

不同药物性肝损伤治疗方案的临床疗效及经济学评价

姜道利

(徐州医科大学附属医院药学部 江苏 徐州 221000;)

【摘要】 目的 在进行疗效及安全性评估的前提下，对三种治疗药物性肝损伤的方案进行药物经济学评价，以此得出最佳治疗方案。**方法** 回顾性收集 2018-2019 年两年间诊断为药物性肝损伤的患者 117 例，将这些患者依据治疗方案的不同分为三组：A 组（异甘草酸镁注射液 100mg qd）34 例，B 组（异甘草酸镁注射液 100mg qd+注射用还原型谷胱甘肽 1.2g qd）53 例，C 组（注射用还原型谷胱甘肽 1.2g qd+复方甘草酸苷注射液 40mg qd）30 例。评价各组给药方案的疗效和安全性，并再此基础上应用药物经济学指标进行经济性分析。

结果 不同治疗方案对于药物性肝损伤的总有效率为 A 组 91.2%、B 组 84.9%和 C 组 86.7%，无统计学差异 ($P>0.05$)；A、B、C 三组治疗药物性肝损伤的成本分别为 8310、9322 和 7849 元；成本-效果比分别为 91.12、109.79 和 90.53；B 组成本最高，有效率最低；增量成本-效果比=102.4，A 方案的经济性优于 C 方案。**结论** 三种治疗药物性肝损伤的方案临床疗效无差异，经济性 A 组优于 B 组、C 组给药方案，更适用于药物性肝损伤患者的治疗。

【关键词】 药物性肝损伤；临床疗效；药物经济学

Clinical efficacy and pharmacoeconomic evaluation of different administration regimens for treating drug-induced liver injury

Jiang Daoli

(Department of Pharmacy, The affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu221000, China)

【Abstract】 Objective Under the premise of evaluating the efficacy and safety, economic evaluation of the three schemes for the treatment of drug-induced liver injury (DILI) is carried out to obtain the best treatment plan. **Methods** A retrospective collection of 117 patients diagnosed with DILI during the two years of 2018-2019 was divided into three groups: Group A (Magnesium isoglycyrrhizinate 100mg qd), Group B (Magnesium isoglycyrrhizinate 100mg qd+ Reduced glutathione 1.2g qd), Group C(Reduced glutathione 1.2g qd + Compound glycyrrhizin 40mg qd). The efficacy and safety of each regimen were analyzed, meanwhile the cost was calculated to analyze the pharmacoeconomic evaluation. **Results** The overall efficacious rate of different treatment plan for DILI was 91.2% in group A, 84.9% in group B, and 86.7% in group C, with no statistical difference ($P>0.05$). The cost for DILI was 8310, 9322 and 7849 Yuan, and cost-effectiveness ratios were 91.12, 109.79 and 90.53 Yuan, respectively. Group B has the highest cost, but the lowest efficiency. The $ICER_{A-C}$ was 102.4, so the economics of Group A is superior to Group C. **Conclusion** The clinical effect of Magnesium isoglycyrrhizinate injection in Group A is similar to Group B and C, however, its economic efficiency is better than Group B and C. Therefore, Group A is more proper for DILI.

【Key words】 DILI; Clinical efficacy; Pharmacoeconomics

前言

药物性肝损伤，又名药物性肝损害，一般是指用于治疗患者疾病所使用的正常用量的药物包括其代谢产物，通过直接对肝脏组织造成损伤或由药物诱发机体变态反应所导致的肝脏组织受损^[1,2]。一般情况下多发生在用药后 5~90 天，且往往是急性发生。据相关机构全球范围内统计，DILI 引发的死亡逐年攀升，目前已经在肝病全因死亡率的占比中排名第五位。截止到目前为止，仍没有行之有效的针对 DILI 的预防方法，通常及时、合理地应用保护肝脏细胞的药物是治疗 DILI 进展的有效举措。

