

戊乙奎醚与阿托品治疗急性有机磷中毒的药物经济学分析[△]

赵池*,邓晓琴,李永平(重庆市忠县人民医院,重庆忠县 404300)

中图分类号 R595 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3347-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.09

摘要 目的:评价戊乙奎醚与阿托品治疗急性有机磷农药中毒(AOPP)的经济性。方法:收集118例AOPP患者资料,按治疗方案的不同分为A组(59例)和B组(59例),其中A组轻度22例、中度20例、重度17例;B组轻度21例、中度21例、重度17例。在常规治疗的基础上,A组患者肌内注射盐酸戊乙奎醚注射液首次剂量1 mg(轻度)、2 mg(中度)、4 mg(重度),B组患者静脉注射硫酸阿托品注射液首次剂量2 mg(轻度)、5 mg(中度)、10 mg(重度),两组均视情况给予维持治疗待症状消失后停药。观察两组患者的临床疗效,乙酰胆碱酯酶恢复时间及不良反应发生情况。采用成本-效果分析方法评定两组轻、中、重度患者用药方案的经济性。结果:两组轻度中毒患者总有效率、乙酰胆碱酯酶恢复时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A组中、重度中毒患者总有效率均显著高于B组,乙酰胆碱酯酶恢复时间均显著短于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组轻、中、重度患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。轻度中毒患者,戊乙奎醚与阿托品的成本-效果比相当;中、重度中毒患者,戊乙奎醚的成本-效果比均显著低于阿托品。敏感度分析结果与一致。结论:在常规治疗的基础上,戊乙奎醚与阿托品治疗轻度AOPP患者的疗效、乙酰胆碱酯酶恢复时间均相当,对于中、重度AOPP患者戊乙奎醚在提高疗效、改善乙酰胆碱酯酶恢复时间方面均显著优于阿托品,且两种用药方案的安全性均较好。戊乙奎醚治疗中、重度AOPP患者具有成本效果优势。

关键词 戊乙奎醚;阿托品;急性有机磷农药中毒;成本-效果分析

Pharmacoeconomic Analysis of Penethylidene Hydrochloride and Atropine in the Treatment of Acute Organophosphorus Poisoning

ZHAO Chi, DENG Xiaoqin, LI Yongping (Chongqing Zhongxian County People's Hospital, Chongqing Zhongxian County 404300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economics of penethylidene hydrochloride and atropine in the treatment of acute organophosphorus poisoning (AOPP). **METHODS:** The information of 118 AOPP patients were collected and divided into group A (59 cases) and B (59 cases) according to therapy plan. There were 22 cases of mild poisoning, 20 cases of moderate poisoning and 17 cases of severe poisoning in group A. There were 21 mild cases, 21 moderate cases and 17 severe cases in group B. Based on routine treatment, group A was given Penethylidene hydrochloride injection intramuscularly with initial dose of 1 mg (mild), 2 mg (moderate) and 4 mg (severe). Group B was given Atropine sulfate injection intravenously, with initial dose of 2 mg (mild), 5 mg (moderate) and 10 mg (severe). Both received maintenance treatment according to patients condition and stopped taking medicine after symptoms disappeared. Clinical efficacies, the time of acetylcholinesterase recovery and ADR were observed in 2 groups. The economics of therapy plans for mild, moderate and severe poisoning were evaluated in 2 groups by cost-effectiveness analysis. **RESULTS:** There was no statistical significance in total response rate of mild poisoning or the time of acetylcholinesterase recovery between 2 groups ($P>0.05$). Total effective rates of moderate and severe poisoning in group A were significantly higher than group B, and the time of acetylcholinesterase recovery was significantly shorter than group B, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR in mild, moderate and severe poisoning patients ($P>0.05$). Cost-effectiveness ratio of penethylidene hydrochloride was similar to that of atropine in mild poisoning patients; that of penethylidene hydrochloride were significantly lower than that of atropine in moderate and severe patients. It was inline with the results of sensitivity analysis. **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, penethylidene hydrochloride is similar to atropine in therapeutic efficacy of AOPP and the time of acetylcholinesterase recovery. For moderate and severe AOPP patients, penethylidene hydrochloride is significantly better than atropine in improving therapeutic efficacy and the time of acetylcholinesterase recovery. The safety of 2 drugs are satisfactory; penethylidene hydrochloride possesses cost-effectiveness advantage.

