

3种用药方案治疗甲状腺功能亢进的药物经济学评价^Δ

唐 哲^{1*}, 韦 韡², 曹步清^{3#} (1.解放军第303医院药剂科, 南宁 530021; 2.广西民族大学商学院, 南宁 530006; 3.解放军第303医院检验科, 南宁 530021)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0374-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.20

摘要 目的:评价3种用药方案治疗甲状腺功能亢进的经济性。方法:收集我院2016年全年诊疗的564例甲状腺功能亢进门诊患者的病历资料,按照用药方案分成A组(185例)、B组(191例)和C组(188例)。A组患者口服甲巯咪唑片2~4片,每天1次,视病情逐渐减量至0.5~2片;B组患者口服甲巯咪唑片(用法用量同A组)+抑亢丸6g,每天2次;C组患者口服甲巯咪唑片(用法用量同A组)+夏枯草片6片,每天2次。3组患者疗程均为10个月。观察3组患者临床疗效、不良反应发生情况和复发情况,并运用药物经济学的成本-效果分析法对3种治疗方案进行经济学评价。结果:A、B、C组的总有效率分别为94.06%、95.29%、95.75%,总不良反应发生率分别为11.36%、10.48%、10.11%,差异均无统计学意义($P>0.05$),3组患者均未出现复发情况。3组患者人均成本分别为633.80、3 548.89、3 596.00元,A组成本最低。敏感度分析结果显示亦为A组成本最低。结论:3种用药方案治疗甲状腺功能亢进的疗效与安全性均较好,其中甲巯咪唑单用方案具有较高的经济性。

关键词 药物经济学;甲状腺功能亢进;甲巯咪唑片;抑亢丸;夏枯草片;最小成本分析

- the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(4): 376-390.
- [28] DZIWURA J, BIŃCZAK-KULETA A, MIAZGOWSKI T, et al. The associations between G972R polymorphism of the IRS-1 gene, insulin resistance, salt sensitivity and non-dipper hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(10): 1082-1086.
- [29] CELI FS, NEGRI C, TANNER K, et al. Molecular scanning for mutations in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene in Mexican Americans with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16(5): 370-377.
- [30] ORKUNOGLU SUER FE, MERGEN H, BOLU E, et al. Molecular scanning for mutations in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene in Turkish with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2005, 52(5): 593-598.
- [31] WANG H, RISSANEN J, MIETTINEN R, et al. New amino acid substitutions in the IRS-2 gene in Finnish and Chinese subjects with late-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1949-1951.
- [32] BODHINI D, RADHA V, DEEPA R, et al. The G1057D polymorphism of IRS-2 gene and its relationship with obesity in conferring susceptibility to type 2 diabetes in Asian Indians[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(1): 97-102.
- [33] OKAZAWA K, YOSHIMASA Y, MIYAMOTO Y, et al. The haplotypes of the IRS-2 gene affect insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 68(1): 39-48.
- [34] 孔令芳, 赵彦艳, 李强, 等. IRS2 基因 G1057D 变异与中国汉族人肥胖型 2 型糖尿病的相关性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(4): 387-390.
- [35] OUEDERNI TB, SANCHEZ-CORONA J, FLORES MARTINEZ SE, et al. The G1057D polymorphism of IRS-2 gene is not associated with type 2 diabetes and obese patients among ethnic groups in Tunisian population[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(10/11): 1169-1173.
- [36] MELKERSSON K, PERSSON B. Association between body mass index and insulin receptor substrate-4 (IRS-4) gene polymorphisms in patients with schizophrenia[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2011, 32(5): 634-640.
- [37] MELKERSSON K, PERSSON B. Evidence for a negative association between schizophrenia and a polymorphism in the insulin receptor substrate-3 (IRS-3) gene[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012, 33(3): 321-330.
- [38] IDF. *IDF diabetes atlas-8th edition*[EB/OL]. [2017-12-01]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(No.Z20170059)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:医院药学、药事管理。电话: 0771-2878140。E-mail: tangzhe303@126.com

通信作者:副主任技师, 博士。研究方向:免疫学检验。电话: 0771-4978203。E-mail: 17806919@qq.com

(收稿日期:2017-04-21 修回日期:2017-12-15)

(编辑:余庆华)

