

泮托拉唑和兰索拉唑治疗上消化道出血的药物经济学分析

杨元素, 徐杨妮, 吴 锐, 岳慧杰, 宋小骏

【摘要】 目的 比较泮托拉唑与兰索拉唑治疗上消化道出血的疗效和安全性, 并进行药物经济学分析, 为临床药物选择提供参考。**方法** 采用回顾性分析方法, 筛选收集 2016 年 1-12 月南京军区南京总医院收治的上消化道出血患者 118 例, 根据使用质子泵抑制的不同分为泮托拉唑组 65 例和兰索拉唑组 53 例, 比较 2 组的疗效、安全性以及治疗成本。**结果** 泮托拉唑组显效 56 例, 好转 7 例, 无效 2 例。兰索拉唑组显效 45 例, 好转 7 例, 无效 1 例。泮托拉唑组和兰索拉唑组的有效率分别为 96.92% 和 98.11%, 2 组总有效率为 97.46%, 2 组治疗方案疗效比较无统计学意义 ($P>0.05$); 泮托拉唑组和兰索拉唑组的平均止血时间分别为 (1.91 ± 2.47) d 和 (2.02 ± 2.09) d, 止血率分别为 96.92% (63/65) 和 98.11% (52/53), 2 组的止血时间、止血效率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$) 采用最小成本分析法进行药物经济学评价, 兰索拉唑组总成本为 (13348.9 \pm 3446.6) 元, 泮托拉唑组总成本为 (16281.4 \pm 7427.1) 元, 兰索拉唑组总成本低于泮托拉唑组。敏感度分析结果、总成本预测分析结果与最小成本分析结果一致。**结论** 泮托拉唑与兰索拉唑治疗方案的疗效和安全性基本相当, 兰索拉唑成本较低, 是药物经济学最优方案。

【关键词】 泮托拉唑; 兰索拉唑; 上消化道出血; 药物经济学

【中图分类号】 R573.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-271X(2018)02-0185-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.018

0 引言

消化道出血是临床常见疾病, 传统上将消化道出血以屈氏韧带为界分为上消化道出血和下消化道出血^[1]。上消化道出血以消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂出血、上消化道肿瘤、应激性溃疡、急性慢性上消化道黏膜炎症常见^[2-3]。研究显示, 胃酸可影响血凝块的形成, 增加患者再出血的风险^[4]。控制胃酸形成亦是降低再出血发生的关键治疗措施。临床采用多种药物抑制胃酸形成, 质子泵抑制剂(PPIs)则是临床常用药物之一^[5]。大量研究已经证实, 静脉注射质子泵抑制剂具有良好的抑酸作用。但是在治疗过程中不同 PPIs 的疗效、安全性和经济性是否存在差异, 尚未明确。本文采用回顾性

分析方法, 比较使用泮托拉唑、兰索拉唑 2 种不同 PPIs 治疗上消化道出血患者的疗效及安全性, 并对其经济性进行对比分析, 从而为该病的治疗和合理用药提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院 2016 年 1-12 月收治的上消化道出血患者病例, 通过查阅病历筛选出 118 例, 其中男 79 例, 女 39 例。纳入标准: ①所有患者均有呕血或黑便等上消化道出血症状; ②经胃镜检查证实为上消化道出血; ③14 d 内无使用 PPIs、 H_2 受体拮抗剂等相关药物记录; ④无消化道大出血。排除标准: ①年龄 <18 岁或 >80 岁; ②有胃、十二指肠手术史者; ③已出现并发症者, 如幽门梗阻、中重度增生、重度肠化生等; ④妊娠期及哺乳期妇女; ⑤对治疗药物过敏或不能耐受者; ⑥合并有心脑血管、肝、肾、造血系统及恶性肿瘤等严重原发性疾病, 以及精神障碍者。根据治疗方案不同将患者分为 2 组: 泮托拉唑组 65 例、兰索拉唑组 53 例。泮托

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目 (ASK2016001)

作者单位: 210002 南京, 南京军区南京总医院药学部 (杨元素、徐杨妮、吴 锐、岳慧杰、宋小骏)

