

宁波市初治肺结核患者疗效观察和药物经济学评价

徐峰^{1,2}, 饶跃峰^{3*}, 张幸国^{4*}, 朱育银² (1. 浙江大学药学院, 杭州 310000; 2. 中国科学院大学宁波华美医院, 浙江 宁波 315010; 3. 浙江大学医学院附属第一医院药学部, 杭州 310003; 4. 浙江大学医学院附属第一医院北仑分院, 浙江 宁波 315800)

摘要: 目的 回顾性分析宁波市结核病市级定点医院治疗初治肺结核患者的疗效、不良反应、耐药等情况, 并进行药物经济学评价, 为临床制定安全、有效、经济的治疗方案提供科学依据。方法 收集 2017 年 1 月—2018 年 12 月该定点医院收治的初治肺结核患者 2 455 例, 根据不同用药方案分为固定剂量复合制剂组(2 乙胺吡嗪利福异烟片/4 异福片)、四联散装药组(2HRZE/4HR)、混合用药组 1(2 乙胺吡嗪利福异烟片/4HR)和混合用药组 2(2HRZE/4 异福片), 比较分析 4 组用药方案治疗初治肺结核患者的痰涂片阴转率、痰培养阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率、耐药率、不良反应发生率等情况, 并对联合用药方案进行成本-效果分析、以成本为参数的单因素敏感度分析以及采用 Monte Carlo 迭代模拟, 进行概率安全评价, 绘制成本-效果可接受曲线。结果 固定剂量复合制剂组、四联散装药组、混合用药组 1 和混合用药组 2 在痰涂片阴转率、痰培养阴转率、病灶吸收率及空洞闭合率等方面治疗效果相当, 四联散装药组的耐药率和不良反应发生率最高。成本-效果可接受曲线显示, 固定剂量复合制剂组对比四联散装药组的意愿支付值和成本效果概率呈递减曲线, 在最小单位效果患者意愿支付金额 8 000 元时, 可达到最大成本-效果。结论 固定剂量复合制剂组的成本-效果比最小, 该方案相比其他 3 组用药方案, 在较低的意愿支付金额下即可获得最大的成本效果概率, 是相对经济、有效的优选方案。**关键词:** 肺结核; 固定剂量复合制剂; 疗效; 药物经济学

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)09-1099-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.015

引用本文: 徐峰, 饶跃峰, 张幸国, 等. 宁波市初治肺结核患者疗效观察和药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1099-1104.

Observation of Curative Effect and Pharmacoeconomic Evaluation of Initially Treated Tuberculosis Patients in Ningbo

XU Feng^{1,2}, RAO Yuefeng^{3*}, ZHANG Xingguo^{4*}, ZHU Yuyin² (1. School of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China; 2. Ningbo Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China; 3. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 4. Beilun Branch, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Ningbo 315800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To retrospectively analyze the efficacy, adverse reactions and drug resistance of a city-level designated hospital in the treatment of initially treated tuberculosis patients in Ningbo, and to evaluate the pharmacoeconomics, so as to provide a scientific basis for the clinical formulation of safe, effective and economic treatment programs. **METHODS** A total of 2 455 patients with pulmonary tuberculosis treated in this designated hospital from January 2017 to December 2018 were collected. According to different drug regimens, they were divided into fixed dose compound preparation group(2 tablets of Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets/4 tablets of Rifampicin and Isoniazid Tablets), quadruple bulk drug group(2HRZE/4HR), fixed dose compound preparation and bulk drug mixed drug group 1(2 tablets of Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets/4HR) and group 2(2HRZE/4 tablets of Rifampicin and Isoniazid Tablets). The sputum smear negative conversion rate, sputum culture negative conversion rate and focus of patients with pulmonary tuberculosis treated by four drug regimens were compared and analyzed. Absorption rate, cavity closure rate, drug resistance rate, incidence of adverse reactions and cost-effectiveness analysis, single-factor sensitivity analysis with cost as parameter and Monte Carlo iteration simulation were used to evaluate the probabilistic safety of the combined drug regimen, and the cost-effectiveness acceptable curve was drawn. **RESULTS** Fixed-dose compound preparation group, quadruple bulk drug group, mixed drug group 1 and mixed drug group 2 had similar therapeutic effects in sputum smear negative conversion rate, sputum culture negative conversion rate, focus absorption rate and cavity closure rate, and the drug resistance rate and adverse reactions rate of quadruple bulk drug group were the highest. Cost-effectiveness acceptable curve showed that the willingness-to-pay value and cost-effectiveness probability of fixed dose compound preparation group showed a decreasing curve compared with quadruple bulk charge group. When the minimum willingness-to-pay value was 8 000 Yuan, the maximum cost-effectiveness could be achieved. **CONCLUSION** The cost-effectiveness ratio of fixed dose compound preparation group is the smallest. Compared with other three groups, this scheme can obtain the maximum cost-effectiveness probability at a lower amount of willingness-to-pay. It is a relatively economic and effective optimal scheme.