Pharmacoeconomic Evaluation of 3 Therapeutic Regimens for Hyperthyroidism

TANG Zhe¹, WEI Wei², CAO Buqing³ (1. Dept. of Pharmacy, No. 303 Hospital of PLA, Nanning 530021, China; 2. Business College, Guangxi University for Nationalities, Nanning 530006, China; 3. Dept. of Laboratory, No. 303 Hospital of PLA, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economical efficiency of 3 therapeutic regimens for hyperthyroidism. **METHODS:** Medical records of 564 hyperthyroid outpatients were selected from our hospital in 2016, and they were divided into group A (185 cases), group B (191 cases) and group C (188 cases) according to drug use. Group A received Thiamazole tablets 2-4 tablet, once a day, and the condition gradually reduced the amount to 0.5-2 tablets orally; group B received Thiamazole tablets (usage and dosage are the same as group A) + Yikang pills 6 g, bid orally; group C received Thiamazole tablets (usage and dosage are the same as group A) + Xiakucao tablets 6 tablets, bid orally. The treatment courses of 3 groups lasted for 10 months. Clinical efficacy, the occurrence of ADR and recurrence were observed in 3 groups. The pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis was adopted for the economic evaluation of 3 therapeutic regimens. **RESULTS:** The total response rates of group A, B, C were 94.06%, 95.29%, 95.75%, respectively; total incidence of ADR were 11.36%, 10.48%, 10.11%; there was no statistical significance ($P > 0.05$). No recurrence occurred in the 3 groups. The average cost of 3 groups were 633.80, 3 548.89, 3 596.00 yuan, respectively. The cost of group A was the lowest. The results of sensitivity analysis were also that the cost of group A was the lowest. **CONCLUSIONS:** 3 therapeutic regimens show good therapeutic efficacy and safety for hyperthyroidism, among which thiamazole alone has relatively higher pharmacoeconomic significance.

KEYWORDS Pharmacoeconomics; Hyperthyroidism; Thiamazole tablets; Yikang pills; Xiakucao tablets; Cost minimization analysis

甲状腺功能亢进(简称“甲亢”),为特异性自身免疫疾病,是指甲状腺腺体本身产生甲状腺激素过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征^[1-2]。因甲状腺激素与机体新陈代谢密切相关,若机体长期释放过多甲状腺激素易加速新陈代谢,进而引起消瘦或甲状腺功能亢进性心脏病,严重者将致残或死亡。随着社会城镇化的发展,人们生活、工作节奏的加快以及压力的增大,甲亢发病率逐年递增,且有向低龄化发展趋势。临床主要通过检查甲状腺功能对该病进行诊断^[3]。治疗则主要采用手术、药物以及放射性碘治疗^[4]。抗甲状腺药物中的甲巯咪唑,由于其作用于人体后,起效快、代谢慢、维持时间较长,且价格低廉,常常作为治疗甲亢的首选药物。临床实际治疗方案中,为减小甲巯咪唑不良反应发生率以及增强其疗效,时常会联用中成药加以辅助治疗^[3,5-9]。在我院,治疗甲亢时除了使用甲巯咪唑外,通常还会同时联用抑亢丸、夏枯草片等中成药配合治疗。我国是甲亢大国,大量甲亢患者需长期甚至终生服药,这不仅加重了患者的经济负担,还增加国家的医疗成本。联用中成药治疗甲亢,在增加患者经济成本的同时,是否真正能增强疗效、降低不良反应发生率?如果疗效得以提高,增加的疗效与增加的医疗成本之间的关系是否合理?这都需要利用药物经济学作进一步研究。药物经济学评价对优化治疗方案、指导临床合理用药、节约卫生资源、减轻患者经济负担具有重要作用。成本-效果分析是目前应用最广泛的药物经济学评价方法之一^[10]。因此,本研究从患者角度,对我院广泛应用的3种治疗甲亢的用药方案(甲巯咪唑片、甲巯咪唑片联合抑亢丸、甲巯咪唑片联合