通信作者: 宋小骏, E-mail: songxjun@126.com

拉唑组男 38 例,女 27 例;平均年龄(58.17 ± 11.84)岁;平均出血时间(5.98 ± 5.32)d;平均住院时间(10.6 ± 4.46)d;其中上消化道溃疡引起的出血 57 例,食管胃底静脉曲张破裂 8 例。兰索拉唑组男 41 例,女 12 例;平均年龄(53.49 ± 16.78)岁;平均出血时间(4.51 ± 5.33)d;平均住院时间(7.6 ± 3.27)d;其中上消化道溃疡引起的出血 51 例,食管胃底静脉曲张破裂 2 例。2 组患者年龄、性别、出血时间、住院时间等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 2 组治疗期间均禁食、扩容,使用止血药物(维生素 K1、氨甲环酸),生长抑素及其类似物等常规止血药物使用比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。泮托拉唑组给予注射用泮托拉唑(中美华东制药有限公司,规格:80 mg/支,批号:不详,单价:66.35 元/支),用 0.9%氯化钠注射液 100 mL 溶解,静脉滴注,2 次/d;兰索拉唑组给予注射用兰索拉唑(江苏奥赛康药业,规格:30 mg/支,批号:不详,单价:40.4 元/支),用 0.9%氯化钠注射液 100 mL 溶解,静脉滴注,2 次/d;2 组的治疗疗程均为 5~7 d。

1.3 观察指标 记录治疗过程中 2 组患者止血时间、大便情况、住院时间。出血停止评定标准:胃管无出血迹象,黑便症状基本消失,大便潜血试验显示阴性。治疗期间密切关注患者的各项生命体征,观察并记录患者治疗过程中出现的与 PPIs 相关的药品不良反应。

1.4 疗效判定标准 显效:临床症状明显减轻,患者 72 h 以内出血停止,大便转黄,胃管无出血迹象,大便潜血试验显示阴性;好转:临床症状有所好转,出血量减少,大便潜血试验结果为阴性,心率与血压恢复平稳;无效:临床症状无明显改善,大便多有血色甚至病情加重^[6]。以显效+好转合并计算总有效率^[7]。

$$\text{总有效率} = (\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.5 成本的确定 由于隐性成本难以用货币准确测量,测量隐性成本的过程本身要付出很高的成本,因此一般不单独测量^[8];另因患者背景各异,间接成本未作统计和分析。本研究仅计算直接医疗成本,包括药品费用、检查及治疗费用、其他费用等。

1.6 最小成本分析 采用最小成本分析法进行药物经济学评价,即成本低者,经济性高。成本=药品费用+检查及治疗费用+其他费用。

1.7 敏感度分析 由于在成本-效果分析中许多参数不确定,因此必须通过变化这些参数来检验结果的敏感性^[9]。近年来国家医疗体制改革不断深入发展,部分药品的价格逐年下调,相应的部分医疗检查及治疗费用有一定的增长,因此本研究假设药品价格下降 20%、检查及治疗费用上升 10%、其他费用上升 10%,进行敏感度分析。

1.8 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,根据正态性检验结果采用 t 检验,计数资料用频数、构成比等表示,采用 χ^2 检验。因素相关分析采用回归方程。所有统计检验采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效比较 根据 2 组患者出现的 3 种治疗结果,选择 crosstabs 方法进行 χ^2 检验。泮托拉唑组显效 56 例、好转 7 例、无效 2 例。兰索拉唑组显效 45 例、好转 7 例、无效 1 例。泮托拉唑组和兰索拉唑组的有效率分别为 96.92% 和 98.11%,2 组总有效率为 97.46%,2 组治疗效果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 止血效果比较 泮托拉唑组和兰索拉唑组的平均止血时间分别为(1.91 ± 2.47)d 和(2.02 ± 2.09)d,止血率分别为 96.92% (63/65) 和 98.11% (52/53),2 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应发生情况比较 在治疗期间,2 组患者均未发生严重的不良反应,泮托拉唑组有 2 例患者发生轻度恶心,兰索拉唑组有 1 例患者有轻微的腹痛,3 例发生不良反应的患者均未做特殊处理,无任何附加成本。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 治疗方案的成本比较 兰索拉唑组的总成本低于泮托拉唑组,兰索拉唑组的经济性优于泮托拉唑组。见表 1。

2.5 治疗方案的敏感度分析 泮托拉唑组和兰索拉唑组在药品价格下降 20%、检查及治疗费用上升 10%、其他费用上升 10%的情况下,兰索拉唑组的总成本低于泮托拉唑组,此结果与最小成本分析的结果相似,证明本研究分析结果可信。见表 2。

