

2种方案治疗口服降糖药无效2型糖尿病的数据包络分析

陈进*,刘秀珍,戴武,李琪,曹荣娟,李俊峰,高雷,刘燕(合肥市第二人民医院药学部,合肥230031)

中图分类号 R977.1*5;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3169-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.01

摘要 目的:比较2种方案治疗口服降糖药无效2型糖尿病的药物经济学效果。方法:利用数据包络分析法,对预混胰岛素注射液联合二甲双胍片(A组, $n=30$)、甘精胰岛素注射液联合二甲双胍片(B组, $n=28$)2种方案治疗口服降糖药无效的2型糖尿病进行分析。在随访过程中根据血糖波动特点调整每位患者给药剂量。每位患者每3个月随访1次,共随访5次。结果:两组患者的临床疗效指标空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白差异无统计学意义($P>0.05$),质量调整生命年(QALYs)A组高于B组。结论:2种治疗方案均能将血糖控制在相对理想的范围内,但A方案治疗口服降糖药无效2型糖尿病的投入产出达到最优,B组投入偏高且临床疗效和QALYs有待提高。

关键词 2型糖尿病;降糖药;预混胰岛素注射液;甘精胰岛素注射液;数据包络分析

Data Envelopment Analysis of 2 Therapy Schemes in the Treatment of Type 2 Diabetes Which is Inefficient by Oral Hypoglycemic Agents

CHEN Jin, LIU Xiu-zhen, DAI Wu, LI Qi, CAO Rong-juan, LI Jun-feng, GAO Lei, LIU Yan (Dept. of Pharmacy, Hefei Second People's Hospital, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the pharmacoeconomic effects of 2 therapy schemes in the treatment of type 2 diabetes which is inefficient by oral hypoglycemic agents. METHODS: The data envelopment analysis (DEA) was adopted to analyze Premixed insulin injection combined with Metformin tablets (group A, $n=30$) and Glargine insulin injection combined with Metformin tablets (group B, $n=28$) in the treatment of type 2 diabetes which was inefficient by oral hypoglycemic agents. The drug dosage was adjusted for each patient according to the characteristics of blood glucose fluctuation during follow-up. Each patient was followed up once every 3 months, 5 times in total. RESULTS: There was no statistical significance in FBG, PBG2h and HbA_{1c} between 2 groups ($P>0.05$); group A was higher than group B in QALYs. CONCLUSIONS: 2 therapy schemes can control the blood glucose in a relatively ideal range; nevertheless, input-output of group A achieves optimal level, and that of group B is in high level relatively and clinical efficacy and QALYs of groups need to be improved.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Hypoglycemic agents; Premixed insulin injection; Glargine insulin injection; Data envelopment analysis

2型糖尿病是一种慢性进行性的代谢性疾病。据最新一项流行病学资料显示,在我国20岁以上的成人中,2型糖尿病患病率是9.7%,总数达9 240万人,其中城市4 930万人,农村4 310万人^[1],我国已跃居成为2型糖尿病患病人数最多的国家。在我国许多患者因为方便、经济等因素会首选口服降糖药控制血糖,在口服降糖药无效的情况下选择注射胰岛素或口服药联合胰岛素控制血糖,因此口服降糖药转用胰岛素的患者尤其值得关注。目前市场上有多种胰岛素,疗效和价格各有不同。利用药物经济学中的数据包络分析法(DEA),笔者对预混胰岛素注射液联合二甲双胍片和甘精胰岛素注射液

联合二甲双胍片2种方案治疗口服降糖药无效的2型糖尿病进行分析,期望能为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准、排除标准及退出标准

1.1.1 纳入标准。2型糖尿病患者且口服降糖药无效,经2种及2种以上口服降糖药治疗6个月以上;血糖:随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或餐后2h血糖(PBG2h) ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖(FBG) ≥ 6.5 mmol/L;年龄35~70岁;体质指数(BMI)19~31 kg/m²;愿意签署知情同意书。

1.1.2 排除标准。严重肝、肾和其他内分泌疾病者;合并严重急慢性并发症者;严重胃肠道疾病者;近6个月发生脑血管事件者;贫血患者。

1.1.3 退出标准。不按规定服药或未满观察期自行退出者。

1.2 资料来源

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:0551-62205401。
E-mail:eyyxs2013@aliyun.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

