

喜炎平注射液和利巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病的成本-效果分析^Δ

王 婷^{1*},熊 芬²,唐洪梅^{2#},柴玉娜¹,黄育生¹,刘 媛¹,钟如帆¹(1.广州中医药大学第一临床医学院,广州 510405;2.广州中医药大学第一附属医院,广州 510405)

中图分类号 R956;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4900-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.02

摘要 目的:比较喜炎平注射液与利巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病的成本-效果,为临床合理用药提供依据。方法:计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、Cochrane Library等数据库中关于喜炎平注射液治疗普通型儿童手足口病并以利巴韦林注射液为对照的研究文献,采用TreeAge Pro 2011构建决策树模型,对两种方案进行成本-效果分析,采用龙卷风图进行敏感因素分析并作单因素和双因素敏感度分析。结果与结论:喜炎平注射液和利巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病的总成本分别为2 887.53元和3 058.72元,总有效率分别为92.49%和78.12%,喜炎平注射液更具成本-效果优势。敏感度分析支持成本-效果分析结果。

关键词 决策树模型;成本-效果分析;喜炎平注射液;利巴韦林注射液;普通型手足口病;儿童;龙卷风图

Cost-effectiveness Analysis of Xiyanping Injection and Ribavirin Injection for Common Type Hand-foot-mouth Disease in Children

WANG Ting¹, XIONG Fen², TANG Hongmei², CHAI Yuna¹, HUANG Yusheng¹, LIU Yuan¹, ZHONG Rufan¹ (1. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare cost-effectiveness of Xiyanping injection and Ribavirin injection in the treatment of common type hand-foot-mouth disease (HFMD) in children, and to provide evidence for rational drug use in the clinic. **METHODS:** The literatures about Xiyanping injection in the treatment of common type HFMD in children using Ribavirin injection as control were retrieved from CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, Cochrane library and other databases. The decision tree was established with TreeAge Pro 2011 software to conduct cost-effectiveness analysis. Tornado diagram was used to analyze sensitive factors; single factor and double factors sensitivity analysis were also conducted. **RESULTS & CONCLUSIONS:** The total cost of Xiyanping injection and Ribavirin injection were 2 887.53 and 3 058.72 yuan, respectively. The total effective rates were 92.49% and 78.12%. Xiyanping injection shows cost-effectiveness advantage. The results of cost-effectiveness analysis were supported by sensitivity analysis.

KEYWORDS Decision tree model; Cost-effectiveness analysis; Xiyanping injection; Ribavirin injection; Common type hand-foot-mouth disease; Children; Tornado diagram

手足口病(Hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的急性传染病,以学龄前儿童最为易感。近几年,手足口病呈暴发流行趋势,发病率和病死率均较高,引起了政府和广大医务工作者的高度关注。目前治疗手足口病尚无特效药,西医以对症支持治疗为主,常用抗病毒药物有利巴韦林、阿昔洛韦、更昔洛韦等。据多篇研究报道,喜炎平注射液治疗儿童手足口病较利巴韦林注射液有更好的疗效和安全性^[1-2],但目前尚未有关于这两种注射液的经济学评价文献。鉴于此,本研究采用决策树模型分析方法,评价喜炎平注射液与利

巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病的成本-效果,为临床合理用药提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、PubMed、Cochrane Library等数据库,检索年限从建库至2015年8月,检索文献为国内外公开发表的关于喜炎平注射液治疗普通型儿童手足口病并以利巴韦林注射液为对照的研究,以“喜炎平”“手足口病”“利巴韦林”“Xiyanping”“Ribavirin”“hand-foot-mouth disease”“HFMD”为主题词或自由词,检索语词仅

Δ 基金项目:广东省中医药局立项课题(No.20152117)

* 硕士研究生。研究方向:中药新药开发与安全性评价。电话:020-36591269。E-mail:511369104@qq.com

通信作者:教授,主任药师,博士生导师,博士。研究方向:中药新药开发与安全性评价。电话:020-86358342。E-mail:tanghongmei2000@163.com