KEYWORDS: tuberculosis; fixed dose compound preparation; curative effect; pharmacoeconomics

作者简介: 徐峰, 男, 硕士生, 副主任药师 Tel: (0574)83870999 E-mail: xufnb@21cn.com *通信作者: 饶跃峰, 男, 博士, 主任药师 Tel: (0571)87236531 E-mail: raoyf@126.com 张幸国, 男, 博士, 主任药师 Tel: (0574)86100266 E-mail: zdy6616@126.com

肺结核作为慢性呼吸道乙类传染病已成为世界卫生组织重点关注的公共卫生问题之一。尽管中国对初治涂阴活动性结核病患者提供免费的诊断和治疗,但结核病患者尚需自费承担护肝、对症治疗等其他费用,医疗费用占肺结核患者疾病直接经济负担 90.35%,结核患者的经济负担依然很重^[1]。随着疾病治疗方面的健康支出总费用的不断增长,寻找最低价格的最佳治疗方案显得十分必要。目前,宁波市结核病定点医院治疗初治肺结核患者用药方案以固定剂量复合制剂方案(2 乙胺吡嗪利福异烟片/4 异福片)(FDC)、传统四联散装药方案(2HRZE/4HR)、混合用药方案(2 乙胺吡嗪利福异烟片/4HR 和 2HRZE/4 异福片)为主。在 4 种用药方案中发现,抗结核散装药(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺)相对于 FDC 而言存在服药次数多、所需服用药品数量多、患者依从性差等特征。因此,本研究观察不同用药方案治疗初治肺结核患者疗效,并运用药物经济学研究,以实现有限的药物资源获得经济效益的最大化,指导临床医师调整和优化初治肺结核患者用药方案,最大程度地提高患者的健康水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集宁波市结核病定点医院 2017 年 1 月—2018 年 12 月收治的初治肺结核患者住院病例(含后期复诊病例)2 455 例,男性 1 578 例,女性 877 例,年龄 17~88 岁,平均年龄 45.51 岁。

1.1.1 入选标准 符合《中华人民共和国卫生行业标准肺结核诊断》(WS288-2017)中的疑似病例、临床诊断病例、确诊病例,且首次进行抗结核治疗。

1.1.2 排除标准 ①对异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺有过敏史的患者;②癫痫或精神病患者;③孕妇或哺乳期妇女;④肝功能严重不全或胆道阻塞患者;⑤合并其他重症疾病患者;⑥非首次进行抗结核治疗患者。

1.1.3 剔除标准 ①未完成诊疗而自行出院患者;②因综合性疾病转上级医院治疗患者;③因各种原因不能继续使用标准治疗方案或中途停药连续 2 周以上者。

1.2 方法

1.2.1 用药方案 FDC 组:强化期 2 个月口服乙胺吡嗪利福异烟片 4 片, qd; 巩固期 4 个月口服

异福片 2 片, qd。

四联抗结核散装药组(2HRZE/4HR): 强化期 2 个月口服异烟肼片 0.3 g, qm 顿服,利福平胶囊 0.45 g, qm 顿服,乙胺丁醇片 0.75 g, qm 顿服,吡嗪酰胺胶囊 0.5 g, tid; 巩固期 4 个月口服异烟肼片 0.3 g, qm 顿服,利福平胶囊 0.45 g, qm 顿服。