我院2012年1月—2013年1月门诊就诊或住院患者,均按照1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病专家咨询委员会正式公布的糖尿病诊断标准^[2]进行确诊及分类。筛选出性别、年龄、病程均无明显差异的患者并对其随访。总共收集60例,其中男性26例,女性34例,年龄35~70岁,退出2例。根据临床用药分为A组(30例)与B组(28例)。两组患者在社会人口学、居住条件、经济状况、疾病严重程度等方面比较,差异无统计学意义,可认为两组患者基线资料具有可比性。每位患者每3个月随访1次,共随访5次。

1.3 资料收集

1.3.1 基本资料收集。调查内容包括:患者基本情况(姓名、性别、出生日期、地址、联系方式、文化程度、职业、婚姻状况、居住方式、社会经济状况)。

1.3.2 随访。生活质量评分:使用生活质量调查表对患者的生活质量进行评分。随访时间:以初次调查时间点为起点,以后每3个月随访1次,记录医疗费用、患者身体状况、血糖值、糖化血红蛋白(HbA_{1c}),评价近3个月的生活质量。填写生活质量调查表时,尽量由患者本人在医院诊室独立完成,若患者确实无法自己填写调查表,则由调查员采取询问的方式,根据患者的主观感觉和语言表达帮助其填写。

1.4 治疗方案

根据病情入组相应的治疗组,采用不同的治疗方案。本次研究经过医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。治疗方案分别为:预混胰岛素注射液联合二甲双胍片(A组),甘精胰岛素注射液联合二甲双胍片(B组)。二甲双胍片,规格:0.5 g×20片;基础胰岛素选择甘精胰岛素,规格:300 U/支;预混胰岛素选择精蛋白重组人胰岛素M30,规格:300 IU/支。在随访过程中根据血糖波动特点调整每位患者给药剂量。治疗期间,所有患者饮食和运动不变,不服用对血糖有影响的其他药物。

1.5 医疗成本的核算方法

药物经济学成本一般包括直接成本、间接成本、隐性成本。直接成本通常指直接医疗成本(医疗产品、服务费及检查费)和直接非医疗费用(交通费)。由于间接成本、直接非医疗成本、隐性成本难以计算,因此本研究仅考虑直接医疗成本(药品费用+检查费用)。其中,检查费用包括FBG、PBG2h、HbA_{1c}等常规检查费用,药物费用包括预混胰岛素、长效胰岛素、二甲双胍片费用。各种检查和药品的价格按我院2012年收费标准计算。

1.6 医疗后果的测量

本研究从两个方面考察各种医疗方案的医疗后果,包括临床疗效和生活质量的改善情况。临床指标主要包括FBG、PBG2h、HbA_{1c}等。生活质量测量使用“2型糖尿病患者生活质量评价量表”,该表包括5个维度,共87个条目,经考评具有良好的信度和效度,信度为0.996,效度为0.763^[3]。以质量调整生命年(QALYs)作为效用指标,反映患者在随访期间生命质量的改善情况。

1.7 统计方法

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间数据采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,应用SPSS 10.0软件进行统计学处理。数据包络分析采用SAS6.12中的线性规划过程。

2 结果

2.1 成本核算

以2012年3月我院药品零售价为依据,精蛋白重组人胰岛素M30 62.1元/支,甘精胰岛素 222元/支,二甲双胍片 29.2元/盒。检查费用按我院现收费标准140元/人计入。两组患者医疗成本见表1。

表1 两组患者医疗成本比较(单位:元)

Tab 1 Comparison of medical cost between 2 groups (unit: yuan)

组别	成本种类	1~3个月	4~6个月	7~9个月	10~12个月	合计
A组	药品费用	418.3±2.3	410.5±5.6	420.9±4.1	398.2±5.2	1 647.9
	检查费用	140	140	140	140	560
	合计	558.3	550.5	560.9	538.2	2 207.9±18.2
B组	药品费用	535.4±6.5	600.2±5.9	596.12±8.3	556.8±6.1	2 288.52
	检查费用	140	140	140	140	560
	合计	675.4	740.2	736.12	696.8	2 848.52±25.2

