

玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液雾化治疗干眼症的成本效果分析

陆 海¹, 张远龙², 马一平^{1*}

1. 天津市眼科医院 药剂科, 天津 300121

2. 天津市眼科医院 中西医结合眼科, 天津 300121

摘要: **目的** 评价玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液雾化治疗干眼症的临床治疗效果和经济性, 为临床提供有效、安全、经济的干眼症治疗方案。**方法** 收集天津市眼科医院 2020 年 1 月—2020 年 12 月符合本研究制定的纳入标准的 124 例中、重度干眼症病例, 将其分为 2 组: 对照组接受玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液局部点眼治疗, 治疗组接受玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液局部点眼治疗的同时, 加以雾化治疗。以愈显率为疗效评价指标, 并运用成本-效果法对两种不同的治疗方案进行经济学评价。**结果** 纳入对照组和治疗组的有效病例各 62 例。两组愈显率分别为 56.45%、95.16%, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。采用成本-效果分析可得, 以对照组为基准, 增量成本效果比为 7.29, 治疗组每获得 1% 总有效率, 需多支付 7.29 元, 远低于意愿支付阈值 (两种治疗方案平均总成本为 276.83 元), 提示治疗组的成本-效果性更佳。敏感性分析显示两组的成本效果相对于药品价格及治疗费用波动稳定。**结论** 玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液雾化治疗, 能够显著提高临床疗效, 具有药物经济学优势。

关键词: 干眼症; 玻璃酸钠滴眼液; 重组人表皮生长因子滴眼液; 卫生经济学; 雾化

中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1298-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.040

Cost-effectiveness analysis of sodium hyaluronate eye drops combined with recombinant human epidermal growth factor eye drops in the treatment of xerophthalmia

LU Hai¹, ZHANG-Yuan-long², MA Yi-ping¹

1. Department of Pharmacy, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300121, China

2. Department of Integrated Chinese and Western Ophthalmology, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300121, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and economy of sodium hyaluronate eye drops combined with recombinant human epidermal growth factor eye drops in the treatment of xerophthalmia, so as to provide an effective, safe and economic treatment for xerophthalmia. **Methods** A total of 124 cases of moderate and severe xerophthalmia who met the inclusion criteria of this study in Tianjin Eye Hospital from January 2020 to December 2020 were collected and divided into 2 groups. The control group was treated with sodium hyaluronate eye drops combined with recombinant human epidermal growth factor eye drops for dropping, while the treatment group was treated with sodium hyaluronate eye drops combined with recombinant human epidermal growth factor eye drops for atomization and dropping. The cured + markedly effective rate was used as the evaluation index, and cost-effectiveness method was used to evaluate the economics of two different treatment schemes. **Results** 62 effective cases were included in the control group and the treatment group. The cured + markedly effective rate of the two groups were 56.45% and 95.16%, respectively, with significant difference ($P < 0.05$). According to the cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio was 7.29 based on the control group, and the treatment group needed to pay 7.29 yuan more for every 1% total effective rate obtained, which was far lower than the desired payment threshold (the average total cost of the two treatment schemes was 276.83 yuan), suggesting that the treatment group had better cost-effectiveness. Sensitivity analysis showed that cost-effectiveness in both groups fluctuated steadily relative to

收稿日期: 2020-12-21

作者简介: 陆 海, 研究方向为临床药学。E-mail: 18622271370@163.com

*通信作者: 马一平 E-mail: tjhh_myp@163.com

drug prices and treatment costs. **Conclusion** The combination of sodium hyaluronate eye drops and recombinant human epidermal growth factor eye drops for atomization treatment can significantly improve the clinical efficacy and has the advantages of pharmacoeconomics.

Key words: xerophthalmia; sodium hyaluronate eye drops; recombinant human epidermal growth factor eye drops; health economics; atomization

干眼症是眼科临床常见的慢性眼表疾病。是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍^[1]。随着电子终端的普及使用、不良的用眼习惯以及全身性疾病等因素的影响,使其日益严重地威胁着人们的视觉健康。据统计显示,我国干眼症发病率高达 21.0%~30.0%^[2]。局部药物治疗是最为基础的治疗方法,但因其治疗周期较长,用药较为频繁等问题,造成患者依从性较差,使得治疗效果不甚理想。近年来,多种治疗手段以及药物间的联合应用在临床上取得了较为满意的治疗效果。雾化熏蒸因其用药量少、操作方便快捷、起效快、副作用少^[3]等优势,得到中国干眼专家的共识^[4],逐步应用于干眼症临床。故本研究将局部用药与雾化联合局部用药从临床疗效和经济成本两方面进行评价,从而评估雾化用药是否具有成本效果优势,旨在为干眼症治疗提供科学的参考依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照《中国干眼专家共识:检查和诊断(2020 年)》^[5]制定以下诊断标准。①主观症状:眼部干涩感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、眼红、视力波动等主观症状之一,眼表疾病指数(OSDI)≥13 分;②泪膜破裂时间(BUT)≤5 s;③角膜荧光素染色(FL):染色阳性(≥5 个点);④泪河高度≤0.2 mm,上述诊断标准中,排除其他干扰因素后有①+②+③即可诊断为干眼症。

