

基于马尔可夫模型比较丙戊酸钠、托吡酯和苯妥英钠治疗癫痫的经济性^Δ

姜国云*,高俊峰,李 佳[#](天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2506-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.21

摘要 目的:比较丙戊酸钠、托吡酯和苯妥英钠治疗癫痫的经济性。方法:计算机检索 ProQuest、PubMed、Springer、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库,收集关于丙戊酸钠、托吡酯和苯妥英钠治疗癫痫的经济性研究,运用 TreeAge Pro 2011.1.0.12.1 软件构建马尔可夫(Markov)模型,通过计算成本-效果比(CER)对3种药物的经济性作出评价。结果:共纳入6项研究。苯妥英钠的CER值为29.99,丙戊酸钠的CER值为2 664.52,托吡酯的CER值为6 657.25,即苯妥英钠<丙戊酸钠<托吡酯。结论:单从经济学方面考虑,苯妥英钠是治疗癫痫最经济、有效的药物。由于纳入研究数量偏少,该结论有待大样本、高质量的研究进一步验证。

关键词 经济性;马尔可夫模型;成本-效果分析

Comparison of Economy among Antiepileptic Agents Sodium Valproate, Topiramate and Dipheninum Based on Markov Model

JIANG Guo-yun, GAO Jun-feng, LI Jia (The First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare economy among sodium valproate (VPA), topiramate (TPM) and dipheninum (DPH) in the treatment of epilepsy (EP). METHODS: Retrieved from ProQuest, PubMed, Springer, CJFD, VIP, Wanfang database, researches about economy among VPA, TPM and DPH in the treatment of EP were collected. TreeAge Pro 2011.1.0.12.1 software was used to establish Markov model, and cost-effectiveness ratios (CER) of them were calculated to evaluate their economy. RESULTS: CER of DPH, VPA, TPM were 29.99, 2 664.52 and 6 657.25, in ascending order of DPH<VPA<TPM. CONCLUSIONS: Only considering about the economics, DPH is the most economical and effective medicine in the treatment of epilepsy. Due to small number of studies, large-scale and high quality studies are required for further validation of the conclusion.

KEYWORDS Epilepsy; Markov model; Cost-effectiveness analysis

癫痫(Epilepsy, EP)俗称“羊癫疯”或者“羊羔疯”,形成的原因主要是由于患者的大脑神经元不能正常放电,引起患者的大脑功能短暂性障碍^[1]。目前,临床上常用的抗EP药物有丙戊酸钠(Sodium valproate, VPA)、托吡酯(Topiramate, TPM)和苯妥英钠(Dipheninum, DPH)等。

药物的全面评价应从安全性、有效性和经济性几方面进行。EP作为一种慢性病,大部分患者均需长期服药,这对于一般家庭,无疑是一种沉重的经济负担。大量文献报道了VPA、TPM、DPH治疗EP的临床疗效和安全性^[2-5],但对其经济性评价鲜有提及。因此,本研究通过构建马尔可夫(Markov)模型,比较3种抗EP药的经济性,以为临床治疗提供合理的建议。

1 模型构建

Markov模型是国内外广泛用于药物经济学评价的工具,基于Markov模型的病证结合的疗效评价不仅可观察干预措

施的近、远期疗效及患者的综合健康状态,还可模拟疾病的动态变化,省时省力。该模型能尽量反映实际的疾病转归和不同治疗结果的复杂性,分析诸多不确定性变量变化对结果的影响,将临床研究结果外推到经济学结果,最后合并证据来源指导决策。Markov模型尤其适合应用于慢性疾病。EP是一种慢性疾病,容易复发,其治疗亦是一个长期的过程,选择Markov模型进行分析是合适的。

1.1 方法学资料

计算机检索 ProQuest、PubMed、Springer、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数字化期刊全文数据库,检索时限为建库起至2013年11月。英文主题词包括:“Epilepsy”“Sodium valproate”“Cost-effectiveness”“Topiramate”“Cost-effectiveness”“Dipheninum”;中文主题词包括:“丙戊酸钠”“苯妥英钠”“托吡酯”“癫痫”“成本-效果分析”。具体步骤为:首先,对本课题相关药品的药物经济学文献进行筛选^[6-9],流程详见图1;其次,采用TreeAge Pro 2011.1.0.12.1软件对已筛选文献及其分析结果作出统计,构建Markov模型,汇总该药品模型使用和研究方法应用的现状。最终,获得6篇有价值的待评价文献^[10-15],详见表1。