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

限于汉语和英语。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究设计:关于喜炎平注射液治疗儿童手足口病的随机对照试验和半随机对照试验。是否采用盲法和分配隐藏不限。(2)研究对象:年龄<14岁的患儿,无性别限制,符合《手足口病诊疗指南》^[9]、《手足口病预防控制指南》^[10]和《诸福棠实用儿科学》^[11]中普通型手足口病的诊断标准。(3)干预措施:在常规治疗(退热、补液)的基础上,试验组患儿予以喜炎平注射液,对照组患儿予以利巴韦林注射液。(4)结局指标:总有效率[总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%]和不良反应发生率。

1.2.2 排除标准 (1)诊断为重症手足口病或合并其他疾病的患儿;(2)重复发表、数据不完整、一稿多投或综述类文献。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取

由两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能入选的文献阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准;筛选结果由两位研究者交叉核对,对有分歧而难以确定其是否纳入的文献通过讨论或由第3位研究者决定。文献质量按照“Cochrane 风险偏倚评估工具”进行评价,评价内容包括随机分配方法、分配方法隐藏、是否盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源。数据提取仍由两位研究者分别独立进行,提取的数据包括第一作者、发表年份、患儿性别、干预措施、结局指标等。

1.4 成本的确定

成本包括直接成本、间接成本和隐性成本,由于隐性成本存在很多不确定因素,因此本研究仅计算直接成本与间接成本。直接成本包括药品费用、不良反应处理费、检查费、卫生材料费、住院费(包括床位费、治疗费、护理费等)。间接成本主要是患儿家属为照料患儿所产生的误工费。

1.5 模型构建与成本-效果分析

在构建药物经济学模型时,急性疾病通常采用决策树模型^[6]。本研究中的手足口病是急性疾病,适合应用决策树模型。根据现有的循证资料,模拟普通型手足口病患儿分别使

用喜炎平注射液和利巴韦林注射液的治疗过程,建立决策树模型,比较两方案的成本-效果。

1.6 敏感度分析

敏感度分析是评价一定范围内改变假设的估计值是否影响到结果或结论稳定性的方法。本研究先将所有变量进行龙卷风图(Tornado diagram)分析(各种不确定因素的单个敏感度分析的集合),再选出对模型影响最大的因素进行单因素与双因素敏感度分析^[7]。

1.7 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3软件进行Meta分析,住院时间采用加权均数差(WMD)作为合并统计量,总有效率和不良反应发生率采用比值比(OR)作为合并统计量。纳入文献异质性检验结果, $P>0.1$ 且 $I^2<50%$ 为各研究间不存在明显异质性,采用固定效应模型进行Meta分析; $P\leq 0.1$ 且 $I^2\geq 50%$ 为各研究间存在明显异质性,则分析异质性来源,对导致异质性的因素进行亚组分析——若各研究组之间具有统计学异质而无临床或方法学异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行Meta分析;若异质性过大则不宜用定量合成数据而专用描述分析。应用TreeAge Pro 2011软件建立决策树模型,对模型进行回乘分析(Roll back analysis)及敏感度分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献特征

共检索到中文文献793篇、英文文献4篇,将检索的文献导入文献管理软件EndNote X7进行去重,得到466篇;排除题目和摘要不符合要求的文献后获得207篇;再阅读全文,剔除干预措施不符合要求、诊断及分型不明确和信息不全的文献,最终纳入6篇^[8-13]共581例患者,其中试验组293例、对照组288例。6篇文献均为中文文献,均提及随机对照原则,但仅1篇^[10]提及采用盲法,均未提及分配隐藏方法,结果数据均完整,均未选择性报告研究结果,均无其他偏倚来源。纳入文献的基本信息见表1。