1.2 纳入标准

①年龄 10~75 周岁;②符合上述干眼症诊断标准者;③能够签订知情同意书,配合度及依从性高的患者。

1.3 排除标准

①合并青光眼、眼部严重感染、手术及外伤史者;②治疗前至少 30 d 内眼部接受相关药物治疗者;③心脑血管系统和肝肾功能严重异常,妊娠期、哺乳期及伴有精神性疾病者;④临床配合度及依从性低者。

1.4 一般资料

研究对象来源于 2020 年 1 月—2020 年 12 月在天津市眼科医院门诊部就诊符合上述纳入标准的 124 例干眼症患者。

1.5 治疗方法

对照组给予患者玻璃酸钠滴眼液[参天制药(中国)有限公司,规格:15 mg:5 mL,批号 S3H0089、S3H0143、S3H0154]和重组人表皮生长因子滴眼液(酵母)(桂林华诺威基因药业有限公司,规格:4 万单位:4 mL,批号 201910119C、201912157C、202001003C)间隔 10 min 依次滴入结膜囊内进行局部滴眼治疗。2 种滴眼液使用方法均为每天 4 次,每次 1 滴。治疗组在对照组基础上给予患者玻璃酸钠滴眼液和重组人表皮生长因子滴眼液联合超声雾化治疗(对照组及治疗组使用的 2 种滴眼液分别为同一厂家药品),具体操作:用注射器分别抽取玻璃酸钠滴眼液和重组人表皮生长因子滴眼液各 1 mL,加入 10 mL 0.9%氯化钠注射液混合后,注入到喷射式压缩雾化器的药壶中,将眼罩连接于超声雾化机,患者戴上眼罩,通过超声振动使药物形成雾化分子充满于相对密闭的眼罩内,治疗过程中患者可正常眨眼,每次 20 min 左右,每 3 天雾化 1 次。雾化治疗日无需局部滴眼治疗。两组患者均持续治疗 15 d。

1.6 疗效判定标准^[6]

临床疗效根据患者主观症状(眼部干涩感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、眼红、视力波动)结合 OSDI 分值、泪膜破裂时间和角膜荧光素染色检测结果判断。治愈:患者双眼裂隙灯检查正常,主观症状完全消失,OSDI 分值降低≥80%,BUT、FL 恢复至正常数值;显效:患者双眼裂隙灯检查基本正常,主观症状基本消失,OSDI 分值降低≥50%,BUT、FL 数值改善≥80%;有效:患者双眼裂隙灯存在轻微裂隙,主观症状明显改变,OSDI 分值降低≥30%,BUT、FL 数值改善 50%~80%;无效:患者双眼裂隙灯检查较治疗前无好转或恶化,主观症状无改善,OSDI 分值、BUT 和 FL 数值均无变化。

愈显率 = (治愈 + 显效) / 总例数

1.7 成本确定

成本是某一治疗方案或药物治疗所消耗的资源价值,用货币单位表示。包括直接成本、间接成本和隐形成本^[7]。由于本研究的病例全部来自于门诊患者,对于患者的挂号费、相关检查费视为相同以及交通费、误工费等间接或隐形成本忽略不计。所纳入的成本为直接医疗成本中的药品费用及治疗成本,按照 2020 年天津市三甲医院药品和治疗收费标准计算。

1.8 统计方法

数据利用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,患者基本资料比较中,无序资料(性别)采用 χ^2 检验;有序资料(年龄)采用秩和检验;在临床效果比较中,使用非参数 Wilcoxon-Whitney 检验分析治疗组与对照组的临床有效率是否有统计学差异,采用秩和检验分析研究组和对照组的等级是否具有统计学差异。

1.9 评价方法

首先对两组患者的基本资料进行比较,再比较两组治疗方案的临床疗效及治疗成本。若两组数据之间有统计学差异($P < 0.05$),采用成本-效果分析法,以增量成本效果比(ICER)为评价指标,成本效果比 = 治疗成本 / 总有效率,ICER 为两组治疗成本之差与两组总有效率之差的比值,其表示治疗组

