

3种药物预防胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的临床观察和经济学评价^Δ

李 琴*,李 玲[#](上海市同仁医院/上海交通大学医学院附属同仁医院药学部,上海 200336)

中图分类号 R956;R975*.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4042-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.03

摘要 目的:观察3种药物对胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的预防作用和安全性,并对其进行经济学评价。方法:选择2014—2015年我院收治的确诊为胃肠道恶性肿瘤并且有全身化疗适应证的患者128例,按照随机数字表法分为A组(42例)、B组(46例)和C组(40例)。从化疗第1天起,A、B、C组患者每天分别给予注射用还原型谷胱甘肽(1.2 g)、异甘草酸镁注射液(100 mg)和多烯磷脂酰胆碱注射液(465 mg)预防化疗致肝损伤,疗程均为7 d。观察3组患者的肝损伤预防效果和不良反应发生情况,并进行经济学分析。结果:A、B、C组患者的总有效率分别为90.48%、97.83%和87.50%,B组明显高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但A、C组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A、B、C组方案的成本分别为1 465.86、1 518.94、1 554.04元,采用最小成本分析法对A、C两组方案进行评价,得出A组方案更经济;采用成本-效果分析法对A、B两组方案进行评价,得出A、B组方案的成本-效果比分别为1 620.09、1 552.63,增量成本-效果比为722.18,B组方案更经济。敏感度分析结果支持前述结论。B组中有3例患者出现短暂性的血压升高,停药2~3 d后恢复。结论:异甘草酸镁注射液对胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的预防效果和经济学均优于注射用还原型谷胱甘肽和多烯磷脂酰胆碱注射液,但使用期间需密切监测患者血压水平;注射用还原型谷胱甘肽更适用于有高血压基础疾病的患者。

关键词 药物性肝损伤;注射用还原型谷胱甘肽;异甘草酸镁注射液;多烯磷脂酰胆碱注射液;胃肠道肿瘤;药物经济学

Clinical Observation and Economic Evaluation of 3 Kinds of Drugs Preventing Chemotherapy-induced Liver Damage in Patients with Gastrointestinal Tumors

LI Qin, LI Ling (Dept. of Pharmacy, Shanghai Tongren Hospital/the Affiliated Tongren Hospital of Shanghai Jiao-tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the preventive effects and safety of 3 kinds of drugs on chemotherapy-induced liver damage in patients with gastrointestinal tumors, and to evaluate economics. **METHODS:** A total of 128 patients with gastrointestinal malignant tumor and systemic chemotherapy indication selected from our hospital during 2014-2015 were divided into group A (42 cases), B (46 cases) and C (40 cases) according to random number table. Since the first day of chemotherapy, group A, B and C were given Reduced glutathione for injection (1.2 g), Magnesium isoglycyrrhizinate injection (100 mg) and Polyene phosphatidylcholine injection (465 mg) for preventing chemotherapy-induced liver damage respectively, for 7 d. The preventive effects and ADR occurrence were observed in 3 groups, and the economic analysis was conducted. **RESULTS:** Total response rates of group A, B and C were 90.48%, 97.83% and 87.50%, and that of group B was significantly higher than other 2 groups, with statistical significance ($P < 0.05$). But there was no statistical significance between group A and C ($P > 0.05$). The costs of group A, B and C were 1 465.86, 1 518.94, 1 554.04 yuan, and cost-minimization analysis was adopted to evaluate the plans of group A and C. The plan of group A was more economical. Cost-effectiveness analysis was used to evaluate the plans of group A and B, cost-effectiveness ratio of group A and B were 1 620.09 and 1 552.63; incremental cost-effectiveness ratio was 722.18, and the plan of group B was more economical. The above conclusion was supported by the results of sensitivity analysis. Three patients in group B suffered from transient elevated blood pressure and then recovered 2-3 d after drug withdrawal. **CONCLUSIONS:** The preventive effects and economics of Magnesium isoglycyrrhizinate injection is better than Reduced glutathione for injection and Polyene phosphatidylcholine injection for chemotherapy-induced liver damage in patients with gastrointestinal tumors. The blood pressure of patients should be monitored closely during application. Reduced glutathione for injection is more

本栏目协办

上海交通大学医学院附属仁济医院
上药控股有限公司

Δ 基金项目:上海市药学会医院药学科科研项目(No.2015-YY-01-18)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:021-52039999。E-mail:liqin129630@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学。电话:021-52039999。E-mail:syliling2004@126.com

suitable for patients with primary hypertensive disease.