2.2 Meta分析结果

表1 纳入文献的基本信息

Tab 1 General information of included studies

纳入文献(第一作者/发表年份)	年龄均值,岁	例数(男/女)		干预措施		疗程,d	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组		
李红 ^[8] /2011	3	50	50	喜炎平注射液 10 mg/(kg·d)	利巴韦林注射液 10 mg/(kg·d)	7	总有效率
刘凤荣 ^[9] /2014	6.75	21/14	18/12	喜炎平注射液 5 mg/(kg·d)	利巴韦林注射液 7.5 mg/(kg·d)	3	总有效率
吴宏丽 ^[10] /2011	3	52	52	喜炎平注射液 10 mg/(kg·d)	利巴韦林注射液 10 mg/(kg·d)	5	总有效率
杨净 ^[11] /2013	2.25	52	52	喜炎平注射液 5~10 mg/(kg·d)	利巴韦林注射液 10 mg/(kg·d)	5~10	总有效率
赵彩艳 ^[12] /2013	2.36	64	64	喜炎平注射液 5~10 mg/(kg·d)	利巴韦林注射液 10 mg/(kg·d)	未提及	总有效率
赵道慧 ^[13] /2011	3.15	40	40	喜炎平注射液 10~15 mg/(kg·d)	利巴韦林注射液 10~15 mg/(kg·d)	3	总有效率

2.2.1 总有效率 上述6篇文献均报道了喜炎平注射液对比利巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病的总有效率,异质性检验 $P=0.65>0.05$, $I^2=0%$,无统计学异质性,故采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,OR=3.51,95%CI(2.08, 5.92),表明喜炎平注射液治疗普通型儿童手足口病优于利巴韦林注射液,差异有统计学意义($P<0.000 01$),详见图1。

2.2.2 不良反应发生率 所纳入的6篇文献中均未见不良反应报道。

2.3 成本来源与计算

根据纳入文献算得患儿的年龄均值为2.87岁(约为3岁),平均疗程为5.29 d(约为5 d)。根据原卫生部2009年发布的《中国7岁以下儿童生长发育参照标准》^[14],3岁儿童的中位体

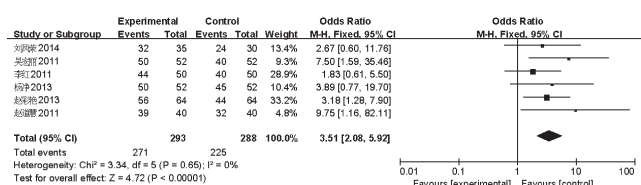


图1 喜炎平注射液对比利巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病总有效率的森林图

Fig 1 Forest plot of the total effective rate of Xiyanning injection versus Ribavirin injection in the treatment of common type HFMD in children

质量约为 14 kg。根据《中成药临床应用指导原则》^[15], 治疗方案——试验组: 喜炎平注射液 125 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 200 ml 中 ivgtt, qd, 疗程为 5 d; 对照组: 利巴韦林注射液 200 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 200 ml 中 ivgtt, 每日分 2 次给药, 疗程为 5 d。另外, 根据纳入文献算得试验组患儿的平均住院时间为 5 d, 对照组患儿为 6.8 d (约为 7 d)。由于纳入文献未报道不良反应, 故不计算不良反应的处理费。药品的单位成本信息以广州中医药大学第一附属医院 2014 年治疗手足口

病药物的规格和价格为基准。根据国家统计局公布的数据, 2014 年全国城镇居民人均日平均可支配收入为 79.02 元, 故两组患儿家属的误工费分别为 $C_{\text{误工费(试验组)}} = 79.02 \times 5 = 395.10$ 元; $C_{\text{误工费(对照组)}} = 79.02 \times 7 = 553.14$ 元。总成本 = 药品费 + 检查费 + 卫生材料费 + 住院费 + 误工费。其中, 药品费的成本计算见表 2; 检查费、卫生材料费与住院费的成本计算见表 3。因此, 两组患儿的总成本分别为:

$$C_{\text{试验组}} = 331.70 + 1\ 412.50 + 105.73 + 642.50 + 395.10 = 2\ 887.53 \text{ 元}$$

$$C_{\text{对照组}} = 43.20 + 1\ 412.50 + 175.38 + 874.50 + 553.14 = 3\ 058.72 \text{ 元}$$

