-
	增量总费用,元	296	1 815	-
	ICER(LYG),元	10 791	1 662	-
	ICER(QALY),元	19 561	2 153	-
调整6	增量LYG,年	0.09	1.22	0.54
	增量QALY,年	0.07	0.95	0.41
	增量总费用,元	1 424	2 342	-1 143
	ICER(LYG),元	15 891	1 923	绝对优势
	ICER(QALY),元	21 616	2 475	绝对优势
调整7	增量LYG,年	0.03	1.03	0.67
	增量QALY,年	0.01	0.79	0.51
	增量总费用,元	1 524	1 010	-1 366
	ICER(LYG),元	47 020	983	绝对优势
	ICER(QALY),元	116 109	1 282	绝对优势
调整8	增量LYG,年	0.01	0.91	0.54
	增量QALY,年	0.00	0.70	0.40
	增量总费用,元	326	1 954	-1 122
	ICER(LYG),元	53 834	2 151	绝对优势
	ICER(QALY),元	135 521	2 777	绝对优势

注：“-”表示由于阿卡波糖文献未提供体质量数据，模拟时使用系统默认值，该值男女区分，而西格列汀组所有人均为文献提供的平均值，在调整体质量的敏感度分析中无法统一处理，因此未进行敏感度分析

Note: “-” means system defaults are adopted for simulation because body weight data hadn't been provided by acarbose literatures, and they were divided according to gender, while the value per capita used in sitagliptin groups are all provided by literatures. Sensitivity analysis of adjusted body weight can not be unified, so sensitivity analysis is not conducted

由表7可知，敏感度分析的ICER结果基本与表6结果一致：在前两组比较中，除了第1组进行调整8后西格列汀获得效果的ICER较大(135 521元)外，其余ICER均在阈值范围内；与阿卡波糖单药的对比中，西格列汀单药均处于绝对优势。

### 3 讨论

西格列汀作为第一个获得FDA批准的DPP-4抑制剂，在有效性、安全性上效果显著，被越来越多的国家纳入2型糖尿病治疗的一线、二线用药。与其他降糖药相比，它在改善 $\alpha$ 、 $\beta$ 细胞的数量、功能上的优势被认为可能会改变疾病进程<sup>[16,20]</sup>，从而使改善患者生存质量。目前，我国已有较多文献进行西格列汀短期临床有效性与安全性的研究<sup>[21-23]</sup>，结果均表明西格列汀的降糖效果好。由于糖尿病具有长期进展性、易并发其他疾病的特点，因此在评价不同治疗方法时，考察其长期指标更能有效反映其治疗效果和经济成本<sup>[24]</sup>。国外已开展的西格列汀药物经济学分析中，与罗格列酮组相比，西格列汀组的ICER为4 766欧元/QALY，具有较好的成本-效果<sup>[25]</sup>。但是我国尚未对西格列汀治疗糖尿病患者的长期效用展开研究。

本研究通过UKPDS OM的模拟，与格列美脲组、阿卡波糖组相比较，西格列汀有很好的成本-效果优势，敏感度分析也证明了结果的可靠性。这与国外的研究结果<sup>[25]</sup>一致。结合西格列汀降糖效果好，尤其是低血糖发生率低、不增体质量的优势，该药可成为理想的二线或一线治疗2型糖尿病的选择。