KEYWORDS Penethylidene hydrochloride; Atropine; Acute organophosphorus poisoning; Cost-effectiveness analysis

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

[△] 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划项目 (No.2015ZBXM077)

* 副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:023-54246806。E-mail:445090372@qq.com

我国每年发生的中毒事件中急性有机磷农药中毒(AOPP)占20%~50%,病死率为3%~40%^[1],且多发生于经济欠发达地区。AOPP具有起病急、进展快等特点,因此及时、规范的干预及救治可明显降低AOPP患者的病死率,临床救治主要为早期积极的胃肠道净化排毒、特效药物解毒、血液净化、对症支持治疗及并发症防治等^[2]。其中,特效解毒药物主要为肟类复能药和抗胆碱能药物^[3],而临床常用的抗胆碱能药物主要为戊乙奎醚和阿托品。为此,在本研究中笔者比较了戊乙奎醚与阿托品治疗AOPP的成本效果,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院消化内科2015年1月—2016年12月收治的118例AOPP住院患者资料。按诊疗标准^[4]分为急性轻度中毒、急性中度中毒和急性重度中毒。将所有患者按治疗方案的不同分为A组(59例)和B组(59例)。两组轻、中、重度患者性别、年龄、中毒时间等基本资料比较,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通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	中毒程度	n	男性/女性,例	年龄,岁	中毒时间,h	中毒方式
						口服/接触
A组	轻度中毒	22	10/12	41.00±8.50	2.90±1.60	21/1
	中度中毒	20	7/13	47.00±4.90	3.40±0.90	20/0
	重度中毒	17	8/9	53.30±8.50	4.20±1.70	17/0
B组	轻度中毒	21	8/13	42.20±5.60	3.10±1.10	21/0
	中度中毒	21	6/15	48.40±7.20	2.80±1.50	20/1
	重度中毒	17	6/11	56.80±7.60	3.40±2.20	17/0

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)有机磷农药接触史;(2)呼出气体多有蒜味、瞳孔针尖样缩小、大汗淋漓、腺体分泌增多、肌纤维颤动和意识障碍等中毒症状。排除标准:(1)有机磷农药接触史,但无明显中毒症状且入院后即查全血胆碱酯酶无明显下降;(2)患者自愿放弃治疗或转入上级医院治疗;(3)住院治疗时间 <48 h。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均予以洗胃、导泻、碘解磷定注射液、复活胆碱酯酶等常规治疗。在此基础上,A组患者肌内注射盐酸戊乙奎醚注射液(成都力思特制药股份有限公司,规格:1 mg:1 mL,批准文号:国药准字H20020606)首次剂量1 mg(轻度)、2 mg(中度)、4 mg(重度),达到“长托宁化”(口干、皮肤黏膜干燥、颜面潮红、肺部啰音显著减少或消失等),如给药后30 min未达“长托宁化”,则再次给予首次剂量的50%,观察30 min后仍未达到“长托宁化”者,继续给予首次剂量50%,至“长托宁化”,后给予1 mg、每12 h 1次(轻度)/1 mg、每8 h 1次(中度)/2 mg、每12 h 1次(重度)维持,待症状消失后停药。B组患者静脉注射硫酸阿托品注射液(天津金