我国现有的有关 DILI 的数据主要来自大型医疗机构的就诊患者^[3,4]，代表性仍有待于进一步提高。其中急性发生的 DILI 占全部急性肝脏损害病例的 20%左右^[4]，占住院肝病患者的 0.46%~1.08%^[5]。相关研究显示，在欧美等西方发达国家，引起 DILI 的原因主要与以下药物密切相关，如化疗药物、糖皮质激素、萘普生等非甾体类抗炎药、抗菌药物、营养补充要及中草药，而其中，非甾体类抗炎药对乙酰氨基酚是诱发急性肝功能衰竭的首要原因^[1,6]。而我国，引起 DILI 发生的药物因素也有很多，如糖皮质激素、免疫抑制剂、抗菌药物、抗肿瘤药物等，由于传统中药的广泛应用，其在引起 DILI 众多药物中排名位居首位（23%）^[4,7]。

目前为止，尚没有行之有效的针对 DILI 的预防方法，DILI 发生以后临床采用的主要治疗手段是给予保护肝脏细胞治疗药物。有关文献指出^[8-10]，目前用于治疗 DILI 的方案虽然在一定程度上都可以改善患者的预后，然而临床疗效及安全性不尽相同，相关经济学指标也有很大差异，对患者造成的经济负担差别很大。

如何筛选出既能很好的保证 DILI 的治疗效果和安全性，又能最大程度的减轻患者的经济负担，降低整个社会的医疗资源，成为医疗机构、医保等相关职能部门重点研究的课题。本研究在比较上述三种给药方案的临床疗效和安全性的基础上，同时进行药物经济学评价，以此得出治疗 DILI 的最佳给药方案，既为临床治疗 DILI 提供合理的给药方案设计，又为医保政策的制定提供依据。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2018-2019 年两年间在我院诊断为 DILI 的患者，诊断标准符合 DILI 相关诊治标准和指南^[1]。纳入标准：年龄 18~65 周岁，性别不限；因原发疾病入院时血清 ALT、AST、AKP、GGT 及 TBil 均正常，药物治疗原发疾病时复查上述肝功能指标至少一项升高和（或）腹水、静脉曲张等门静脉高压表现；利用 Roussel Uclaf 因果关系评分法

(RUCAM) 评分在 3 分及以上。以下情况需排除：病毒性、酒精性、脂肪性等慢性肝病病史。

将入选 117 例病例分为 3 组：异甘草酸镁 (100mg ivgtt qd)，为 A 组，34 例；联合使用异甘草酸镁 (100mg ivgtt qd) 和还原型谷胱甘肽 (1.2g ivgtt qd) 为 B 组，53 例；联合使用还原型谷胱甘肽 (1.2g ivgtt qd) 和复方甘草酸苷 (40mg ivgtt qd) 为 C 组，30 例。

1.2 疗效评定标准

主要疗效指标 ALT 评估：(1) 显效：治疗后 ALT 恢复正常；(2) 有效：治疗后 ALT 降低 >50% 未恢复正常；(3) 改善：治疗后 ALT 下降 25%~50% 之间未恢复正常；(4) 无效：治疗后未达上述要求；总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%

1.3 统计学方法

数据用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。定量资料以均数 ± 标准差 (mean ± SD) 表示，三组比较，则采用方差分析 (符合正态分布和方差齐性)，否则用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。按 $\alpha=0.05$ 判定， $P<0.05$ 具有统计学差异。

1.4 药物经济学评价

1.4.1 成本的确定

成本分别包括隐性、间接及直接成本。鉴于前两种成本难于统计，故本研究只统计分析可在医院信息系统中能够获得的直接成本。其中，药品费用为用于治疗 DILI 医药费；检查费包括治疗 DILI 期间进行的实验室检验检查费用；住院费用指患者出现 DILI 后所产生的护理费用和床位费用等。

1.4.2 成本效果分析

成本-效果分析 (Cost-effectiveness analysis, CEA) 采用成本-效果比 (Cost-effectiveness ratio, CER) 作为评价指标，将成本 (C) 作为分子，效果 (E) 作为分母，计算两者的比值，由此可获得单位效果所需的成本。CER 越小则说明获得单位效果所需的成本越小，但 CER 最小并不意味着最佳方案，因此，当运用成本效果法对多个方案进行经济学分析时，需要使用增量分析法，相应的指标为增量成本-效果比。增量成本效果比越小，该方案经济性越好。