夏枯草片)的有效性和经济性进行分析,从疗效与经济性的角度说明治疗甲亢时甲巯咪唑联用中成药的合理性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,收集我院2016年全年诊疗的564例甲亢门诊患者的病历资料。纳入标准:①符合《内科学》^[11]和中华医学会内分泌学会2007年《中国甲状腺疾病诊断指南》^[12]的诊断标准;②患者具有高代谢症状和体征,甲状腺肿大或结节;③部分患者甲状腺肿,伴或不伴血管杂音。排除标准:①重症甲亢危象者;②伴有其他系统或脏器重大病患者;③治疗前后需长期服用其他药物者;④药物过敏者;⑤妊娠期和哺乳期妇女;⑥65岁以上高龄患者;⑦甲状腺肿大压迫邻近组织的患者。

1.2 研究对象

564例患者按照用药方案不同分为A组(185例)、B组(191例)和C组(188例)。3组患者性别、年龄、临床症状、病程、Graves眼病临床活动度(CAS)评分、甲状腺肿大、甲状腺功能[血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺素(FT₄)、血清促甲状腺素(TSH)]水平、肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]水平、血液白细胞(WBC)计数等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。3组患者的基线资料见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.3 治疗方法

A组患者口服甲巯咪唑片(默克雪兰诺有限公司,批准文号:注册证号H20120405,规格:10 mg×50片/盒)2~4片,每天1次;病情控制后,逐渐减量至0.5~2片。

表1 3组患者的基线资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general data of patients among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	CAS评分,分	甲状腺肿大,度	FT ₃ ,pmol/L	FT ₄ ,pmol/L	TSH,mU/L	ALT,U/L	AST,U/L	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$
A组	185	80/105	34.5±6.2	1.5±0.5	5.84±1.21	1.85±0.43	25.61±4.25	47.26±8.69	0.13±0.04	25.21±5.10	20.36±5.14	5.94±2.13
B组	191	87/104	38.1±7.1	1.9±0.8	5.21±1.02	1.91±0.38	24.96±5.48	48.91±7.59	0.14±0.05	24.58±4.58	21.36±4.87	6.12±1.98
C组	188	83/105	36.7±7.0	1.7±0.6	5.79±1.38	1.85±0.43	25.39±4.96	47.52±7.96	0.11±0.03	23.98±5.21	21.19±4.97	6.25±2.21

B组患者口服甲巯咪唑片(用法用量同A组)+抑亢丸(长春人民药业集团有限公司,批准文号:国药准字Z20055495,规格:6 g×6袋/盒)6 g,每天2次;C组患者口服甲巯咪唑片(用法用量同A组)+夏枯草片(成都森科制药有限公司,批准文号:国药准字Z20080508,规格:0.51 g×36片/盒)6片,每天2次。3组患者疗程均为10个月。如在治疗过程中出现皮疹、皮肤瘙痒、WBC减少症、粒细胞减少症等副作用,可加用马来酸氯苯那敏、盐酸赛庚啶等抗组胺药以及维生素B₄、鲨肝醇等升白细胞药物予以纠正。

1.4 临床疗效

根据中华医学会内分泌学会制定的《中国甲状腺疾病诊断指南》^[12]判定疗效,分为临床控制、显效、有效、无效4级。其中,临床控制:患者甲亢症状与临床表现消失,心律正常,甲状腺区震颤及血管杂音消失,Graves眼病ATA分级降低1级或以上,甲状腺肿大降低1度或以上,血清FT₃、FT₄、TSH水平恢复正常;显效:患者主要甲亢症状消失,甲状腺区震颤及血管杂音消失,Graves眼病ATA分级降低约1级,甲状腺肿大降低约1度,血清FT₃、FT₄、TSH水平基本恢复正常;有效:患者甲亢症状好转,心率减慢,甲状腺区震颤及血管杂音消失,Graves眼病ATA分级降低约1级,甲状腺肿大降低约1度,血清FT₃、FT₄、TSH水平有所改善;无效:患者甲亢症状、体征及相关检验指标均无改善。计算治疗10个月后的总有效率,总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 不良反应

给药期间,观察3组患者皮疹、皮肤瘙痒、WBC减少、肝功能异常、胃肠道反应、头痛、关节痛等不良反应的发生情况,计算总不良反应发生率(发生不良反应例数/总例数×100%)。

1.6 复发

甲亢具有一定的复发性,治疗结束后,对所有患者随访3个月,记录随访3个月内患者的复发情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

3组患者临床总有效率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者临床疗效比较见表2。

表2 3组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy of patients among 3 groups