KEYWORDS Drug-induced liver damage; Reduced glutathione for injection; Magnesium isoglycyrrhizinate injection; Polyene phosphatidylcholine injection; Gastrointestinal tumor; Pharmacoeconomics

随着近年来饮食结构改变、生活节奏加快,胃肠道肿瘤的发病率和病死率均呈较快上升趋势^[1]。对于胃肠道肿瘤患者,化疗是其主要的治疗方法之一。胃肠道肿瘤常用的化疗方案为FOLFOX4(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)和XELOX(卡培他滨+奥沙利铂),均以铂类+嘧啶类化疗药物为基础,患者在使用这两类药物过程中均可出现不同程度的肝损伤^[2]。同时,化疗引起的肝损伤具有潜伏期短的特点,若不能及时给予保肝治疗,会影响后续治疗^[3]。大多数胃肠道肿瘤患者需每3~4周化疗1次,连续化疗4~6次,因此预防化疗药物引起的肝损伤,有效避免因肝损伤导致的化疗暂停,对需要长期反复多次化疗的恶性肿瘤患者具有重要意义^[4]。注射用还原型谷胱甘肽^[5]、异甘草酸镁注射液^[6]和多烯磷脂酰胆碱注射液^[7]是目前广泛应用的预防化疗药物致肝损伤的药物,三者疗效和费用各不相同。本研究旨在比较上述3种药物预防胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的效果和安全性,同时进行药物经济学评价,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①具有明确细胞或组织病理学诊断依据,确诊为胃肠道恶性肿瘤;②具有全身化疗适应证;③年龄≥18岁;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分0~2分;⑤预计生存期>3个月;⑥化疗前所有肝功能实验室检查指标值均在正常范围内。

排除标准:①肝炎、脂肪肝、酒精性肝病等肝脏疾病患者;②肝转移肿瘤患者。

1.2 研究对象

选择2014—2015年我院收治的符合上述纳排标准的患者128例,男性82例、女性46例;均采用全身静脉化疗,化疗方案为FOLFOX4或XELOX。按照随机数字表法将患者分为A组(42例)、B组(46例)和C组(40例),3组患者的性别、年龄、化疗方案、并发症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups

组别	n	性别(男/女), 例	年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	化疗方案,例		并发症,例	
				FOLFOX4	XELOX	高血压	糖尿病
A组	42	28/14	58.21±11.38	22	20	10	12
B组	46	30/16	60.67±10.21	24	22	12	11
C组	40	24/16	63.49±9.87	22	18	9	10

1.3 预防用药方案

A组患者于化疗第1天起给予注射用还原型谷胱甘

肽(重庆药友制药有限责任公司,批准文号:国药准字H19991067,规格:0.6 g)1.2 g加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,qd。B组患者于化疗第1天起给予异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20051942,规格:10 mL:50 mg)100 mg加入10%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,qd。C组患者于化疗第1天起给予多烯磷脂酰胆碱注射液(成都天台山制药有限公司,批准文号:国药准字H20057684,规格:5 mL:232.5 mg)465 mg加入5%葡萄糖注射液100 mL中静脉滴注,qd。3组患者均在化疗之前使用保肝药物,疗程均为7 d。

第1周期化疗开始前1天及化疗停药后1周留取患者血清,即时采用ADVIA 2400型全自动生物化学分析仪(德国西门子公司)检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)等指标水平。