耀药业有限公司,规格:0.5 mg:1 mL,批准文号:国药准字H12020382)首次剂量2 mg(轻度)/5 mg(中度)/10 mg(重度),达到“阿托品化”(口干、皮肤黏膜干燥、颜面潮红、肺部啰音显著减少或消失、瞳孔较前扩大、心率90~100次/min等),如给药后10 min未达“阿托品化”,则再次给予相同剂量,观察10 min后仍未达到“阿托品化”者,继续给予相同剂量,至“阿托品化”,后给予0.5 mg、每4~6 h 1次(轻度)/0.5 mg、每2~4 h 1次(中度)/1 mg、每1~2 h 1次(重度)维持,待症状消失后停药。

1.4 观察指标

观察两组患者乙酰胆碱酯酶恢复时间及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

有效:临床症状及体征消失,停药2~3 d后无复发,精神、食欲正常,全血胆碱酯酶活力较治疗前升高 $>50\%$ ~ 60% 或接近正常,无心、肝、肾、胰腺等脏器严重并发症;无效:临床症状及体征无明显改变,全血胆碱酯酶活力较治疗前无明显变化或降低甚至死亡^[5]。总有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 成本-效果分析

由于两组患者均为住院患者,故检查成本均相同,但戊乙奎醚和阿托品注射成本相差较大且住院天数不同,故本研究除计算药品的成本外,还包括注射费用及住院床日费用。本研究中两种药品价格、每次注射费用及每日住院床日费用近两年内均未变化,故每位患者的费用按2015年1月的药品价格、注射费用及住院床日费用进行计算。成本-效果比(CEA)表示每个效果单位所消耗的成本,比值越小表示治疗效果越好;增量成本-效果比(ICER)表示每增加1个效果单位所增加的成本,比值越小表示每增加1个效果单位所增加的成本越低,该治疗方案的实际意义越大。

1.7 敏感度分析

影响药物经济学分析的主要因素为药品价格的波动,随着医疗体制改革的推进,药品“零差率”销售已成为趋势。本研究假设在药品“零差率”政策下,药品价格降低15%,其他费用保持不变,对两种药物方案的效果进行敏感度分析。

1.8 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者乙酰胆碱酯酶恢复时间比较

两组轻度中毒患者乙酰胆碱酯酶恢复时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组中、重度中毒患者乙酰胆碱酯酶恢复时间均显著短于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者临床疗效比较

表2 两组患者乙酰胆碱酯酶恢复时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 2 Comparison of the time of acetylcholinesterase recovery between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	中毒程度	n	乙酰胆碱酯酶恢复时间
A组	轻度	22	3.70±1.10
	中度	20	5.33±1.15*
	重度	17	9.71±1.83*
B组	轻度	21	3.70±1.35
	中度	21	8.14±2.03
	重度	17	12.00±1.87

注:与B组比较,* $P<0.05$

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

两组轻度中毒患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组中、重度中毒患者总有效率均显著高于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	中毒程度	n	有效	无效	总有效率,%
A组	轻度	22	22	0	100.00
	中度	20	18	2	90.00*
	重度	17	13	4	76.47*
B组	轻度	21	20	1	95.23
	中度	21	14	7	66.67
	重度	17	6	11	35.29

注:与B组比较,* $P<0.05$

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

2.3 不良反应

A组轻度中毒患者未见不良反应发生;B组轻度中毒患者出现口干1例,不良反应发生率为4.76%;两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组中度中毒患者出现烦躁1例,不良反应发生率为5.00%;B组中度中毒患者出现抽搐1例,亢奋伴躁动1例,尿潴留1例,不良反应发生率为14.28%;两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组重度中毒患者出现口干伴头晕1例,尿潴留1例,不良反应发生率为11.76%;B组重度中毒患者出现谵妄伴胡言乱语1例,抽搐1例,尿潴留2例,不良反应发生率为23.53%;两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 住院成本

以实际疗程、药品的用法用量计算药品费用、注射费用及住院床日费用,详见表4。

表4 两组患者住院成本($\bar{x} \pm s, \text{元}$)

Tab 4 Hospitalization costs of 2 groups($\bar{x} \pm s, \text{yuan}$)