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 药师。研究方向:药物经济学、中药药理。电话:022-27432309。

E-mail:jiangguoyun.110@163.com

[#] 通信作者:主管药师。研究方向:药物经济学、药物分析。电话:022-27432772。E-mail:lj83425@126.com

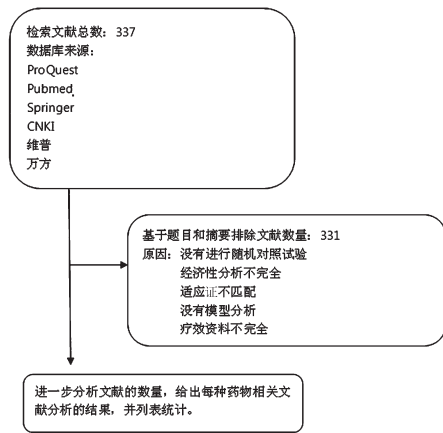


图1 文献检索流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 3种抗EP药的经济性文献统计

Tab 1 Statistics of economics literatures of three antiepileptic agents

项目	文献 ^[10]	文献 ^[11]	文献 ^[12]	文献 ^[13]	文献 ^[14]	文献 ^[15]
第一作者	Knoester PD	Hawkins N	Frew EJ	Remák E	Heaney DC	Begley CE
文献题名	A cost-effectiveness decision model for antiepileptic drug treatment in newly diagnosed epilepsy patients	Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults; the results of a probabilistic decision model	The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies	A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK	An economic appraisal of carbamazepine, lamotrigie, phenytoin and valproate as initial treatment in adults with newly diagnosed epilepsy	Cost of epilepsy in the united states; a model based on incidence and prognosis
发表期刊	<i>Value in Health</i>	<i>Medical Decision Making</i>	<i>Elsevier</i>	<i>Eur J Health Econom</i>	<i>Epilepsia</i>	<i>Epilepsia</i>
发表年份	2007	2005	2007	2003	1998	1994
采样国家	荷兰	英国	英国	英国	英国	美国
效果指标选择	EP发作频率	质量调整生命年	质量调整生命年	质量调整生命年	EP发作频率	EP发作频率
疾病的阶段与分型	完全治愈,部分治愈,治疗失败	新诊断患者的单药治疗,难治性患者的单药治疗,难治性患者的联合治疗	严重不良反应,无效,有效且有轻度不良反应,无EP发作且有轻度不良反应	无EP发作,EP发作,新的治疗方案	一线单药治疗,二线单药治疗,联合用药	症状缓解,用药后EP持续发作,停药后EP复发
模型的选择	决策树模型	半马尔可夫模型	个体采样仿真模型	马尔可夫模型	成本最小化模型	仿真模型
模型的周期	6个月	15年	15年	15年	2年	1年
模型中考虑的不良反应事件	无	无	有	有	有	有
成本范围	直接医疗成本和间接医疗成本	直接医疗成本	直接医疗成本	直接医疗成本	直接医疗成本和间接医疗成本	直接医疗成本和间接医疗成本
敏感性分析方式	单侧检验	单侧检验	单侧检验	单侧检验	单侧检验	单侧检验
最终结果形式	增量成本-效果比	质量调整生命年	增量成本-效果比,质量调整生命年	增量成本-效果比,质量调整生命年	每位患者成本	每位患者成本

表2 3种抗EP药的直接成本

Tab 2 Direct costs of three antiepileptic agents

治疗方案	成本项目	项目描述	价格	计价单位
VPA	VPA片剂	500 mg × 30片	77.6元	盒(瓶)
TPM	TPM片剂	25 mg × 60片	98.3元	盒(瓶)
DPH	DPH片剂	100 mg × 100片	3.45元	盒(瓶)

型分析,具体参数分别通过参考国内外相关文献数据、咨询有关专家以及合理假设所得,详见表3^[16-19]。

2.2 必须的假设

为了研究的可行性,本研究对一些参数或环境进行了假设,详见表4。这些参数或环境因素是分析研究中不可缺少的,但因为现有研究资料等限制,并没有权威定论。

2.3 计算与结果

本研究选用成本-效果分析,将相关数值输入模型,利用模型计算成本-效果比,结果详见表5。表中CER为治疗成本C与治疗效果E之比,简称成本-效果比,表中ICER(Incremental cost-effectiveness ratios)为增量成本-效果比,其为将各治疗方案按照成本或疗效排序后,依次计算治疗成本C之差与治疗效