混合用药组 1(2 乙胺吡嗪利福异烟片/4HR): 强化期 2 个月口服乙胺吡嗪利福异烟片 4 片, qd; 巩固期 4 个月口服异烟肼片 0.3 g, qm 顿服,利福平胶囊 0.45 g, qm 顿服。

混合用药组 2(2HRZE/4 异福片): 强化期 2 个月口服异烟肼片 0.3 g, qm 顿服,利福平胶囊 0.45 g, qm 顿服,乙胺丁醇片 0.75 g, qm 顿服,吡嗪酰胺胶囊 0.5 g, tid; 巩固期 4 个月口服异福片 2 片, qd。

1.2.2 检查项目 治疗前:痰镜检抗酸菌 3 次及结核分枝杆菌培养 1 次(阳性者加药敏试验)。检查胸片、肝肾功能、血尿酸、血常规、血小板、尿常规。

治疗期间:第 2, 5, 6 月痰镜检抗酸菌 2 次及结核分枝杆菌培养 1 次。每 2 个月及疗程结束,摄胸片,有空洞者进行胸部 CT 检查。每 2 周行肝肾功能、肾功能、血尿酸、血常规、血小板和尿常规检查,必要时增加检查次数。

1.2.3 疗效观察项目 ①痰细菌学:以连续 2 个月痰菌阴性且不再复阳为阴转。②肺部病变: a. 病灶。明显吸收:吸收 $\geq$ 1/2 原病灶;不变:无明显变化;恶化:扩大或播散; b. 空洞。闭合:闭合或阻塞闭合;不变:缩小或增大<原空洞直径 1/2; 增大:增大>原空洞直径 1/2。

1.2.4 其他观察项目 耐药检测:入选的 FDC 组、四联抗结核散装药组和混合用药组病例,追踪其对 4 种一线抗结核药物耐药检测情况。菌株的分离、培养由宁波市疾病预防控制中心按照《结核病诊断实验室检验规程》^[2]相关要求,药物敏感性检测采用世界卫生组织/国际防痨和肺病联合会(WHO/IUATLD)《耐药监测指南》推荐的 1%比例法进行。对异烟肼、利福平或同时对异烟肼、利福平耐药的结核分枝杆菌分别确定为单耐异烟肼、单耐利福平或耐多药临床分离株。

不良反应:按照国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应报告因果关系评价办法^[3],从国家药品不良反应监测系统平台收集 2017 年 1 月—

2018年12月, FDC组、四联抗结核散装药组以及混合用药组病例的药品不良反应上报情况, 将关联性评价为肯定、很可能、可能的判断为药品不良反应, 分别统计药品不良反应发生率。

1.2.5 成本确认 直接医疗成本: 本研究中的直接医疗成本包括4组抗结核药药品费、检查费、床位费、护理费以及处理抗结核药引起的不良反应所用药品费。

直接非医疗成本: 初始肺结核患者住院治疗周期固定, 以平均住院14 d计, 按照非在岗钟点工市场价折算每日陪护费(非全日制每小时工资标准为18.4元, 依据《劳动法》每日工作时间8 h计算, 日平均工资为147.2元, 即每日陪护费为147.2元); 交通费、膳食费因路途远近、个人饮食偏好等因素导致个体间差异较大, 难以准确统计, 因此直接非医疗成本费用只考虑陪护费。

间接成本: 本研究4组病例患者平均年龄45.51岁, 故计算患者因初始肺结核住院不能工作的时间。以2017—2018年宁波市人均工资计算误工费成本(2017年人均工资71 466元/年, 2018年人均工资75 968元/年, 取平均值为73 717元/年, 依据《劳动法》年有效工作日250 d计算, 工作日平均工资为294.9元)。