组别	n	临床控制,例	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
A组	185	65	50	59	11	94.06
B组	191	66	40	76	9	95.29
C组	188	60	65	55	8	95.75

2.2 3组患者不良反应发生率比较

3组患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者不良反应发生率比较见表3。

表3 3组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence rate of ADR of patients among 3 groups [case(%)]

组	n	皮疹、皮肤瘙痒	WBC减少	肝功能异常	胃肠道反应	头痛、关节痛	总不良反应
A组	185	8(4.33)	5(2.71)	1(0.54)	5(2.71)	2(1.09)	21(11.36)
B组	191	13(6.7)	6(3.13)	3(1.57)	2(1.07)	2(1.07)	20(10.48)
C组	188	7(3.73)	4(2.13)	1(0.54)	4(2.13)	3(1.60)	19(10.11)

2.3 复发情况

随访期间,3组患者均未出现复发。

2.4 成本-效果分析

2.4.1 成本的确定 成本是指人们关注的医疗服务过程中某一特定方法所投入的全部人力、财力、物力所消耗的资源价值,用货币单位表示。本研究计算成本时只考虑患者按照治疗方案直接产生的各项医疗费用成本($C_{\text{值}}$),具体包括药品成本($C_{\text{药}}$)、挂号成本($C_{\text{挂}}$)和检验成本($C_{\text{验}}$),其他成本假设无差异。 $C_{\text{药}}$ 包括各组患者的治疗药物(甲巯咪唑片、抑亢丸、夏枯草片)费用($C_{\text{药1}}$)以及出现不良反应时的纠正药物(如维生素B₄片、鲨肝醇片等)费用($C_{\text{药2}}$); $C_{\text{验}}$ 包括患者治疗期间进行的血常规、甲状腺功能、肝功能、心电图检查检验等费用; $C_{\text{挂}}$ 为患者就诊挂号费用。

药品价格按照2016年广西壮族自治区药品集中采购中标结果执行。其中,甲巯咪唑片零售价为26.60元/盒,抑亢丸零售价为33.50元/盒,夏枯草片零售价为32.50元/盒。由此,得出A组患者 $C_{\text{药1}}=26.6$ 元/盒×甲巯咪唑片总用量(盒);B组患者 $C_{\text{药1}}=26.6$ 元/盒×甲巯咪唑片总用量(盒)+33.50元/盒×抑亢丸总用量(盒);C组患者 $C_{\text{药1}}=26.6$ 元/盒×甲巯咪唑片总用量(盒)+32.50元/盒×夏枯草片总用量(盒)。检查检验项目收费:挂号费5元、血常规检查费25元、甲状腺功能检查费30元、肝功能检查费50元、心电图检查费25元。3种治疗方案直接成本详见表4。

2.4.2 最小成本分析 最小成本分析的目的在于寻找

表4 3组患者的直接成本(元)

Tab 4 Direct costs of patients of among 3 groups(yuan)

直接成本	A组(n=185)	B组(n=191)	C组(n=188)
C _{药1}	25 154	581 254	578 941
C _{药2}	1 750	2 365	2 158
C _挂	2 850	2 780	2 990
C _{影(血常规)}	31 250	33 000	33 950
C _{影(甲状腺功能)}	15 480	16 540	17 450
C _{影(肝功能)}	27 560	27 890	26 580
C _{影(心电图)}	13 210	14 010	13 980
C _总	117 254	677 839	676 049
人均成本	633.80	3 548.89	3 596.00

达到同一治疗效果的最经济治疗方案,即在证实安全性和有效性等同的情况下,以成本低的方案为优选方案,其观察指标是成本。由表2、表3可知,3组患者的总效率和不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且3组患者均未出现复发情况,可知3种治疗方案对甲亢的治疗均起到较好的效果,且效果无明显差异。因此,采用最小成本分析法比较3种治疗方案的成本差异,成本最小者最优。由表4可知,A、B、C组的人均成本分别为633.80、3 548.89、3 596.00元,由此可见A组成本最低。

2.5 敏感度分析

随着我国医改的逐渐深入,药品招标价格呈逐年降低趋势,且越来越多的公立医院取消了15%的药品加成;同时,医务人员的专业价值和劳动付出也应得到充分重视,就诊费的提高是其中的一个体现。故本研究假设药品价格下调25%,就诊挂号费提高400%,检验费下调5%,即 $C_{\text{值}}=75\%C_{\text{药}}+400\%C_{\text{挂}}+95\%C_{\text{验}}$,以此进行敏感度分析,结果见表5。