组别	中毒程度	n	药品费用	注射费用	住院床日费用	合计
A组	轻度	22	100.25±12.30	4.80±1.20	111.00±23.00	216.05±35.20
	中度	20	397.82±55.10	15.30±4.30	165.00±25.00	578.12±66.50
	重度	17	715.75±98.55	35.42±10.20	264.00±55.00	1 015.17±135.20
B组	轻度	21	17.22±3.51	78.53±18.50	120.00±22.00	215.69±35.70
	中度	21	45.09±5.90	241.80±43.20	231.00±23.50	517.89±48.32
	重度	17	104.32±10.32	511.15±78.60	328.00±39.00	943.47±89.22

2.5 成本-效果分析

成本-效果分析结果见表5。从表5可知,对于轻度中毒患者,两组的CEA相当;对于中、重度中毒患者,A组的CEA均显著低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果显示,每增加1个效果单位,A组的成本较低;说明戊乙奎醚治疗中、重度AOPP具有成本效果优势。

表5 两组用药方案的成本-效果分析结果

Tab 5 Results of cost-effectiveness analysis in 2 groups

组别	中毒程度	n	成本	总有效率	CEA	ICER
A组	轻度	22	216.05±35.20	100.00	2.16	
	中度	20	578.12±66.50	90.00	6.42	2.58
	重度	17	1 015.17±135.20	76.47	13.28	1.74
B组	轻度	21	215.69±35.70	95.23	2.26	
	中度	21	517.89±48.32	66.67	7.77	
	重度	17	943.47±89.22	35.29	26.73	

注:与B组比较,* $P<0.05$

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

2.6 敏感度分析

按“1.7”项下方法进行敏感度分析,结果见表6。由表6可知,戊乙奎醚治疗中、重度AOPP具有成本效果优势。

表6 敏感度分析结果

Tab 6 Results of sensitivity analysis

组别	中毒程度	n	成本	总有效率	CEA	ICER
A组	轻度	22	201.01±33.02	100.00	2.01	
	中度	20	518.45±58.25	90.00	5.76	0.31
	重度	17	906.81±89.65	76.47	11.86	-0.51
B组	轻度	21	213.47±34.23	95.23	2.24	
	中度	21	511.13±47.65	66.67	7.67	
	重度	17	927.82±87.63	35.29	26.29	

3 讨论

本研究结果显示,两组轻度中毒患者总有效率、乙酰胆碱酯酶恢复时间比较,差异均无统计学意义。A组中、重度中毒患者总有效均显著高于B组,乙酰胆碱酯酶恢复时间均显著短于B组,差异均有统计学意义。两组轻、中、重度患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

经济学方面,对于轻度中毒患者,戊乙奎醚与阿托品的CEA相当;对于中、重度中毒患者,戊乙奎醚的CEA均显著低于阿托品。这提示,戊乙奎醚治疗中、重度AOPP较阿托品具有明显的经济学优势,且这一优势可随药品价格的降低显得更加明显。

综上所述,在常规治疗的基础上,戊乙奎醚与阿托品治疗轻度AOPP患者的疗效、乙酰胆碱酯酶恢复时间均相当;对于中、重度AOPP患者,戊乙奎醚在提高疗效、改善乙酰胆碱酯酶恢复时间方面均显著优于阿托品,且两种用药方案的安全性均较好。成本-效果分析结果表明,戊乙奎醚治疗中、重度AOPP患者具有成本效果优势。

参考文献

[1] 赵倩,洪广亮,赵光举,等.我国综合性医院急性中毒流行

华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的临床观察[△]

佐志刚*, 汤继英, 蔡晓军[#](湖北医药学院附属人民医院肿瘤中心, 湖北 十堰 442000)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3350-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.10