2.2 临床疗效

每次随访时检测临床指标(包括FBG、PBG2h、HbA_{1c})和使用2型糖尿病量表对患者进行生活质量评估。根据效用值和随访间隔的时间,计算2种医疗方案在不同随访期间获得的QALYs。临床疗效见表2,QALYs见表3。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups

组别	临床指标	入组时	3个月	6个月	9个月	12个月
A组	FBG,mmol/L	9.14±2.26	6.50±0.58	6.90±2.80	7.20±2.36	6.99±2.56
	PBG2h,mmol/L	15.32±2.53	10.88±3.60	11.79±1.19	10.21±1.52	12.11±1.35
	HbA _{1c} ,%	8.90±1.63	7.10±1.15	7.30±1.62	6.80±1.87	7.30±1.72
B组	FBG,mmol/L	9.56±1.96	6.71±1.86	7.30±2.32	7.50±2.00	7.74±1.38
	PBG2h,mmol/L	14.98±3.77*	11.34±1.02	10.56±2.31	10.20±1.93*	9.45±1.20*
	HbA _{1c} ,%	8.84±1.57	7.02±1.12	6.73±1.92*	7.20±1.76	6.80±0.96

与A组同期比较: * $P < 0.05$

vs. group A at corresponding period; * $P < 0.05$

表3 两组患者获得的QALYs比较

Tab 3 Comparison of QALYs between 2 groups

组别	1~3个月	4~6个月	7~9个月	10~12个月	合计
A组	0.215 3	0.236 0	0.253 2	0.235 6	0.940 1
B组	0.217 3	0.228 6	0.255 6	0.222 4	0.923 9

从表2可以看出,2种医疗方案下患者临床指标明显改善且前3个月改善最为明显,但两组临床效果差异无统计学意义。从表3可以看出,随着治疗的深入,患者获得的QALYs也逐渐增加,A组高于B组。

2.3 不良反应比较

A组中1例低血糖,3例胃肠道不适,1例皮疹;B组中2例低血糖,2例胃部不适,1例头痛。症状均轻微,未影响继续治疗,均未停药或作特殊处理,随治疗时间延长反应消失。两组均未发生肝肾功能、血液系统等方面的不良反应。

2.4 成本-效用分析

以QALYs作为效用指标,进行成本-效用分析。结果显示,获得单位QALYs所需成本,A组较低,为2 348.58元;增量成本-效用分析显示,与A组相比,每多获得1个单位QALYs,B组所需增加的费用为39 544.44元;从成本-效用分析结果看,以A组较好,见表4。随着医疗制度的改革和不断完善,药品费用下降是一个必然趋势,而医疗效果必然不断提高。因此本研究设定药物费用下降20%,疗效上升5%,进行敏感度分析,结果与改变参数前一致,见表5。

表4 两组成本-效果分析

Tab 4 Cost-effectiveness analysis of 2 groups

组别	成本(C),元	获得QALYs(U)	C/U	ΔC/ΔU
A组	2 207.9	0.940 1	2 348.58	
B组	2 848.52	0.923 9	3 083.15	39 544.44

表5 敏感度分析

Tab 5 Analysis of sensitivity

组别	成本(C),元	获得QALYs(U)	C/U	ΔC/ΔU
A组	1 766.32	0.987 1	1 789.40	
B组	2 278.82	0.970 1	2 349.06	30 147.06

2.5 投入与产出的目标值与实际值

DEA是一种线性规划的方法,用于计算具有可比性的同类型决策单元(DMU)之间的相对效率。在临床试验效果中引入数据包络分析,利用数据包络分析的基本模型——C2R模型对各种治疗方案的效果进行综合评价。在分析中以各治疗方案为决策单元,以医疗成本为投入指标,以3个临床指标(FBG、PBG2h、HbA_{1c})和1个效用指标(QALYs)为产出指标。目标值是指使低效率的决策单元达到最优时各投入及产出指标的理想值。计算低效率组各产出指标的目标值,并与实际值相比较,得出待改善的区间,结果见表6。A组的投入和产出已经达到最优;B组投入成本过高,临床疗效和QALYs有待提高,提高的目标值见表7。