1.2 效果赋值

疗效指标选用EP发作、EP不发作。EP不发作的疗效赋值为1,EP发作的疗效赋值为0.5,死亡的疗效赋值为0。

1.3 成本的测量和计算

研究中所涉及直接成本,以天津市三级甲等医院的收费标准为参照,详见表2。

3种药物可以完全相互替代,除治疗用药外,其他所有的治疗方式都相同,包括脑电图检查、神经影像学检查、血药浓度监测等,住院天数也相同。因此,不考虑其他成本的影响。治疗周期以1年计,VPA剂量为每日30 mg/kg,TPM为每日0.5 g,DPH为每日0.3 g。

2 结果

2.1 模型构建

将3种临床上有效的抗EP药DPH、VPA、TPM分别纳入模

果E之差的比值。

2.4 敏感性分析

本研究在设定必须的假设外,还要分析研究结果的局限性,讨论各假设的稳定性,并进行敏感性分析,结果详见表6。

3 讨论

VPA为广谱抗EP药,易透过血-脑屏障,对各型小发作、肌阵挛性EP、局限性发作、大发作和混合型EP均有效。TPM为一种新型、高效的广谱抗EP药,对各类EP发作均有效,其化学结构为吡喃果糖氨基磺酸酯。TPM具有多种抗EP作用机制,相对于VPA,其不良反应较小,但价格较贵。DPH对EP大发作、单纯部分性发作和精神运动性发作疗效较好。其作用机制与其对多种细胞膜,如神经细胞和心肌细胞的膜稳定作用有关。由于VPA、TPM和DPH化学结构和作用于EP机制的不同,三者对EP的治疗结果也不尽相同。

从Markov模型计算结果来看,DPH的成本-效果比最低,但文献报道DPH具有明显的使用依赖性,且血药浓度的治疗剂量和中毒剂量十分接近,临床应用时毒副作用大,而且具有诸多不良反应,如毛发增生、厌食、恶心等,过量使用易出现眼

表3 3种抗EP药的模型参数

Tab 3 Model parameters of three antiepileptic agents

参数代码	参数名称	参数解释	参数用法	赋值
P ₁	DPH康复率	使用DPH患者康复的概率	估算结局“recover”的发生概率	47.78%
P ₂	DPH持续发作发生率	使用DPH持续发作的概率	估算结局“stay sick”的发生概率	52.22%
P ₃	DPH复发率	使用DPH患者复发的概率	估算结局“replase”的发生概率	54.49%
P ₄	VPA康复率	使用VPA患者康复的概率	估算结局“recover”的发生概率	67.60%
P ₅	VPA持续发作发生率	使用VPA持续发作的概率	估算结局“stay sick”的发生概率	32.22%
P ₆	VPA复发率	使用VPA患者复发的概率	估算结局“replase”的发生概率	51.88%
P ₇	TPM康复率	使用TPM患者康复的概率	估算结局“recover”的发生概率	79.60%
P ₈	TPM持续发作发生率	使用TPM持续发作的概率	估算结局“stay sick”的发生概率	20.25%
P ₉	TPM复发率	使用TPM患者复发的概率	估算结局“replase”的发生概率	48.52%
P_DPH	DPH单价	单瓶DPH的价格(100 mg/片×100片)	DPH全疗程成本的主要构成	3.45元
P_VPA	VPA单价	单瓶VPA的价格(500 mg/片×30片)	VPA全疗程成本的主要构成	77.6元
P_TPM	TPM单价	单瓶TPM的价格(25 mg/片×60片)	TPM全疗程成本的主要构成	98.3元

注:P表示概率

Note:P means probability

表4 3种抗EP药的假设

Tab 4 Assumption of three antiepileptic agents

假设类型	假设内容	假设原因	假设影响	替代假设
成本	所用药物价格均取政府最高零售限价	实际零售价格不可得	高估药物成本	降低价格
成本	治疗时长固定为1年	取文献报道的中值	可能忽视了药物使用的不同时长	文献报道的药物使用上下限
模型	是否发生不良反应不影响药物的治疗效果	没有不良反应与疗效交叉数据	忽略了因不良反应换药的可能,未考虑因不良反应调整剂量对疗效的影响	无
疗效	假设EP发作的疗效赋值为0.5	EP发作是介于EP发作和致死之间的中间形态	可能高估了药物对EP发作有效性的评价	降低EP发作的疗效评价