1.4 预防效果评定标准

依据世界卫生组织(WHO)化疗药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[8],按ALT、AST、ALP、TBIL水平分度——0度:ALT、AST、ALP或TBIL水平≤1.25倍正常值上限(ULN);I度:ALT、AST、ALP或TBIL水平>1.25~2.5倍ULN;II度:ALT、AST、ALP或TBIL水平>2.5~5.0倍ULN;III度:ALT、AST、ALP或TBIL水平>5.0~10.0倍ULN;IV度:ALT、AST、ALP或TBIL水平>10.0倍ULN。疗效判定标准^[9]——显效:化疗后肝功能损伤程度为0度,不需推迟化疗周期或减量化疗药物;有效:化疗后肝功能损伤程度为I度,不需推迟化疗周期或减量化疗药物;无效:化疗后肝功能损伤程度为II度及以上,或需推迟化疗周期或减量化疗药物。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用Wilcoxon秩和检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3组比较采用方差分析,如呈正态分布且方差齐,则组间两两比较行 t 检验,否则采用Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3种方案的预防效果和安全性比较

2.1.1 预防效果比较 B组患者的总有效率显著高于A、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、C组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.1.2 不良反应比较 3组患者出现的不良反应主要为白细胞及血小板下降等血液系统不良反应,考虑与化疗

药物的应用有关,与保肝药物的应用无明显关系。B组患者出现3例血压短暂升高(停药2~3 d后恢复),其中2例患者有高血压疾病史。

表2 3组患者预防效果比较

Tab 2 Comparison of preventive effects among 3 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
A组	42	18	20	4	90.48*
B组	46	32	13	1	97.83
C组	40	19	16	5	87.50*

注:与B组比较,* $P<0.05$

Note: vs. group B, * $P<0.05$

A组患者共发生不良反应4例(均为白细胞或血小板下降),发生率为9.52%(4/42);B组患者共发生不良反应5例(2例为白细胞或血小板下降,3例为血压短暂升高),发生率为10.87%(5/46);C组患者共发生不良反应3例(均为白细胞或血小板下降),发生率为7.50%(3/40)。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 3种方案的药物经济学评价

2.2.1 成本的确定

成本是指在实施某一药物方案或治疗方案的整个过程中所投入的全部财力和人力资源的消耗。药物经济学的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本^[9]。由于间接成本和隐性成本等较难预测,所以本研究只考虑直接成本中的直接医疗成本。其中,药费为预防胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的药费;检查费包括尿常规、血常规、肝功能、肾功能、电解质、心电图检查和每日血压测量等费用;住院费包括患者因化疗后肝损伤导致住院时间延长所产生的床位费、护理费、伙食费。所有费用均从住院结账处查得。由于本研究所有数据均在2014年1月—2015年12月收集,药品价格及其他费用无变化,且化疗时间较短(一般在4个月以内),时间对货币的价值影响不大,基于数据统计与计算的方便原则,本研究不进行成本贴现。结果,3种方案的成本分别为1 465.86、1 518.94、1 554.04元,详见表3。

表3 3种方案人均成本比较(元)

Tab 3 Comparison of average costs per capita among 3 groups(yuan)

组别	药费	检查费	住院费	总成本
A组	476.86	546.00	443.00	1 465.86
B组	685.78	546.00	287.16	1 518.94
C组	456.04	546.00	552.00	1 554.04

2.2.2 最小成本分析

由于本研究中A组和C组方案的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),故先采用最小成本分析法对A、C两组方案进行经济学评价。结果表明,相较于C组,A组方案较经济,差异有统计学意义($P<0.05$)。再将A组方案与B组方案进行成本-效果分析。

2.2.3 成本-效果分析

成本-效果分析是指以特定的临床治疗目的为衡量指标,计算不同方案或疗法的每一单

位治疗效果所用的成本。成本-效果比(C/E)为成本(C)与效果(E)的比值,比值越大表示该方案成本越高,但 C/E 最小并不意味着是最佳方案。通常成本增加,其相应的效果也会增加,但并不成正比,当成本增加到一定量时,效果的增加会逐渐减少或不再增加。当成本增加而效果也同时增加时,就需要考虑每增加1个效果单位所花费的成本,即增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),它是以最低成本为参照,将其他成本与之对比而得的结果。这一比值越低,则表明增加1个治疗效果所需增加的成本越低,该方案的实际意义就越大^[10]。A、B组方案的成本-效果分析结果见表4。