表 1 上消化道出血患者治疗方案的成本比较 ($\bar{x}\pm s$, 元)

组别	<i>n</i>	药品费用	检查及治疗费用	其他费用	总成本
泮托拉唑组	65	11768.2±4122.7	3021.7±976.2	1491.4±697.1	16281.4±7427.1
兰索拉唑组	53	9676.9±3125.6	2628.0±775.9	1044.0±448.0	13348.9±3446.6

表 2 上消化道出血患者各项费用敏感度分析结果 ($\bar{x}\pm s$, 元)

组别	<i>n</i>	药品费用	检查及治疗费用	其他费用	总成本
泮托拉唑组	65	9414.6±3234.3	3353.9±1518.0	1640.6±446.9	14409.1±4373.1
兰索拉唑组	53	7741.5±2941.8	2890.8±1001.6	1148.4±372.8	11780.7±3983.2

2.6 总成本预测 分别对泮托拉唑和兰索拉唑进行线性回归模型分析。泮托拉唑的标准化 (Beta) 的线性回归方程为 $y=0.386a+0.349b+0.281c+4.023$ 。根据其 Durbin-Watson (1.487)、残差图、方差膨胀因子 (VIF) <10 及其条件索引 <100, 显示此模型符合要求; 兰索拉唑的标准化 (Beta) 的线性回归方程为 $y=0.650a+0.212b+0.192c+3.692$ 。根据其 Durbin-Watson (2.147)、残差图、方差膨胀因子 (VIF) <10 及其条件索引 <100, 显示此模型符合要求。根据以上线性回归方程进行预测; 在假设患者的药物治疗费用、检查及治疗费用、其他费用花费相同的情况下, 泮托拉唑组的总成本大于兰索拉唑组的总成本。

3 讨 论

上消化道出血患者是我院消化内科接收患者类型中最多的一类, 其主要的治疗药物除了一般的止血药物外, 运用最多的便是 PPIs。通过相关资料病历的查阅, 发现泮托拉唑和兰索拉唑是我院在治疗上消化道出血中使用频率最多的 2 种药物, 因此开展了 2 种药物治疗上消化出血的药物经济学的分析研究。

PPIs 为安全、有效、耐受性较好的药物, 近年来得到了广泛应用^[10-11]。泮托拉唑和兰索拉唑均属于质子泵抑制剂, 能够与胃壁细胞分泌膜上的氢钾 ATP 酶发生不可逆结合, 从而抑制胃酸分泌^[12]。泮托拉唑和兰索拉唑都属于第一代 PPIs, 药物化学中定义为苯并咪唑类衍生物, 两药对基础胃酸和由于各种因素刺激引起的胃酸都有较好的减少分泌作用, 从而使胃内胃酸作用大幅度减轻, 快速地提高 PH 值, 有利于身体内血小板的聚集和纤维蛋白凝块的形成, 进一步促进止血的同时能够预防上消化道再出血。泮托拉唑生物利用度为 75%, 在体内组织中选择性较强, 特异性和稳定性较高。泮托拉唑

具有较长的半衰期, 故抑制胃酸分泌作用更强烈, 时间更持久, 可持续 24 h 以上^[13-14]。同时, 泮托拉唑与通过细胞色素 P₄₅₀ 酶系代谢的其他药物相互影响较少, 从而避免了药物在人体内的相互作用, 并在老年患者及肝肾功能不全患者的用药中无需调整剂量^[15-16]。兰索拉唑的分子结构是吡啶环的 4-位上有一个三氟乙氧基, 增加了药物的脂溶性和化学稳定性, 因与质子泵有 3 个结合位点, 故能更充分地和质子泵进行结合, 进而使其抑制胃酸分泌更快、更彻底及更持久^[17-18]。本研究中 2 种质子泵抑制剂治疗上消化道出血疗效良好, 两药在有效性和安全性方面相当, 临床应用均较广泛。

常见的药物经济学评价方法可以划分为完全评价方法与部分评价方法^[19]。部分评价方法主要包括成本分析、最小成本分析等, 不涉及药物经济学评价标准的相关问题; 完全评价方法主要包括三种: 成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析。其中, 最小成本分析亦是属于成本-效果分析的一种方法^[20]。由于本次试验 2 种药物的疗效相同, 因此采用最小成本分析法进行药物经济学评价。由于隐性成本难以用货币准确测量, 测量隐性成本的过程本身要付出很高的成本, 因此一般不单独测量^[21]; 另因患者背景各异, 间接成本 (误工费、交通费、患者家属住宿费等) 未作统计和分析。本研究仅计算直接医疗成本, 包括药品费用、检查及治疗费用、其他费用等。最终通过最小成本分析法得出: 泮托拉唑组的治疗方案成本较高, 兰索拉唑治疗组的经济性最优。