表5 3种抗EP药的成本-效果分析结果

Tab 5 Results of cost-effectiveness analysis for three antiepileptic agents

药品	成本,元	效果指标值	CER	ICER
DPH	258.51	8.62	29.99	20 832.23
VPA	26 298.80	9.87	2 664.52	49 492.30
TPM	71 831.72	10.79	6 657.25	

表6 3种抗EP药的敏感性分析结果

Tab 6 Sensitivity analysis of three antiepileptic agents

假设类别	假设内容	替代假设	结局稳定性
成本	DPH价格	价格降低50%	稳定
成本	VPA价格	价格降低50%	稳定
成本	TPM价格	价格降低50%	稳定
成本	用药时长	DPH 6~24个月, VPA 6~24个月, TPM 6~24个月	稳定
疗效	EP发作的疗效赋值	降低EP发作的疗效赋值	即使赋值为0,依然稳定

球震颤、复视、昏迷、共济失调、眩晕等症状,尤其会影响患者的面容及认知功能。因此,临床应谨慎使用DPH。

综上所述,笔者认为单从经济学方面考虑,DPH是治疗EP最经济、有效的药物。由于对抗EP药常见不良反应,如胃肠道道

反应、眩晕等的治疗成本进行经济学统计存在一定难度,故本研究尚未对3种药物的不良反应进行比较。另外,国内有关抗EP药的药物经济学研究较少,故本研究存在成本获取不完备等问题。因此,该结论具有一定的局限性,有待高质量、大样本的研究进一步验证。

参考文献

[1] Meng H, Guo G, Ren J, et al. Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsyp [J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(1): 27.

[2] 冯乐,王莹,廉治刚,等.托吡酯与丙戊酸钠治疗癫痫的临床疗效比较[J]. *中国保健营养*, 2013(3): 1 394.

[3] 杨琼.丙戊酸钠、苯妥英钠治疗癫痫的疗效观察[J]. *当代医学*, 2009(31): 140.

[4] 安宁,林峰,解锦鼎.托吡酯与丙戊酸钠治疗癫痫的疗效对比观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011(17): 1 357.

[5] 姚丽萍,董玉红.丙戊酸钠与托吡酯治疗小儿癫痫的疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13(9): 1 158.

[6] Claus BO, Vandeputte FM, Robays H. Epidemiology and cost analysis of pharmacist interventions at Ghent University Hospital[J]. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34(5): 773.

[7] Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany-a nationwide population-based study in children and adults[J]. *J Neurol*, 2012, 259(11): 2 376.

[8] Jentink J, Boersma C, Berg LT, et al. Economic evaluation of anti-epileptic drug therapies with specific focus on teratogenic outcomes[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(5): 862.

[9] Chomba EN, Haworth A, Mbewe E, et al. The current availability of antiepileptic drugs in zambia: implications for the ILAE/WHO “out of the shadows” campaign[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 83(3): 571.

[10] Knoester PD, Deckers CL, Termeer EH, et al. A cost-effectiveness decision model for antiepileptic drug treatment in newly diagnosed epilepsy patients[J]. *Value in Health*, 2007, 10(3): 173.

[11] Hawkins N, Epstein D, Drummond M, et al. Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model[J]. *Med Decis Making*, 2005, 25(5): 493.

[12] Frew EJ, Sandercock J, Whitehouse WP, et al. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies[J]. *Seizure*, 2007, 16(2): 99.

[13] Remák E, Hutton J, Price M, et al. A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK. An initial assessment of cost-effectiveness of topiramate.[J]. *Eur J Health Econom*, 2003, 4(4): 271.

[14] Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW, et al. An economic appraisal of carbamazepine, lamotrigie, phenytoin and valproate as initial treatment in adults with newly diagnosed epilepsy[J]. *Epilepsy*, 1998, 39(Suppl 3): 19.