2. 结果

2.1 三组患者基本临床数据比较

三组患者一般资料，治疗前肝功能，DILI 严重程度分级，合并基础疾病等均无统计学差异 ($P>0.05$)，见表 1。

表 1 三组患者基本临床数据比较

	A 组	B 组	C 组	F/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	47.0±12.4	46.8±10.9	44.5±7.6	0.239	0.787
性别 (男)	13 (38.2%)	21 (39.6%)	12 (40.0%)	0.025	0.988
体重指数 (kg/m ²)	24.12±3.32	23.37±3.34	23.89±5.05	1.030	0.820
治疗前 ALT (U/L)	245.64±48.20	294.51±43.02	236.12±47.66	0.671	0.513
治疗前 AST (U/L)	151.08±175.97	145.96±129.73	146.00±94.80	0.013	0.987
合并疾病 n (%)				0.212	0.948
心血管疾病	2 (5.9)	4 (7.5)	3 (10.0)		
糖尿病	4 (11.7)	4 (7.5)	2 (6.6)		
脑部相关疾病	3 (8.8)	2 (3.7)	4 (13.3)		
DILI 分级 n (%)				0.586	0.230
轻度肝损伤	24 (70.6)	37 (69.8)	23 (76.6)		
中度肝损伤	5 (14.7)	7 (13.3)	4 (13.4)		
重度肝损伤	5 (14.7)	9 (16.9)	3 (10.0)		

2.2 肝功能变化情况

治疗后三组患者 ALT 均有显著改善 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 三组方案治疗 DILI 前后 ALT 变化比较

组别	例数	时间	ALT(U/L)	治疗前后 Z 值
A 组	34	治疗前	245.64±48.20	\square 5.09
		治疗后	87.85±27.76	$P<0.05$
B 组	53	治疗前	294.51±43.02	\square 6.247
		治疗后	80.17±29.38	$P<0.05$
C 组	30	治疗前	236.12±47.66	\square 2.521
		治疗后	78.75±26.73	$P<0.05$

2.3 成本的计算

三组治疗方案的个人平均成本分别为 8310、9322 和 7849 元, 见表 3。

表 3 三组给药方案成本

组别	例数	药品 (元)	检查 (元)	住院 (元)	总成本 (元)	平均成本 (元)
A 组	34	110488	140690	31372	282550	8310

B 组	53	140269	275787	78045	494102	9322
C 组	30	100745	105208	32542	235495	7849

2.4 临床疗效及安全性比较

χ^2 值为 0.149, $P>0.05$, 三组疗效无明显差异, 见表 4。三组方案治疗 DILI 过程中, 未见明显不良反应发生。

表 4 三组患者疗效比较

组别	例数	显效	有效	改善	无效	总有效率
A 组	34	7	24	3	0	91.2%
B 组	53	21	24	8	0	84.9%
C 组	30	6	20	4	0	86.7%

三组疗效比较: $\chi^2=0.149$, $P>0.05$

2.5 成本-效果分析

三组给药方案的成本-效果比见表 5, 其中 B 组成本最高, 但有效率最低, 可以首先排除 B 方案; 再对 A 方案和 C 方案进行比较, 其中 C 组 (还原型谷胱甘肽+复方甘草酸苷组) C/E 值最小, 但不能说明 C 组的经济性最好, 增量成本-效果分析: $ICER_{A-C}=102.4$ (元/每单位), 故 A 方案的经济性优于 C 方案。

表 5 三组给药方案成本效果分析

给药方案	平均成本 (C, 元)	总有效率 (E, %)	C/E (元/每单位)	$\Delta C/\Delta E$ (元/每单位)
A 组	8310	91.2	91.12	102.4
B 组	9322	84.9	109.79	
C 组	7849	86.7	90.53	

2.6 敏感度分析

鉴于经济学研究中所涉及的各项指标数据存在动态变化, 故需要进行敏感度分析来观察试验结果与真实结果之间的偏倚程度。随着医保政策改革的深入, 药品费用显著下降, 而检验、住院等费用上升。假设药品费用下降 20%, 检查费上涨 10%, 住院费上涨 5%, 敏感度分析表明, 上述费用在一定程度上发生变化未改变我们的最终结果。见表 6。

表 6

给药方案	成本 (C, 元)	总有效率 (E, %)	C/E (元/每单位)	$\Delta C/\Delta E$ (元/每单位)	三组给药方案敏感程度分
A 组	8282	91.2	90.8	95.8	
B 组	9519	84.9	112.1		
C 组	7851	86.7	90.5		