在进行长期的模型模拟时，以下几个方面可能会对最终结果造成影响：首先，西格列汀的长期效用可能被低估。因为模型没有体现药物治疗对低血糖发生率的影响，而这是西格列汀治疗时较显著的临床优势。其次，目前尚无西格列汀与阿卡波糖的头对头临床效用数据，不同试验的间接比较可能会使模拟结果产生偏倚。鉴于此，本研究在数据引用时尽可能选择了治疗周期、患者人口学信息、危险因素一致的文献。第三，由于被引用文献中的效果数据是以平均值呈现，可能会影响长期的随机模拟结果。第四，纳入的文献所能提供的数据并不能完全满足模型的数据需求，而需要用模型默认值代替。第五，模型的建立是以UKPDS长期随访的3 642名患者数据为基础的，其人种为高加索人种、印度人种、加勒比海人种，我国人种与这三类人种有别，模型结果是否能很好地代表我国的情况有待于进一步研究。最后，UKPDS OM本身存在不足，如模型只对7种糖尿病并发症的发生进行预测，没有考虑其他发病率较高、对患者生存质量和LYG影响较大的并发症(如糖尿病神经病变)，这些并发症在一定程度上会降低患者的生存质量及LYG，因此模型结果可能高估了长期效果；模型只考虑并发症的单一状态而不考虑疾病的延续及其对生存质量的影响，如失明以单眼失明为研究终点而不管另一只眼睛的情况<sup>[9]</sup>。针对上述不足，为了更好地做出西格列汀长期经济学评价，今后的研究可以从以下几方面改进：在我国患者人群中开展高质量、头对头的临床疗效比较研究；建立基于我国人群数据的糖尿病及其并发症转归模型；把更多种类并发症及其转归发展纳入模型。

### 参考文献

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, *et al.* Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1 047.
- [2] 卫生部. 关于下发《1996—2000年国家糖尿病防治规划纲要》的通知[J]. *中国糖尿病杂志*, 1996, 4(2): 123.

- [ 3 ] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1 090.
- [ 4 ] World Health Organization. *Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report*[EB/OL]. [2015-08-05]. [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf).
- [ 5 ] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2013 年版[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7):447.
- [ 6 ] Bolen S, Feldman L, Vassy J, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6):386.
- [ 7 ] 邢晓敏, 苏乐群. 二肽基肽酶 IV 抑制剂治疗 2 型糖尿病肥胖患者的临床研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(5):715.
- [ 8 ] Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2003, 12(1):87.
- [ 9 ] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, *et al.* A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model: UKPDS no.68[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(10):1 747.
- [10] University of Oxford Diabetes Trials Unit (DTU) and Health Economics Research Centre (HERC). *UKPDS Outcomes Model User Manual*[EB/OL]. [2015-08-05]. <http://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel>.
- [11] Baltussen R, Taghreed A, Tan TT, *et al.* *Making choices in health: WHO guide to cost effectiveness analysis*[M]. Geneva: World Health Organization, 2003:68.
- [12] 祝菁菁, 陈文. 维格列汀与二甲双胍合用治疗糖尿病的药物经济学研究[J]. *中国药物经济学杂志*, 2013(4):11.
- [13] Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, *et al.* Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(2):160.
- [14] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, *et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12):2 638.
- [15] Rosenstock J, Brown A, Fischer J, *et al.* Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(12):2 050.
- [16] Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, *et al.* Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12):2 632.
- [17] Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, *et al.* European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses[J]. *Acta Diabetol*, 1998, 35(1):34.
- [18] WHO. *Cost-effectiveness thresholds*[EB/OL]. [2015-08-05]. [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html).
- [19] 国家统计局. 中国统计年鉴: 2014[EB/OL]. [2015-08-05]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2014/indexch.htm>.
- [20] Mu J, Woods J, Zhou YP, *et al.* Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic  $\beta$ -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(6):1 695.
- [21] 吴德云, 马维青, 汪沪光, 等. 2 型糖尿病患者单用二甲双胍血糖控制不佳加用二肽基肽酶-4 抑制剂西格列汀疗效观察[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(20):1 762.
- [22] 周鹏, 金晓霞, 王雪花, 等. 西格列汀及西格列汀与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病的临床分析[J]. *临床内科杂志*, 2012, 29(10):676.
- [23] 纪万军, 于立芹, 滕川, 等. 西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(18):222.
- [24] 李洪超, 徐菲, 王藩. 双时相门冬胰岛素联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病的成本-效果分析[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(21):2 163.
- [25] Schwarz B, Gouveia M, Chen J, *et al.* Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A<sub>1c</sub> above target on metformin monotherapy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(Suppl 1):43.

(收稿日期:2015-06-02 修回日期:2015-09-17)

(编辑:胡晓霖)

## 《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