隐性成本(无形成本): 隐性成本的计算比较复杂和困难, 多采用意愿支付法来获得数值。意愿支付法需要通过设定特定的场景、然后进行询问获得, 场景的设定、问题的设计等都会影响到意愿支付水平^[4]。为减少偏倚, 不考虑隐性成本。

1.3 数据处理

应用SPSS 20.0软件对所得数据进行统计分析处理, 组间比较采用方差分析, 计数数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用净效益法通过@Risk软件对输入项、分布参数等数据进行Monte Carlo模拟1 000次, 分别计算各组别增量成本 ΔC_2 /增量效果 ΔE_2 值, 设定意愿支付阈值 W 的范围。利用Origin软件对迭代模拟后的各组别 ΔC_2 和 ΔE_2 数据做主成分分析(principal component analysis, PCA), 加95%置信椭圆, 确定数据值可靠性。通过IF函数计算各组别意愿支付阈值满足 $W \times \Delta E_2 - \Delta C_2 > 0$ 的概率, 绘制各组别成本-效果可接受曲线(cost-effectiveness acceptability curve, CEAC)。

2 结果

2.1 患者基本情况

根据不同用药方案分为FDC组(2乙胺吡嗪利福异烟片/4异福片)、四联散装药组(2HRZE/4HR)、混合用药组1(2乙胺吡嗪利福异烟片/4HR)和混合用药组2(2HRZE/4异福片)。4组在性别、年龄、体质量等方面均无统计学差异。

2.2 疗效观察结果

不同用药方案的疗效观察结果见表1, 各组疗效差异无统计学意义。

2.3 耐药检测结果

不同用药方案的耐药检测结果见表2, 各组耐药率差异无统计学意义。

2.4 不良反应监测结果

不同用药方案的不良反应监测结果见表3, 各组不良反应发生率差异无统计学意义。

2.5 人均成本费用比较结果

FDC组人均总成本费用为9 317.01元, 四联抗结核散装药组人均总成本费用为9 742.97元, 混合用药组1(2乙胺吡嗪利福异烟片/4HR)人均总成本费用为9 496.85元, 混合用药组2(2HRZE/4异福片组)人均总成本费用为9 570.59元, 差异无统计学意义。

2.6 成本-效果分析结果

因初治肺结核患者包括涂阳和涂阴患者, 涂阴患者无法以痰涂片阴转作为效果分析, 故而本研究以疗效评价效果中的病灶吸收率为衡量标准, FDC组有效率96.26%, 四联散装药组93.69%, 混合用药组1(2乙胺吡嗪利福异烟片/4HR)有效率93.98%, 混合用药组2(2HRZE/4异福片组)有效率93.62%。FDC组成本-效果比为96.79, 四联抗结核散装药组成本-效果比为102.55, 混合用药组1(2乙胺吡嗪利福异烟片/4HR)成本-效果比为101.05, 混合用药组2(2HRZE/4异福片组)成本-效果比为102.23。FDC组有效率高、成本小, 成本-效果比最优, 可作为初治肺结核患者优选推荐方案。以FDC组成本-效果比作为参照, 其他3组与之相比得到增量效果比 $\Delta C/\Delta E$ 。见表4。

2.7 单因素敏感度分析结果

以成本为参数进行单因素敏感度分析, 假设药品价格都降价15%, 并经5%贴现后, 即假设成本增长5%或降低15%, 均对分析结果不敏感, FDC组的成本-效果比最佳, 仍是优选方案。

表 1 疗效观察结果

Tab. 1 Observation results of efficacy

组别	痰涂片数			痰培养			病灶		空洞	
	涂阳/例	阴转/例	阴转率/%	阳性/例	阴转/例	阴转率/%	吸收/例	有效率/%	闭合/例	闭合率/%
FDC 组	16	15	93.75	57	55	96.49	618	96.26	70	100
四联散装药组	28	26	92.86	98	93	94.90	1 292	93.69	115	100
混合用药组 1	5	5	100.00	16	15	93.75	172	93.98	19	100
混合用药组 2	6	5	83.30	21	20	95.23	235	93.62	27	100