析

3. 讨论

药物性肝损伤是患者长期使用药物时常见的一种不良反应，严重者导致重度肝损伤甚至危及生命，而及时合理使用保肝药物是控制药物性肝损伤病情发展的重要措施。近年来，随着新型保肝药物不断研发上市，急、重度药物性肝损伤的治疗效果得到明显改善，死亡率显著下降。然而在我国，不少治疗 DILI 的给药方案有效改善患者肝功能的状况不尽相同，其治疗费用也不尽相同。如何挑选出既能够保证 DILI 的治疗效果和安全性，又符合药物经济性原则的治疗方案，成为医疗机构乃至医保等相关职能部门重点研究的课题，对减轻患者家庭的经济负担和节约整个社会的可支配资源有重大意义^[11]。

上述研究结果显示，A、B、C 三组给药方案，其对患者的临床预后无明显差异 ($P>0.05$)，治疗过程中也未见有明显不良反应发生。然而无论是成本-效果还是增量成本-效果，A 组治疗方案的异甘草酸镁注射液均明显优于 B 组、C 组治疗方案。该结果提示，异甘草酸镁对于治疗 DILI，更具有经济性，该结论也被敏感度分析所支持。

鉴于本研究为一项回顾性的病例对照研究，无法充分排除除了治疗方案以外其他干扰因素的影响，故下一步需进行前瞻性的不同治疗方案对 DILI 治疗效果和经济性评价的研究；

第二，纳入的病例相对较少以及药物治疗 DILI 方案的多样性，可能对治疗效果、安全性以及药物经济性评价与既往研究存在一定的偏倚^[12]，可能存在患者在接受药物治疗 DILI 期间出现了轻微的不良反应，患者未及时通知医务人员导致医务人员未及时察觉和记录的情况；第三，由于未对患者进行出院以后病情随访，评价的指标均来自于住院期间，时间相对较短；第四，B 组、C 组给药方案均是联合给药方案，是否存在相互作用对临床疗效产生影响，仍有待于进一步研究；最后，由于研究周期较短，故人为忽略了通货膨胀这一影响因素。下一步，我们将充分考虑上述不足之处，进一步改进和完善未来的研究。

总之，我们的研究结果提示，在有效治疗药物性肝损伤并保证安全性的同时，异甘草酸镁注射液的经济性既优于异甘草酸镁注射液联合注射用还原型谷胱甘肽给药方案，亦优于注射用还原型谷胱甘肽联合复方甘草酸苷注射液给药方案。该研究成果对临床合理用药及相关职能部门医保政策制定，提供了参考依据。

【参考文献】

- [1] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. The American journal of gastroenterology, 2014, 109(7):950-966.
- [2] Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. 2017, 66(6):1154-1164.
- [3] Lai RT, Wang H, Gui HL, Ye MZ, Dai WJ, Xiang XG, et al. Clinical and pathological features in 138 cases of drug-induced liver injury[J]. Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology, 2012, 20(3):185-189.
- [4] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. Frontiers of medicine in China, 2007, 1(1):58-61.
- [5] 刘士敬. 药物性肝损伤流行病学调查[J]. 中国社区医师, 2011, 27(37): 10.
- [6] Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity[J]. Drug metabolism reviews, 2012, 44(1):88-106.
- [7] Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China[J]. Gastroenterology. 2019, 156(8):2230-2241.
- [8] 刘成林, 万元太. 异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害疗效和安全性的 Meta 分析[J]. Drug Evaluation Research, 2019, 42(3): 553-558.

- [9] 郭秀丽, 姚士伟, 张俊, 朱东, 徐有青. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损伤临床疗效观察[J]. 实用肝脏病, 2014, 17(6): 575-577.
- [10] 武志峰. 还原型谷胱甘肽联合复方甘草酸苷治疗药物性肝损伤的效果分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(11): 2043-2044.
- [11] 高悦, 江军飞, 张艳丽. 医保政策对临床药物治疗选择的影响[J]. 中国基层医药, 2019, 26(23): 2918-2921.
- [12] Huang G, Wang Y. Pharmacoeconomic profiles of four hepatoprotective drugs used for the treatment of drug-induced liver injury[J]. Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology. 2014, 22(10):763-768.