在本研究中, 2 种药物的治疗有效率、止血时间和止血有效率、不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 表明 2 种药物在治疗上消化道出血的临床应用中疗效较好, 不良反应发生率低。通过最小成本分析、敏感度分析、总成本预测分析

显示,相较于泮托拉唑,兰索拉唑的成本更低,经济型更好。但是,本研究仅为回顾性分析,且纳入研究的样本量较小,而且影响最小成本分析的因素又多,故本结论有一定的局限性,需要多中心、大样本前瞻性研究的进一步证实。

[参考文献]

- [1] 刘 峰,李 肖.消化道出血诊疗进展[J].浙江医学,2016,38(15):1307-1309.
- [2] 蔡 玲,张 玫,赵丹丹,等.2056 例上消化道出血病因构成及相关因素分析[J].首都医科大学学报,2015,36(6):978-981.
- [3] 窦裁凤,刘元元,赵 翀.上消化道出血病因构成、出血量估计、病因趋势及相关因素[J].中国老年学杂志,2014,34(7):1815-1816.
- [4] Green JFW, Kaplan MM, Curtis LE, *et al*. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage [J]. *Gastroenterology*, 1978,74(1):38-43.
- [5] 姬晓艳,朱文霞,谢 陵.质子泵抑制剂不同给药方式对消化道溃疡出血病人预后影响的 Meta 分析[J].护理研究,2016,30(3):803-807.
- [6] 倪 扬.国产泮托拉唑和奥美拉唑治疗消化性溃疡出血疗效比较和药物经济学评价[J].中国药业,2012,21(15):66-67.
- [7] Lastra G, Santos FR, Hooshmand P, *et al*. The novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil ameliorates insulin resistance induced by chronic angiotensin II treatment in rat skeletal muscle [J]. *Cardiorenal Med*, 2013,3(2):154-164.
- [8] 周 莉,叶 露.成本-效用分析在我国医药卫生领域应用现状的系统综述[J].中国药房,2017,28(17):2318-2321.
- [9] 宋小骏,周晓东,樊小兵.小牛血去蛋白注射液治疗脑梗死的药物经济学评价[J].医学研究生学报,2008,21(7):706-708.
- [10] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(3):308-328.
- [11] Lo EA, Wilby KJ, Ensom MH. Use of proton pump inhibitor in the management of gastroesophageal varices: a systematic review [J]. *Ann Pharmacother*, 2015,49(2):207-219.
- [12] 刘 鹏.质子泵抑制剂的研究进展[J].临床合理用药,2014,7(12):96-97.
- [13] 苏 婧,沈守荣.泮托拉唑与生长抑素治疗消化性溃疡出血临床分析[J].中南药学,2010,8(9):704-706.
- [14] 廖兆昌,熊会林.泮托拉唑与兰索拉唑治疗消化道溃疡出血的临床疗效观察[J].北方药学,2017,14(5):179.
- [15] 魏秀美.3 种质子泵抑制剂治疗消化性溃疡的最小成本分析[J].中国药房,2016,27(32):4480-4482.
- [16] 宁 强.泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的临床观察[J].中国医学创新,2012,9(2):38-39.
- [17] 邹菁华.兰索拉唑治疗消化性溃疡疗效分析[J].重庆医学,2012,41(22):2296-2297.
- [18] 杨宝峰,苏定冯,周宏灏.药理学[M].7 版,北京:人民卫生出版社,2010:325.
- [19] 宗 欣,孙利华.药物经济学评价方法及其评价标准[J].中国药物经济学,2011(3):79-85.
- [20] 陈太平,吴冬妮,陈曙东,等.药物经济学的评价方法及应用情况[J].东南国防医药,2015,17(6):626-628.
- [21] 周 莉,叶 露.成本-效用分析在我国医药卫生领域应用现状的系统综述[J].中国药房,2017,28(17):2318-2321.

(收稿日期:2017-08-24; 修回日期:2018-01-30)

(责任编辑:叶华珍)