与对照组比较每多增加 1 例有效患者所多花费的成本^[8]。将两组治疗方案的平均成本作为意愿支付阈值(WTP)^[9]。若 ICER 小于 WTP 则提示治疗方案具有经济性。

1.10 敏感性分析

研究数据具有偏倚性,假设本次研究的总有效率保持不变,一方面随着医改的推进,看病费用不断降低。同时也应考虑到生活成本增长的因素,来设定药费及治疗费用增加或降低来验证经济学评价结果是否稳定。

2 结果

2.1 患者基本资料比较

纳入符合研究标准的干眼症患者 124 例,采用随机数字表法将其分为对照组 62 例和治疗组 62 例,其中治疗组男性 19 例,女性 43 例,平均年龄(37.26 ± 1.8)岁;对照组男性 22 例,女性 40 例,平均年龄(38.39 ± 1.7)岁。2 组患者基本资料比较无显著差异($P > 0.05$)。

2.2 临床效果对比

通过临床观察各项干眼指标,记录了两组治疗方案的临床疗效。治疗组中,治愈 25 例,显效 34 例,愈显率高达 95.16%。对照组中,治愈 14 例,显效 21 例,愈显率为 56.45%。两组愈显率比较,差异显著($P < 0.05$)。且两组均未发现不良反应。见表 1。

表 1 两种治疗方案临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy of two therapeutic schemes

组别	n/例	治愈		显效		有效		无效		愈显率/%
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	
对照	62	14	22.58	21	33.87	23	37.09	4	6.45	56.45
治疗	62	25	40.32	34	54.84	3	4.84	0	0.00	95.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 治疗成本比较

药品费用(元) = 疗程用药数量 × 药品价格(元)。对照组及治疗组均以 15 d 为一个疗程计算。对照组每天使用玻璃酸钠滴眼液和重组人表皮生长因子滴眼液各 4 次,双眼滴用,每次 1 滴。以 1 滴等于 0.05 mL 计算,1 mL 大约 20 滴,两种滴眼液每天各需要 8 滴,一个疗程给药总剂量则应按照每种滴眼剂 2 瓶计算,共计药品费用为 135.64 元。治疗组按照其治疗方案计算药品用量,重组人表皮生

长因子滴眼液需 3 瓶,玻璃酸钠滴眼液需 2 瓶,再将一个疗程(5 次)的雾化治疗费及材料费 250 元纳入计算,共计费用为 418.02 元。见表 2。

表 2 两种治疗方案成本比较

Table 2 Cost comparison of the two treatments

组别	药品费用/元	治疗费用/元	总计费用/元
对照	135.64	—	135.64
治疗	168.02	250	418.02

2.4 成本-效果评价

两种治疗方案总有效率差异显著, 治疗组的总有效率明显高于对照组, 以总有效率为效果指标,

采用成本-效果法进行分析, 结果表明, 治疗组与对照组的 ICER 值为 7.29, 即每获 1% 的有效率, 需多支出 7.29 元, 远小于 WTP 值 276.83 元, 结果见表 3。

表 3 两种治疗方案的治疗成本-效果分析

Table 3 Cost-effectiveness analysis of two treatment regimens

组别	n/例	成本/元	总有效率/%	成本-效果比	ICER
对照	62	135.64	56.45	240.28	
治疗	62	418.02	95.16	439.28	7.29

2.5 敏感性分析

对上述成本-效果进行单因素单纯法进行敏感性分析。假定药费及治疗费用有 30% 的浮动范围, 对照组和治疗组 ICER 较为稳定地保持一定的差距, 表明研究结果相对于价格而言并不十分敏感, 较为稳定, 见表 4。

表 4 单因素敏感性分析

Table 4 Single factor sensitivity analysis

平均费用	对照组成本-效果比	治疗组成本-效果比	ICER
+30%	176.33	543.43	9.48
+20%	162.77	501.62	8.75
+10%	149.20	459.82	8.02
原费用	135.64	418.02	7.29
-10%	122.08	376.22	6.56
-20%	108.51	334.42	5.83
-30%	94.95	292.61	5.10

3 讨论

近年来, 干眼症是眼科领域研究的热点病症之一, 呈逐年增长且年轻化的发展趋势, 得到了国内外专家的广泛关注。2007 年, 国际干眼工作小组报告中首次将干眼定义为一种疾病^[10]。我国的干眼诊疗共识通过临床实践经验的积累在不断地更新和完善, 极大地规范和推动了干眼诊疗工作的发展^[11]。其治疗目标是缓解症状, 保护视力, 尽可能去除病因。根据干眼不同类型和程度给予长期和突出个体化治疗为治疗原则^[12]。以雾化熏蒸为代表的新型治疗手段在干眼症的治疗中也取得了较为显著的临床效果。此次研究严格遵循干眼症临床治疗指导原则与卫生经济学的原理和方法, 对玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液局部点眼与雾化熏蒸治疗干眼症进行成本效果对照研究, 在有效提高临