表 2 耐药检测结果

Tab. 2 Results of drug resistance test

组别	单耐药数/例		耐多药数/例	耐药率/%	
	耐异烟肼	耐利福平		单耐药率	耐多药率
FDC 组	6	2	3	1.25	0.47
四联散装药组	39	18	27	4.13	1.96
混合用药组 1	1	1	0	1.09	0
混合用药组 2	5	3	3	3.19	1.19

表 3 不良反应监测结果

Tab. 3 Results of ADR monitoring

组别	不良反应/例	发生率/%
FDC 组	8	1.25
四联散装药组	36	2.61
混合用药组 1	3	1.64
混合用药组 2	7	2.79

表 4 成本-效果分析结果

Tab. 4 Analysis results of cost-effectiveness

项目	FDC 组	四联散装药组	混合用药组 1	混合用药组 2
总成本(C)/元	5 981 520.42	13 248 728.71	1 737 923.55	2 402 218.09
总效果(E)/%	617.99	1 291.98	171.98	234.99
C/E	9 678.99	10 254.59	10 105.38	10 222.64
$\Delta C/\Delta E$	0	10 782.37	9 514.58	9 345.44

2.8 概率安全评价结果

采用净效益法通过@Risk 软件进行 Monte Carlo 模拟, 罗列已知的输入项、不确定的输入项和各组分布参数^[5]。经数据分析, 各组数据均为正态分布、三角分布函数。计算单位效果意愿支付(W)时的货币净效益值(NB), 公式: $NB=W \times \Delta E_2 - \Delta C_2$, 为区别成本-效果分析的增量成本和增量效果, 概率安全评价(概率敏感性分析)采用 FDC 组分别对比四联散装药组、混合用药组 1、混合用药组 2 得到 3 组不同的增量成本 ΔC_2 , 公式: $\Delta C_2=N \times (\text{FDC 组人均成本}-\text{各组人均成本})$ 以及增量效果 ΔE_2 , 公式: $\Delta E_2=N \times (\text{FDC 组有效率}-\text{各组有效率})$ 。计算结果即@Risk 输出项。见表 5。

表 5 FDC 组对比其他 3 组的输出项

Tab. 5 Output items of FDC group compared with the other three groups

输出项	FDC 组对比 四联散装药组	FDC 组对比 混合用药组 1	FDC 组对比 混合用药组 2
增量成本 ΔC_2 /元	-7 454 035.21	4 243 596.87	3 579 302.33
增量效果 ΔE_2 /%	-674.00	446.01	383.00

用@Risk 软件进行迭代模拟 1 000 次后, 分别计算各组别 $\Delta C_2/\Delta E_2$ 值, 设定单位效果患者意愿支付金额 W 的范围。结果见表 6。

表 6 各组意愿支付值 W 的范围

Tab. 6 Scope of willingness-to-pay value W for each group

项目	FDC 组对比 四联散装药组 $\Delta C_2/\Delta E_2$	FDC 组对比 混合用药组 1 $\Delta C_2/\Delta E_2$	FDC 组对比 混合用药组 2 $\Delta C_2/\Delta E_2$
最小值	8 066.423	7 559.060	6 952.953
最大值	16 217.208	12 781.277	12 609.560
意愿支付值 W 范围	8 000~17 000	7 000~13 000	6 000~13 000

利用 Origin 软件对迭代模拟后的 FDC 组对比四联散装药组、FDC 组对比混合用药组 1、FDC 组对比混合用药组 2 的各组别增量成本 ΔC_2 和增量效果 ΔE_2 数据做 PCA 分析, 加 95% 置信椭圆。结果显示 99.5% 数据构成第一主成分, 相关数据点几乎均落在置信椭圆内, 表明各组别增量成本 ΔC_2 和增量效果 ΔE_2 数据值无异常分布, 数据可靠性良好。结果见图 1。