表4 A、B组方案的成本-效果分析结果

Tab 4 Results of cost-effectiveness analysis of group A and B

组别	C,元	E,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A组	1 465.86	90.48	1 620.09	
B组	1 518.94	97.83	1 552.63	722.18

由表4可知,A、B组方案的 C/E 分别为1 620.09、1 552.63, $\Delta C/\Delta E$ 为722.18,提示B组方案更具有成本效果优势。

2.2.4 敏感度分析

在药物经济学研究过程中,由于分析数据存在不确定性,使得研究结果与真实情况往往存在一定的偏差,为了保证结果的真实性和有效性,故需进行敏感度分析^[9]。随着国家医疗改革的深入,势必促使药品价格逐渐降低,而劳动力成本和住院费等有所提高。假设药费降价10%、检查费增加5%、住院费增长10%,则总成本将发生相应的变化,详见表5;同时,考虑到预防效果的不确定性,将3种方案的有效率均降低10%,以此进行敏感度分析,结果见表6。

表5 调整后的3种方案人均成本比较(元)

Tab 5 Comparison of average cost per capita among 3 groups after adjustment (yuan)

组别	药费(原药费×90%)	检查费(原检查费×105%)	住院费(原住院费×110%)	调整后的总成本
A组	429.17	573.30	487.30	1 489.77
B组	617.20	573.30	315.88	1 506.38
C组	410.44	573.30	607.20	1 590.94

表6 3种方案的敏感度分析结果

Tab 6 Results of sensitivity analysis in 3 groups

组别	调整成本(C'),元	调整效果(E'),%	C'/E'	$\Delta C'/\Delta E'$
A组	1 489.77	81.43	1 829.51	
B组	1 506.38	88.05	1 710.82	250.91
C组	1 590.94	78.75		

由表6可知,在预防方案确定的情况下,药费、检查费、住院费及预防效果的改变均不会导致上文分析结果发生质的变化:相对于C组方案,A组方案依然更为经济;B方案的 C'/E' 依然小于A方案,且 $\Delta C'/\Delta E' < \Delta C/\Delta E$,表明随着药品价格的下调和劳动力成本的增加,B方案的优势更为明显。

3 讨论

肝脏是药物代谢的重要器官,也是药物及其代谢物

健康效用值测量中的映射法及其相关模型概述

孙园园*, 余正#, 李洪超(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4045-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.04

摘要 目的: 为将非效用表测量结果转化为健康效用值提供方法学参考。方法: 查阅国内外文献, 总结健康效用值测量中的映射法及其相关模型, 并以生存质量量表测量结果转换成欧洲五维健康量表效用值为例, 介绍各模型在概率映射中的应用。结果: 映射法可通过建立非效用表和效用表之间的映射关系, 进而得到健康效用值; 其常用模型包括普通最小二乘法(OLS)模型、最小绝对偏差法(CLAD)模型、Tobit模型、多元Logistic回归(MNL)模型、贝叶斯网络(BN)模型等。其中, OLS模型相对简单, 预测效度较好, 但会受到天花板效应的限制; Tobit模型不受天花板或地板效应的限制, 当误差项满足方差齐性及正态性时, 其预测结果优于OLS模型; CLAD模型可用于误差项非方差齐性不适用Tobit模型的情况; MNL模型先通过回归分析确定一种健康状态, 再确定其效用值; BN模型预测效度较好, 且不涉及计量经济学中的诸多假设和限制条件, 但其构建过程受领域专家的影响较大。使用MNL或BN模式计算健康效用值的方法主要有蒙特卡洛模拟法、期望效用值法和最大可能概率法等。利用拟合优度、调整拟合优度、平均误差、均方误差、平均绝对误差等指标进行模型性能评价, 可选出最优模型, 进而计算健康效用值。结论: 由于各映射模型各有优缺点, 在临床研究中需要根据实际情况选择不同的映射模型。