[15] Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, et al. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence

阿卡波糖治疗糖耐量损伤疗效的系统评价[△]

柴丽青*, 阎爱荣[#](山西省人民医院药学部, 太原 030012)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2509-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.22

摘要 目的:系统评价阿卡波糖治疗糖耐量损伤(IGT)的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、Cochrane 图书馆、PubMed、EMBase、维普数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,收集阿卡波糖(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗 IGT 的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 26 项 RCT,合计 2 221 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者空腹血糖水平[WMD=-0.76,95%CI(-0.99,-0.53), $P<0.001$]、餐后 2 h 血糖水平[WMD=-1.58,95%CI(-1.82,-1.34), $P<0.001$]、糖化血红蛋白水平[WMD=-0.46,95%CI(-0.82,-0.11), $P=0.01$]、体质指数[WMD=-1.10,95%CI(-1.77,-0.44), $P=0.001$]、总胆固醇水平[WMD=-0.35,95%CI(-0.59,-0.12), $P=0.003$]、甘油三酯水平[WMD=-0.30,95%CI(-0.44,-0.16), $P<0.001$]均显著低于对照组,而高密度脂蛋白水平[WMD=-0.05,95%CI(-0.11,0.01), $P=0.11$]和低密度脂蛋白水平[WMD=-0.13,95%CI(-0.31,0.05), $P=0.17$]与对照组比较差异无统计学意义。结论:阿卡波糖治疗 IGT 疗效较好。由于纳入研究质量不高,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步验证。
关键词 阿卡波糖;糖耐量损伤;Meta 分析;疗效

Systematic Review of the Efficacy of Acarbose Treatment in Impaired Glucose Tolerance

CHAI Li-qing, YAN Ai-rong (Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of acarbose treatment in impaired glucose tolerance (IGT) and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Medline, Cochrane library, PubMed, EMBase, VIP database, CJFD and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of comparison treatment (test group) of acarbose and placebo (control group) in IGT. After the information collection and quality evaluation, Rev Man 5.0 was conducted for Meta-analysis. RESULTS: 26 RCT, involving 2 221 patients were include in total. Meta-analysis result showed, compared with placebo, acarbose could reduce FPG[WMD=-0.76,95%CI(-0.99,-0.53), $P<0.001$], 2 h PG[WMD=-1.58,95%CI(-1.82,-1.34), $P<0.001$], HbA_{1c}[WMD=-0.46,95%CI(-0.82,-0.11), $P=0.01$], BMI[WMD=-1.10,95%CI(-1.77,-0.44), $P=0.001$], TC[WMD=-0.35,95%CI(-0.59,-0.12), $P=0.003$], TG[WMD=-0.30,95%CI(-0.44,-0.16), $P<0.001$] significantly; it had no significant difference on HDL-C[WMD=-0.05,95%CI(-0.11,0.01), $P=0.11$] and LDL-C[WMD=-0.13,95%CI(-0.31,0.05), $P=0.17$]. CONCLUSIONS: Acarbose has better efficacy in the treatment of IGT. Due to the low quality of included studies, it remains to be further verified by RCT with large sample and high quality.

KEYWORDS Acarbose; Impaired glucose tolerance; Meta-analysis; Efficacy

糖耐量损伤(IGT)是介于正常血糖和 2 型糖尿病之间的一种特殊代谢状态,是 2 型糖尿病发展过程的一个中间阶段。IGT 患者是最重要的糖尿病高危人群。对于 IGT 患者的早期干预治疗,将有机会使之转变为正常糖耐量,可预防 2 型糖尿

病发生。阿卡波糖属 α -糖苷酶抑制剂,能够延缓和减少肠道对淀粉和果糖的分解吸收,进而平衡葡萄糖的吸收,降低餐后血糖,减小血糖全天的波动。研究表明,采用阿卡波糖降低患者的餐后血糖已成为 IGT 治疗的主要手段之一^[1-2]。目前,国内

- and prognosis[J]. *Epilepsy*, 1994,35(6):1 230.
- [16] Kwong KL, Tsui KW, Wu SP, et al. Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children[J]. *Pediatric Neurology*, 2012,46(5):281.
- [17] Rahman AF, Ibrahim MI, Ismail HI, et al. The use of lamotrigine and other antiepileptic drugs in paediatric pa-

- tients at a Malaysian hospital[J]. *Pharm World Sci*, 2005, 27(5):403.
- [18] Chisholm D, Ommeren MV, Ayuso-Mateos JL, et al. Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 2005,187:559.
- [19] Cranor CW, Sawyer WT, Carson SW, et al. Clinical and economic impact of replacing divalproex sodium with valproic acid[J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 1997,54(15):1 716.
(收稿日期:2014-08-06 修回日期:2014-12-09)
(编辑:申琳琳)

[△] 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)
* 药师。研究方向:医院药学。电话:0351-4960370。E-mail: chailiqing224223@163.com
[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0351-4960003。E-mail: airongyan@sina.com