通过 IF 函数计算各组别每一个意愿支付值满足 $W \times \Delta E_2 - \Delta C_2 > 0$ 的概率, 即计算意愿支付值范围内的 W 与 1 000 次模拟数据相比较的结果, 则 $CE(\%)=P\{NB>0\}$ 。以意愿支付值 W 为横坐标、成本-效果概率(%)为纵坐标, 绘制每 2 组治疗方案对比的 CEAC, 见图 2。

3 讨论

初治肺结核患者治疗效果、治疗依从性与复治、耐药肺结核发生息息相关。本研究发现, 2014—2016 年, 宁波地区 11 个区县(市)共收集培养阳性菌株

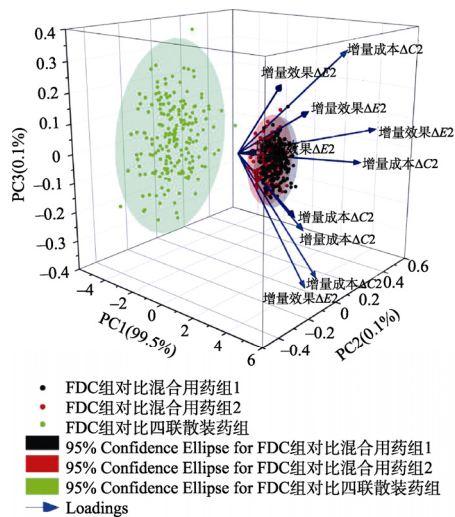


图1 3组别增量成本增量效果PCA分析

Fig. 1 PCA analysis of incremental cost and incremental effect in three groups

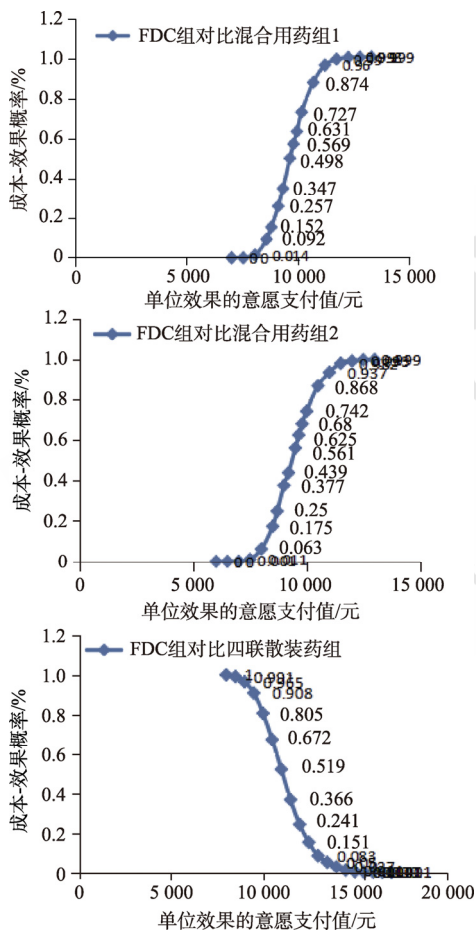


图2 每2组治疗方案对比的成本-效果可接受曲线图

Fig. 2 Cost effectiveness acceptability curve for comparison of two treatment regimens

1 481 株, 其中结核分枝杆菌 1 274 株, 2017 年全市活动性肺结核年报告发病率仍高于浙江省平均水平, 疫情防控形势依旧严峻^[6]。2012—2014 年, 宁波某市级定点医院 688 株结核分枝杆菌中初治