表6 两组数据包络分析

Tab 6 DEA of 2 groups

组别	效率值	松弛变量				
		S-	S1+	S2+	S3+	S4+
A组	1.000 0	0	0	0	0	0
B组	0.995 5	0	0.135 4	0.957 5	0.124 5	0.056 9

表7 效率低下组投入产出指标实际值与目标值的对照

Tab 7 Comparison of actual and target values of input and output indicators in inefficient group

组别	投入	实际值	目标值
B组		2 848.52	2 564.02
	FBG	1.64	1.88
	PBG2h	3.69	4.88
	HbA _{1c}	1.88	2.01
	QALYs	0.923 9	0.932 8

3 讨论

据统计,有2/3的2型糖尿病患者治疗后血糖不能达标,尤其是病程长、单独使用口服降糖药的患者^[4-3]。美国糖尿病协会(ADA)、国际糖尿病联盟(IDF)等众多指南推荐,对口服降糖药治疗效果不佳的2型糖尿病患者应适时尽早启用胰岛素治疗。许多糖尿病临床实践指南均推荐,当生活方式干预不能使血糖控制达标时,应该将盐酸二甲双胍作为治疗2型糖尿病首选的口服降糖药^[4-7]。尽管新型的口服降糖药不断涌现,但是盐酸二甲双胍仍然为2型糖尿病患者的一线治疗药。二甲双胍是肝脏选择性胰岛素增敏药,也可促进肌细胞摄取葡萄糖,其治疗作用包括降低血糖、减轻体质量或减少体质量增加、减少脂肪、调节内皮细胞功能、抗动脉粥样硬化以及减少肿瘤发生危险等,也可改善胰岛素抵抗患者的卵巢功能,而不引起高胰岛素血症或低血糖反应^[8-14]。二甲双胍可与胰岛素促泌药(磺脲类和非磺脲类)、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类药、胰高血糖素样肽1、二肽基肽酶4抑制剂以及胰岛素等联合,

用于2型糖尿病患者的治疗。因此,在许多2型糖尿病患者中,均选择盐酸二甲双胍作为起始的口服降糖药。

通过药物经济学研究可以节省开支,使有限的医疗资源得到相对合理的应用。DEA是运筹学、管理学和数理经济学交叉的边缘学科,用于计算具有可比性的同类型决策单元之间的相对效率^[15];近年来其在医疗卫生领域逐渐引进使用,多用于效率的评价。DEA特别适合多输入多输出变量的分析,无需特定的函数形式,可以确定低效率的来源,结果直观明确。根据这些特点将其运用到2型糖尿病治疗方案经济学分析,综合分析临床疗效和经济投入之间的配比是否达到最优^[16]。DEA结果显示:预混胰岛素联合二甲双胍治疗组医疗成本较合理,投入和产出配比相对达到理想状态;基础胰岛素联合二甲双胍组医疗成本过高,临床疗效和效用指标未达到理想值。成本-效用分析结果与DEA结果一致。

DEA也有不足之处,该方法理论和分析技巧较为复杂,限制了其广泛应用。该方法评价的效率是相对效率,也许所评价的一组单元中都是效率低下的,只是程度不同而已,这也是目前效率评价方法的共同局限。药物经济学的研究是为了节省开支,有效利用医疗资源,减少不良反应的发生和提高患者的生活质量。这只是选择药物的一个方面,还应该根据患者病情、身体状况、经济条件、家庭因素进行综合考虑,选择合理的治疗方案。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1 090.
- [2] Wolf G. Cell cycle regulation in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(Suppl 77):59.
- [3] 王乐三,孙振球,蔡太生,等.2型糖尿病患者生活质量量表的研制与考评[J]. *中南大学学报:医学版*, 2005, 30(1):21.
- [4] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care: update*[EB/OL]. (2008-08) [2013-12-06]. <http://www.nice.org.uk/CG87shortguideline>.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): 11.
- [6] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada[J]. *Can J Diabetes*, 2008, 32(Suppl 1):1.
- [7] IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes*[EB/OL]. (2012-02) [2013-12-06]. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>.
- [8] Joshi SR. Metformin: old wine in new bottle: evolving technology and therapy in diabetes[J]. *J Assoc Physicians India*, 2005, 53:963.
- [9] 陆祖谦. 双胍类降糖药对2型糖尿病治疗价值的重新认识[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(4):33.