表5 敏感度分析结果(元)

Tab 5 Results of sensitivity analysis(yuan)

组别	调整后人均成本	调整后人均成本
A组	633.80	620.01
B组	3 548.89	2 804.72
C组	3 596.00	2 846.52

由表5可知,调整后A、B、C组的人均成本分别为620.01元、2 804.72、2 846.52元,A组成本仍最低。因此,A组方案具有最优的药物经济学意义。

3 讨论

甲亢治疗周期一般长达2~3年,期间需定期进行相应的检验检查,且复发率较高。这不仅对患者学习、工作、家庭生活带来诸多不便,还增加了患者的经济负担和国家医药经费支出。因此,在制定治疗用药方案时,药物的疗效、不良反应和费用等因素要同时兼顾,使患者获得最大的治疗效果,付出最小的医药成本。

按照中医理论,甲亢属“瘰病”“心悸”等范畴,主要与患者体弱阴虚、情志内伤有关^[5-6]。中医认为,长期使用西药不良反应多,而中成药效力平缓,毒副作用小,西药联合中成药治疗效果与安全性会更好。基于此种观

念,不少治疗甲亢的用药方案会选择西药联合中成药。抑亢丸和夏枯草片常用于治疗淋巴结结核,甲状腺肿大等症。我院临床上亦常将这两种药物分别与甲疏咪唑联用治疗甲亢。

按照药物在疾病中的治疗地位,治疗甲亢的药物可分为两类:一类是起主要治疗作用的抗甲状腺化学药;另一类是起辅助治疗作用的中成药。本研究结果显示,B、C组分别联用了中成药,增加了患者的经济成本,却并没能体现出其在增强疗效、降低不良反应发生率、减少复发等方面的显著效果。因此,在以西药为主要治疗作用的用药方案中,是否仍有必要联用辅助类中成药,值得进一步探讨。

本研究存在以下局限性:(1)本研究的治疗周期和随访时间都较短,不能更全面地反映长期的治疗效果与不良反应情况,复发率统计方面可能存在缺漏。(2)本研究病例均来自门诊患者,各患者的日常生活质量、环境状态、用药依从性各不相同;个体的差异可能在一定程度上对疗效和不良反应有一定影响。(3)纳入的病例数较少。为了得到更准确的结果,本研究还将延长时间、增加病例,作进一步的调查研究。

参考文献

[1] 徐海燕,邵迎新.甲状腺功能亢进症的药物治疗[J].中国医药导报,2011,8(34):11-12,34.

[2] 廖戴蓼,蒙碧辉,陆丽莹.甲疏咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症肝功能影响的比较[J].广东医学,2014,35(8):1249-1251.

[3] 殷智晖,夏枯草颗粒联合甲疏咪唑片治疗弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(1):70-74.

[4] 邓红玲,张金红.¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症的临床观察[J].河北医药,2014,8(20):3103-3105.

[5] 向建军.中西医结合治疗甲状腺功能亢进症临床疗效观察[J].湖北中医杂志,2014,14(7):9-10.

[6] 金美娟,王健,李进,等.中西医结合治疗甲状腺功能亢进症疗效观察[J].浙江中医杂志,2011,46(9):659-660.

[7] 王素莉,姚勇,张秀琴,等.清肝消痰方结合西医常规疗法治疗甲亢的疗效观察[J].中药材,2015,38(2):425-427.

[8] 董翠红.调肝泻火汤联合小剂量他巴唑治疗甲亢60例疗效观察[J].山东医药,2011,51(49):40.

[9] 林玉燕,吴春光,李汉荣,等.小剂量甲疏咪唑联合加味知柏地黄汤治疗甲状腺功能亢进的成本及疗效分析[J].中国药业,2015,24(13):21-22.

[10] 柏蓉.3种不同他汀类药物治疗高血脂症的成本-效果分析[J].中国药房,2015,26(26):3620-3622.

[11] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:686-687.

[12] 中华医学会内分泌学分会.中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺功能亢进症[J].中华内科杂志,2007,46(10):876-882.

(收稿日期:2017-06-05 修回日期:2017-12-14)

(编辑:邹丽娟)