表 2 药品费的成本计算

Tab 2 Calculation of drug cost

组别	药品名称	厂家	规格	用量, 支(袋)	单价, 元	总费用, 元	合计, 元
试验组	喜炎平注射液	江西青峰药业有限公司	125 mg/支	5	57.90	289.50	331.70
	0.9%氯化钠注射液	四川科伦药业股份有限公司	100 ml/袋	10	4.22	42.20	
对照组	利巴韦林注射液	江西润泽药业有限公司	100 mg/支	10	0.10	1.00	43.20
	0.9%氯化钠注射液	四川科伦药业股份有限公司	100 ml/袋	10	4.22	42.20	

表 3 检查费、卫生材料费与住院费的成本计算

Tab 3 Calculation of examination, hygiene materials and hospitalization cost

费用名称	单价, 元	试验组		对照组	
		数量	总费用, 元	数量	总费用, 元
检查费					
血液分析(含有核红细胞)组合	40	3	120	3	120
尿组合	32	1	32	1	32
大便检查	19	1	19	1	19
超敏 C 反应蛋白测定	40	3	120	3	120
细胞形态	19.50	1	19.50	1	19.50
实验室检查八项	51	1	51	1	51
肝功能八项	69	1	69	1	69
心酶五项	42	1	42	1	42
降钙素原检测(荧光定量法)	280	3	840	3	840
手足口病筛查二项(金标快速法)	100	1	100	1	100
合计			1 412.50		1 412.50
卫生材料费					
真空采血管	1.21	14	16.94	14	16.94
一次性使用输液器	13.42	5	67.10	10	134.20
一次性使用无菌注射器(10 ml)	0.51	5	2.55	10	5.10
密闭式静脉留置针	19.14	1	19.14	1	19.14
合计			105.73		175.38
住院费					
床位费(按 A 级房间-单人房)	108	5	540	7	756
二级护理	8	5	40	7	56
静脉采血	2.50	3	7.50	3	7.50
静脉留置针护理	5	5	25	5	25
住院静脉输液	6	5	30	5	30
静脉输液(连续输液)第 2 组起	1	0	0	0	0
合计			642.50		874.50

2.4 决策树模型的构建与计算

根据 Meta 分析结果, 试验组总有效率为 92.49% (271/293 × 100%), 对照组总有效率为 78.12% (225/288 × 100%)。采用决策分析软件 TreeAge pro 2011 构建决策树模型, 疗效指标选用总有效率, 将临床有效赋值为 100、临床无效赋值为 0。每个结局节点为总成本/效果, 机会节点概率为总有效率。为方便进行敏感度分析, 将各部分成本设置为相应变量。所有参数值输入软件后, 进行回乘分析, 结果见图 2 (图中, c_Bed 表示床位费; c_Consume1 表示一次性使用输液器费+无菌注射器(10 ml)费; c_Consume2 表示密闭式静脉留置针费; c_Dayearn 表示每日误工费; c_Examine 表示检查费+真空采血管费+静脉采血费; c_HL1 表示二级护理费; c_HL2 表示静脉留置针护理费+住

院静脉输液费; c_LBWL 表示利巴韦林注射液单价; c_NS 表示 0.9% 氯化钠注射液单价; c_XYP 表示喜炎平注射液单价; P_lbwl 表示对照组总有效率; P_xyp 表示试验组总有效率; t_Hos_xyp 表示试验组住院天数; t_Hos_lbwl 表示对照组住院天数; t_Treat_lbwl 表示对照组疗程; t_Treat_xyp 表示试验组疗程, 下同)。