关键词 映射法; 健康效用值; 映射模型; 生存质量量表; 欧洲五维健康量表

损害的主要靶器官。药物性肝损伤是抗肿瘤治疗过程中常见的不良反应, 不仅增加了患者的经济和精神负担, 而且会导致化疗周期延长或化疗终止, 从而影响患者预后^[1]。即使肝功能正常的胃肠道肿瘤患者初次进行化疗, 亦会出现不同程度的肝损伤。因此, 鉴于化疗药物的肝毒性, 配合进行有效的护肝治疗非常必要^[2]。

本研究纳入患胃肠道恶性肿瘤且有全身化疗适应证的患者作为研究对象, 观察注射用还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁注射液和多烯磷脂酰胆碱注射液3种药物对化疗致药物性肝损伤的预防作用, 并进行药物经济学评价。临床疗效结果显示, 异甘草酸镁注射液方案的有效率较高, 与其余2种方案比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。药物经济学评价结果表明, 异甘草酸镁注射液方案更具有经济性; 敏感度分析结果支持此结论。

需要注意的是, 虽然异甘草酸镁注射液方案具有较高的疗效和经济学价值, 但其可引起部分患者血压升高, 故在治疗过程中需对患者密切监护并及时对症处理。注射用还原型谷胱甘肽的成本-效果比略高于异甘草酸镁注射液, 但对患者血压几乎无影响, 适用于有高血压基础疾病的患者。

本研究的不足之处在于: (1) 成本及效果评定均以研究药物的治疗时间来界定, 未能对患者进行后续随访; (2) 收集的病例数较少; (3) 研究期限较短, 因此忽略了研究期间通货膨胀等因素的影响, 未对其进行贴现。这些不足有待在今后的研究中进一步改进和完善。

参考文献

[1] 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势

* 硕士研究生。研究方向: 药物经济学。电话: 025-86185038。E-mail: 824580932@qq.com

通信作者: 副教授, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 医药国际商务、药物经济学。电话: 025-86185038。E-mail: 1513370906@qq.com

[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 81-85.

[2] Ki TS, Dong JK. Drug-induced liver injury: present and future[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(3): 249-257.

[3] 陈东风, 孙文静, 熊吉. 药物性肝损伤的诊断与治疗[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(3): 170-172.

[4] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识(2014)简介[J]. *中华医学信息导报*, 2014, 29(23): 14.

[5] 许新华, 付向阳, 易芳, 等. 还原型谷胱甘肽对化疗患者血清超氧化物歧化酶活性及脂质过氧化物水平的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16(11): 861-862.

[6] 闫玉兰, 莫永森, 张冬梅. 异甘草酸镁对化疗药物致初治胃肠道患者肝损害的预防作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(3): 204-208.

[7] 郑于珠, 张西, 蒋莎莎, 等. 异甘草酸镁联合多烯磷脂酰胆碱治疗化疗药物性肝损害的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(23): 668-669.

[8] Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(4): 756-762.

[9] 何志高, 陈洁, 张丹. 药物经济学研究中成本的确定[J]. *中国药房*, 1998, 9(3): 100.

[10] 顾海, 李洪超. 药物经济学成本-效果应用的相关问题探讨[J]. *中国药房*, 2004, 15(11): 674-676.

[11] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity[J]. *Clin Liver Dis*, 2006, 10(2): 207-217.

[12] Ma B, Yeo W, Hui P, et al. Acute toxicity of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for early breast cancer: a retrospective review of Chinese patients and comparison with an historic Western series[J]. *Radiother Oncol*, 2002, 62(2): 185-189.

(收稿日期: 2016-10-31 修回日期: 2017-03-15)

(编辑: 胡晓霖)