摘要 目的:观察华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效和安全性。方法:92例中晚期宫颈癌患者随机分为对照组(46例)和观察组(46例)。两组患者均采用盆腔调强适形放射治疗+近距离放射治疗。在此基础上,对照组患者给予紫杉醇注射液 135 mg/m², d₁+顺铂注射液 75 mg/m², d₁, 21 d 为 1 个周期,放疗第 1 天开始化疗,放疗期间同步化疗 2 个周期。观察组患者在对照组治疗的基础上给予华蟾素胶囊 0.5 g,口服,每日 3 次,于放疗当天开始口服,直至放疗结束。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血小板、功能状态(KPS)评分、体质量,疼痛患者的缓解情况及血小板异常患者的恢复情况,并记录毒性反应发生情况。结果:观察组患者完全缓解率、血小板异常患者的恢复正常率、疼痛患者治疗 3 周后的缓解率及总缓解率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者总有效率及疼痛患者治疗 4、5 周后的缓解率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血小板均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者 KPS 评分及观察组患者的体质量均显著高于同组治疗前,对照组患者的体质量显著低于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者 III~IV 级白细胞下降、恶心呕吐发生率, I~II 级腹泻发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效显著,可改善患者血液高凝状态及生存质量,减轻疼痛,降低毒性反应的发生。

关键词 宫颈癌;同步放化疗;华蟾素胶囊;紫杉醇;顺铂;疗效;安全性

Clinical Observation of Cinobufacini Capsules Combined with Paclitaxel and Cisplatin in the Treatment of Middle and Advanced Cervical Cancer

ZUO Zhigang, TANG Jiyang, CAI Xiaojun (Oncology Center, the Affiliated People's Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of cinobufacini capsules combined with paclitaxel and cisplatin in the treatment of middle and advanced cervical cancer. METHODS: A total of 92 patients with middle and advanced cervical cancer were randomly divided into observation group (46 cases) and control group (46 cases). Both groups received pelvic intensity-modulated radiotherapy (IMRT)+interstitial brachytherapy. Control group was additionally given Paclitaxel injection 135 mg/m², d₁+Cisplatin injection 75 mg/m², d₁, 21 d as a treatment course, and received chemotherapy for 2 cycles since the first day of radiotherapy. Observation group was additionally given Cinobufacini capsules 0.5 g orally since the first day of radiotherapy, 3 times a day, until the end of radiotherapy. Clinical efficacies as well as platelet count, KPS score, body weight, pain relief and the recovery of platelet abnormality were observed in 2 groups, and the occurrence of toxic reaction was recorded. RESULTS: The complete remission rate, the rate of platelet count abnormality recovery as well as remission rate and total remission rate of pain after 3 weeks of treatment in observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the total response rate and remission rate after 4, 5 weeks of treatment between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, platelet count of 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group; KPS score of 2 groups and body weight of observation group were significantly higher than before treatment; body weight of control group was significantly lower than before, and the observation group was significantly higher

病学现状分析[J].临床急诊杂志,2016,17(2):131-136.

[2] 卢中秋,洪广亮.急性有机磷农药中毒诊治中应注意的问题[J].临床急诊杂志,2015,16(10):739-741.

[3] 关里,王汉斌,赵德禄.胍类复能剂治疗急性有机磷农药

中毒的研究现状[J].中华内科杂志,2004,43(2):157-158.

[4] 中国医师协会急诊医师分会.急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识[J].中国急救医学,2016,36(12):1057-1065.

[5] 杨光承.临床治疗学[M].北京:北京科学技术出版社,2005:357-359.

(收稿日期:2017-04-07 修回日期:2017-06-19)

(编辑:陈宏)

[△] 基金项目:十堰市科学技术研究与开发项目(No.14Y33);湖北医药学院开放基金创新团队项目(No.2011JH-2014CXTT01)

* 主治医师,硕士。研究方向:宫颈癌放射治疗增敏。电话:0719-8637386。E-mail:275346407@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:恶性肿瘤放射增敏。电话:0719-8637390。E-mail:Caixj@126.com