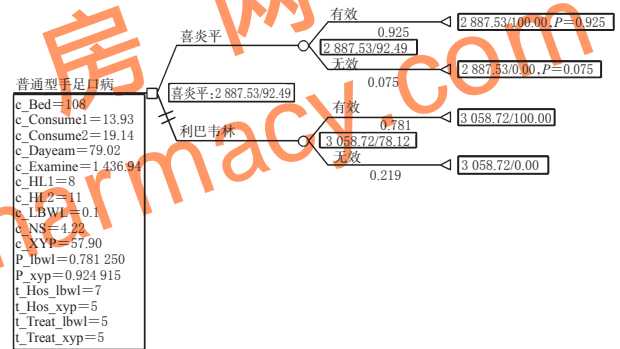


图 2 决策树模型的构建与计算结果

Fig 2 Structure and calculation of decision tree model

2.5 成本-效果分析结果

成本-效果分析结果见表 4。由表 4 可知, 试验组方案的成本低、效果好, 提示喜炎平注射液治疗普通型儿童手足口病较利巴韦林注射液更具有经济性和有效性。

表 4 成本-效果分析结果

Tab 4 Cost-effectiveness analysis

组别	成本(C), 元	总有效率(E), %
试验组	2 887.53	92.49
对照组	3 058.72	78.12

2.6 敏感度分析

2.6.1 影响因素分析 对所有成本变量按 ± 20% 设置, 总有效率、住院天数与用药疗程按纳入文献报道设置最小值与最大值, 进行龙卷风图分析, 结果见图 3。由图 3 可知, 试验组疗程对结果影响最大, 其次是试验组住院时间、对照组住院时间、对照组疗程和对照组总有效率, 其他因素影响较小。

2.6.2 单因素敏感度分析 对龙卷风图显示的影响最大的前 4 个因素进行单因素敏感度分析, 结果显示, 在试验组疗程 < 6.9 d 时, 结局稳定; 试验组住院时间 < 5.9 d 或对照组住院时间 > 6.1 d 时, 结局稳定; 在对照组疗程范围内, 结局都是稳定的, 详见图 4。

2.6.3 双因素敏感度分析 将两组患儿疗程和住院时间分别

进行双因素敏感度分析,结果见图5、图6。由图5、图6可知,喜炎平注射液的成本-效果优势较大。

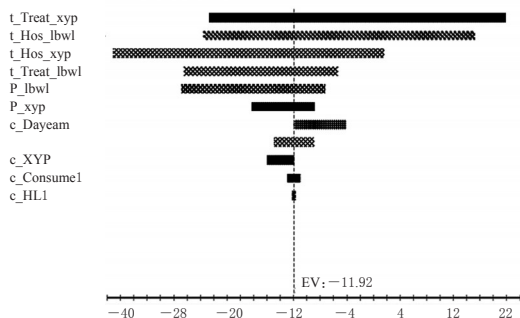


图3 龙卷风分析结果

Fig 3 Results of tornado analysis

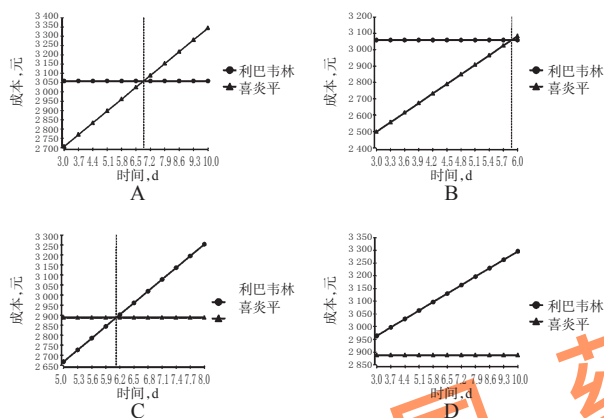


图4 单因素敏感度分析结果

A.试验组疗程;B.试验组住院时间;C.对照组住院时间;D.对照组疗程

Fig 4 Results of single factor sensitivity analysis

A.treatment duration of trial group; B.hospitalization duration of trial group; C.hospitalization duration of control group; D.treatment duration of control group

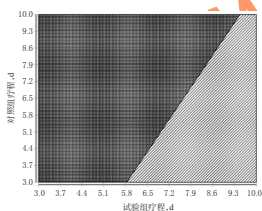


图5 两组患儿疗程的双因素敏感度分析结果

Fig 5 Results of double factor sensitivity analysis for treatment courses of 2 groups

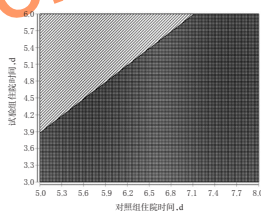


图6 两组患儿住院时间的双因素敏感度分析结果

Fig 6 Results of double factor sensitivity analysis for hospitalization duration of 2 groups