慢性阻塞性肺疾病住院患者抗菌药物治疗的对比分析^Δ

韦炳华*,唐 蕾#,邓 斌,吴海燕,陈 杰(中山大学附属第一医院药学部,广州 510080)

中图分类号 R192.8;R197.323;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)34-3172-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.02

摘要 目的:对比分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)住院患者抗菌药物治疗的情况,探讨临床药师在COPD住院患者抗菌药物治疗中的积极作用。方法:将2012年在我院呼吸内科住院的COPD患者,按入院顺序进行随机分组,有临床药师参与用药的患者入选药师组($n=150$);未经临床药师参与用药的患者入选经验组($n=150$)。对两组患者住院期间抗菌药物的应用情况、患者平均住院时间、住院费用、药品费用、抗菌药物费用及比例等情况进行统计、分析。结果:药师组单一用药比例(66.0%)高于经验组(29.3%)($P<0.05$),而二联、三联及以上用药比例(分别为21.3%、12.7%)均低于经验组(分别为48.0%、22.7%)($P<0.05$)。药师组患者平均住院时间、住院费用、药品费用、抗菌药物费用及比例均低于经验组($P<0.05$)。结论:临床药师深入临床,参与临床合理用药,可使药物应用更合理,提高患者的用药依从性,有效降低患者的治疗费用,减轻患者的经济负担,对提高医疗质量具有重要的意义。

关键词 临床药师;呼吸内科;慢性阻塞性肺疾病;抗菌药物

Comparative Analysis of Antibacterial Drugs Therapy for COPD Inpatients

WEI Bing-hua, TANG Lei, DENG Bin, WU Hai-yan, CHEN Jie (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To comparatively analyze antibacterial drugs therapy for COPD inpatients, and to investigate the role of clinical pharmacists. METHODS: COPD inpatients in respiratory department of our hospital in 2012 were randomly divided into 2 groups according to admission order: drug use of patients in which clinical pharmacists participated were included in pharmacists group ($n=150$); drug use of patients without clinical pharmacist's participation were included in experiential medication group ($n=150$). The utilization of antibacterial drugs during hospitalization was analyzed statistically in respects of average hospitalization time, hospitalization cost, drug cost, cost and proportion of antibacterial drugs, etc. RESULTS: The utilization rate of single drug (66.0%) in pharmacists group was significantly higher than that (29.3%) in experiential medication group ($P<0.05$), while the utilization rate of two-drug, three-drug and other combination (21.3%, 12.7%) in pharmacists group were lower than those (48.0%, 22.7%) in experiential medication group ($P<0.05$). Average hospitalization time, hospitalization cost, drug cost, cost and ratio of antibacterial drugs in pharmacists group were also lower than in experiential medication group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Clinical pharmacists delve into the clinical practice and participate in rational use of drugs so as to promote rational use of drugs and compliance of patients, reduce treatment cost and relieve economical burden of patients, which is of significance to the improvement of medical quality.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Respiration department; COPD; Antibacterial drugs

[10] Bailey CJ, Turner RC. Metformin[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(9):574.

[11] Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects[J]. *Diabetes Review*, 1998, 6:89.

[12] Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin; therapeutic and cellular mechanisms [J]. *Drugs*, 1999, 58(Suppl 1):31.

[13] Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, et al. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3):1323.

[14] 李岚,陆祖谦.二甲双胍减少肿瘤发生的危险性[J]. *药品评价*, 2010, 7(11):35.

[15] El-Mahgary S, Lahdelma R. Data envelopment analysis: visualizing the results[J]. *Eur J Oper Res*, 1995, 85:700.

[16] 杨士保,张继海,孙振球.数据包络分析在老年2型糖尿病经济学评价中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2005, 25(8):871.

(收稿日期:2014-04-10 修回日期:2014-06-10)

Δ 基金项目:广东省医院药学研究基金(No.2012A11)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:020-87755766-8419。E-mail:13660019657@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-62732266。E-mail:pharma_tl@163.com