组的单耐异烟肼率 4.2%、单耐利福平率 1.4%、耐多药率(对异烟肼和利福平都耐药)1.5%; 复治组单耐异烟肼率 4.1%、单耐利福平率 1.0%、耐多药率(对异烟肼和利福平都耐药)8.2%^[7], 复治组肺结核患者耐多药率几乎达到了初治组的 8 倍。可见, 初治肺结核患者合理、有效、经济的化疗方案是区域性结核病防控的关键。然而, 国内学者^[8-11]对于初治肺结核患者研究主要以耐药性、不良反应(事件)、治疗效果分析等疗效评价研究为主, 尚未见初治肺结核患者 CEAC 即达到治疗效果概率的意愿支付值的研究报道。世界卫生组织(WHO)《药物敏感性肺结核治疗和患者关怀指南》(2017 更新版)指出^[12], 在治疗失败、死亡、治疗依从性和不良事件发生率方面, FDC 显示出非劣效性, 与散装药相当, 同时考虑到患者满意度, 推荐优先使用 FDC, 但未有经济学评价表述。

本研究通过对 4 组不同用药方案治疗初治肺结核患者临床治疗数据对比分析发现, 痰涂片阴转率: 混合用药组 1>FDC 组>四联散装药组>混合用药组 2。痰培养阴转率: FDC 组>混合用药组 2>四联散装药组>混合用药组 1。病灶吸收率: FDC 组>混合用药组 1>四联散装药组>混合用药组 2。单耐药率: 混合用药组 1<FDC 组<混合用药组 2<四联散装药组。耐多药率: 混合用药组 1<FDC 组<混合用药组 2<四联散装药组。不良反应发生率: FDC 组<混合用药组 1<四联散装药组<混合用药组 2。鉴于临床痰涂片标本阳性结果概率偏低, 且混合用药组的 2 组病例数相对于 FDC 组和四联散装药组较少, 故混合用药组痰涂片阴转率高、耐药率低可能与入组标本数量小有关。FDC 治疗方案对于初治肺结核患者而言, 在转阴率、病灶吸收率、耐药率、不良反应发生率方面均优于传统散装药治疗方案。

药物经济学是为应对医疗资源配置问题而发展起来的新兴交叉学科, 应用经济学的理论基础, 系统、科学地比较分析医药技术的经济成本和综合收益, 进而形成决策所需要的优选方案, 旨在提高医药资源使用的总体效率^[13]。成本效果分析适用于具有相同健康产出指标的不同治疗方案之间的比较分析, 既考虑成本, 也分析健康产出指标^[14]。本研究抗结核 FDC 组、四联抗结核散装药组、混合用药组 1 及混合用药组 2 的健康产出指标相同且疾病较单纯, 均为初治肺结核, 故采

用成本-效果分析作为药物经济学评价方法,经成本-效果分析,FDC组治疗方案成本-效果比最优。

另外,药物经济学评价中的研究设计、研究角度、成本与治疗结果的测量与估价、贴现、数据统计分析等不确定因素都会影响评价结果的可比性。对于因数据收集和研究假定的不确定性,在参数较少时可以采用单因素敏感度分析,在参数较多时采用 Monte Carlo 进行概率安全评价(概率敏感性分析),在条件许可时,可以 CEAC 表示不确定性分析的结果^[13]。本研究采用 Monte Carlo 进行概率安全评价(概率敏感性分析),迭代模拟 FDC 组对比四联散装药组、FDC 组对比混合用药组 1、FDC 组对比混合用药组 2 的增量成本和增量效果数据,上述数据经 PCA 和 95%置信椭圆后,绘制 CEAC 曲线显示 FDC 组对比四联散装药组在单位成本效果意愿支付值范围内,单位成本效果意愿支付值和成本效果概率呈递减曲线,在最小单位成本效果患者意愿支付金额 8 000 元时,已经达到最大成本效果概率,即成本效果概率随意愿支付值增加而降低,呈负相关,表明意愿支付值增加,效果并未改善,成本效果概率降低;FDC 组对比混合用药组 1 和 FDC 组对比混合用药组 2 的 CEAC 呈递增态势,在单位成本效果患者意愿支付金额 10 000 元时,成本效果概率分别达到 72.7%和 74.2%,呈正相关,表明增加单位成本效果意愿支付金额,成本效果概率升高。尽管本研究科学分析了 4 组用药方案对本地区初治肺结核患者疗效,以及在一定的单位成本效果患者意愿支付金额下成本-效果概率的差异,填补了研究空白,但因本研究仅限于初治肺结核患者应用 4 组一线抗结核药方案治疗的药物经济学,为减少偏倚,未将部分耐药患者后期联用二线抗结核药物情况以及肺外结核患者纳入经济学评价范畴,存在一定不足。