3 讨论

本研究综合评价了喜炎平注射液与利巴韦林注射液治疗普通型儿童手足口病的疗效、安全性与经济性。疗效评价结果与文献[1-2]一致:喜炎平注射液的疗效优于利巴韦林注射液;安全性方面,纳入文献均未报道不良反应;经济性方面,本研究通过构建决策树模型进行成本-效果分析,结果表明喜炎平注射液较利巴韦林注射液更具有经济性。

喜炎平注射液的主要成分为穿心莲内酯总磺化物,其抑制

与杀灭病毒的机制主要是通过占据病毒复制DNA与蛋白质的结合位点,阻止蛋白质对DNA片段的包裹,使病毒不能复制^[6];其在临床用于治疗儿科病毒感染性疾病有较好的疗效^[17]。2010年版《手足口病诊疗指南》亦推荐喜炎平注射液用于治疗手足口病普通病例和重症病例^[3]。

在成本计算上,本研究未考察隐性成本,是由于普通型手足口病患儿多在1周内痊愈,且本研究患儿已排除重症及合并其他疾病,因此给患儿及其家属带来的精神痛苦所产生的隐性成本对结果影响不大,可忽略不计。本研究中床位费、护理费等成本信息主要参照广东省“三甲”医院的治疗标准,误工费主要依据全国城镇居民日平均收入,由于各地经济发展水平不一致,可能会高估成本信息。但也可由敏感度分析结果看到,成本的变动不会影响到本研究的结论。

本研究首次通过决策树模型分析方法探讨喜炎平注射液治疗普通型儿童手足口病的成本-效果。决策树模型是临床决策分析的方法之一,可从多个治疗方案中选择出最优方案,比经验决策有更强的客观性。

参考文献

- [1] 丁剑波, 张佳莹, 田一梅, 等. 喜炎平注射液治疗手足口病的Meta分析[J]. 环球中医药, 2013, 6(8): 585.
- [2] 王晶, 任吉祥, 谢雁鸣, 等. 喜炎平注射液治疗手足口病的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3 215.
- [3] 卫生部. 卫生部办公厅关于印发《手足口病诊疗指南: 2010年版》的通知[S]. 2010-04-20.
- [4] 卫生部. 卫生部办公厅关于印发《手足口病预防控制指南: 2009年版》的通知[S]. 2009-06-04.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 807.
- [6] 曹燕. 决策分析模型在药物经济学中的应用[J]. 中国药房, 2007, 18(8): 561.
- [7] 张灿有, 王黎霞, 张慧, 等. 不同发现策略应用于老年肺结核患者发现的成本效果研究[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(10): 793.
- [8] 李红, 林瑞峰, 关则想. 喜炎平注射液治疗手足口病50例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(9): 104.
- [9] 刘凤荣. 穿心莲内酯总磺化物(喜炎平注射液)治疗小儿手足口病疗效[J]. 首都医药, 2014, 21(4): 36.
- [10] 吴宏丽, 郝春梅. 喜炎平注射液治疗小儿手足口病52例临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2011, 22(2): 103.
- [11] 杨净. 喜炎平注射液治疗小儿普通型手足口病52例[J]. 贵阳医学院学报, 2013, 38(4): 436.
- [12] 赵彩艳. 喜炎平治疗128例手足口病(普通型)疗效观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(32): 6 711.
- [13] 赵道慧, 艾德世, 田宇光. 喜炎平治疗小儿普通型手足口病疗效观察[J]. 贵阳医学院学报, 2011, 36(4): 413.
- [14] 卫生部. 卫生部社司关于印发《中国7岁以下儿童生长发育参照标准》的通知[S]. 2009-09-22.
- [15] 卫生部, 国家中医药管理局. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知[S]. 2010-06-11.
- [16] 王伟, 董国力. 喜炎平注射液的临床研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 87.
- [17] 唐军. 喜炎平注射液在儿科的应用进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(7C): 162.

(收稿日期: 2016-04-05 修回日期: 2016-08-11)

(编辑: 胡晓霖)