综上所述,尽管药物治疗费用的快速增长已逐渐成为世界各国医疗保健的沉重负担^[14-16],然而通过对不同抗结核治疗方案疗效观察,发现 FDC 组用药方案在提高患者用药依从性,减少不良反应发生率,降低耐药率方面作用明显,并且该方案相比其他 3 组用药方案,在较低的单位效果意愿支付金额下即可获得最大的成本效果概率,实现了以最小的医疗成本达到最大的社会效益,在节约医药资源的同时,更好地促进了

临床合理用药。

REFERENCES

- [1] 王姬,应世栋,张文伟.肺结核患者疾病经济负担及其影响因素分析[J].实用预防医学,2015,22(11):1352-1354.
- [2] China Anti Tuberculosis Association Foundation Specialized Committee. Laboratory Testing Procedures for Tuberculosis Diagnosis[M]. Beijing: China Education Culture Publishing House, 2006.
- [3] WEI J, WANG Y X. Review of adverse drug reaction reports causality assessment methods[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2011, 8(10): 600-603.
- [4] WANG Y H, XIA T X, YANG J W. Cost-effectiveness analysis of sequential antimicrobial therapy using etimicin, ceftazidime and levofloxacin to treat the chronic lower bacterial infectious disease[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2006, 23(3): 240-242.
- [5] LIU S, HU X, YU Z. The process analysis of drawing cost-effectiveness acceptable curve by @Risk software[J]. China J Pharm Econ(中国药物经济学), 2015, 10(5): 8-12.
- [6] CHE Y, YANG T C, PING G H, et al. Genotyping and quinolone resistance analysis of multi-drug resistant tuberculosis strains in Ningbo, China[J]. Dis Surveillance(疾病监测), 2017, 32(12): 962-965.
- [7] XU F, ZHU Y Y, CHE Y, et al. Analysis of drug resistance trend of patients infected by *Mycobacterium tuberculosis* in Ningbo[J]. Chin J Nosocomiology(中华医院感染学杂志), 2015, 25(19): 4438-4440, 4452.
- [8] GUO S C, ZHU H, XU J, et al. Study on pharmacokinetics and bioequivalence of rifampicin in fixed-dose combination[J]. Chin J Antituberc(中国防痨杂志), 2014, 36(12): 1075-1079.
- [9] ZHANG Y, ZHANG J G, FANG D L, et al. Analysis of clinical effect of alternate day therapy with fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs[J]. Chin J Antituberc(中国防痨杂志), 2014, 36(1): 41-45.
- [10] 张珍云. 辽宁省丹东市开展抗结核固定剂量复合制剂试点工作效果评价[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(1): 138-140.
- [11] LI Y K, HE J G, LI T, et al. Analysis of adverse drug reactions monitoring of fixed-dose combination in initial treatment TB patients[J]. Chin J Antituberc(中国防痨杂志), 2016, 38(6): 465-470.
- [12] World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [13] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2011 版)[J]. 中国药物经济学, 2011, 6(3): 6-9, 11-48.
- [14] FERNANDEZ M M, HOGUE S, PREBLICK R, et al. Review of the cost of venous thromboembolism[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015(7): 451-462.
- [15] PAULY M V. The questionable economic case for value-based drug pricing in market health systems[J]. Value Health, 2017, 20(2): 278-282.
- [16] NULL K D, XU Y, PASQUALE M K, et al. Ulcerative colitis treatment patterns and cost of care[J]. Value Health, 2017, 20(6): 752-761.

收稿日期: 2020-04-08
(本文责编: 曹粤锋)