床疗效的同时, 兼顾其安全性和经济性, 综合评价临床疗效和经济成本之间的关系。

3.1 临床治疗方案及效果对比分析

本研究遴选的玻璃酸钠滴眼液和重组人表皮生长因子滴眼液是本院干眼症临床用量较大, 且两种药物联合使用频次较高。《中国干眼专家共识: 治疗(2020 年)》^[4]中玻璃酸钠滴眼液为治疗干眼的一线用药, 根据干眼的类型, 配合应用促进眼表修复的滴眼液。2 种药物联合治疗临床疗效佳, 安全性较高, 符合共识的指导原则, 最终将其纳入研究。玻璃酸钠滴眼液是由 N-乙酰葡萄糖醛酸反复交替生成的高分子多醣体生物材料, 具有良好的生物相容性。通过与纤维连接蛋白反应来促进上皮细胞的连接和伸展, 该药物具有保护眼部组织, 缓解眼部干涩症状, 并提升视功能, 不良反应少等优势^[13]。

重组人表皮生长因子滴眼液是由 53 个氨基酸组成的多功能细胞生长因子, 能够有效促进细胞分裂和增生, 增加泪液分泌, 缩短受损角膜愈合时间, 加快创伤修复, 富含甘油和甘露醇, 对眼球具有滋润保湿作用, 可增加泪膜的稳定性^[14]。

近年来, 雾化熏蒸广泛地应用于干眼症的治疗。其利用超声波破坏滴眼液表面张力, 来产生雾化。使药物变为直径在 3.7~10.5 μm 的微小颗粒, 均匀分布于眼球表面, 直接渗透眼部组织, 眼部温度略高于人体表温度, 可明显改善局部血液循环, 增加了药物与眼部黏膜的接触面积, 提高了生物利用度, 且眼罩对眼部具有保湿功能, 缓解了患者的干眼症状而发挥疗效^[15-16]。因此将其与传统局部滴眼方式进行对比, 来分析二者的疗效差异与经济优劣。

从临床疗效对比可以看出, 在相同的治疗周期内, 治疗组的总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$), 达到 95.16%。其中、重度干眼患者的 OSDI 分值、泪膜破裂时间和角膜荧光素染色检测结果等方面数

据均明显得到改善,且未发现不良反应。客观数据充分体现出雾化治疗干眼症,起效快,安全性高等临床治疗优势。随着患者保健意识的增强和对自身症状感受的提升。在本研究中,对随访患者主观表述调查显示,在患者自觉症状方面治疗组较对照组得到明显改善,眼部舒适感显著提升,舒缓了干眼患者的焦虑、急躁等负面心理因素,提高了患者的依从性。其治疗周期较对照组缩短了一半,进一步凸显了雾化熏蒸治疗干眼症的临床价值。

3.2 成本-效果评价

通过成本-效果分析显示,以总有效率为效应指标,对照组和治疗组的成本效果比分别为240.28、439.28。在临床实践中经常将几种药品或治疗方案有机结合用于某种疾病的治疗,按照卫生经济学的原则还要评定提高临床疗效所追加的医疗成本是否值得,即需进行增量成本效果分析^[17]。本研究中,以对照组为基准,ICER为7.29,表明了治疗组虽增加了一定的治疗成本,但所获得的疗效更为明显,每增加1个效果百分点,仅比对照组多付出7.29元,远远小于意愿支付阈值276.83元。随着社会经济飞速发展,人民收入不断增加,在提高了临床治疗效率,缩短了治疗周期的前提下,患者愿意为此多支付一定的经济成本,来节省其时间等隐性成本的付出。因此就增量成本效果分析来说,玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液雾化治疗方案治疗干眼症成本效果更佳。从长期效果成本评价,能够降低患者的成本支出,节约医疗资源,具有较高的经济性。

3.3 敏感性分析

本研究的核心数据是临床总有效率和治疗成本,由于数据收集和分析过程中存在不确定性,以至于影响到判定结果的真实性,为此采用敏感性分析来评价当改变假设或在一定范围内的估计数值是否会影响结果的稳定性。随着医疗体制改革的加快,各种医疗费用也会随之发生变化,假设药品及治疗费用30%的波动幅度来考察对结果的影响。结果显示,对照组和治疗组的ICER的差距较为稳定,说明研究结果相对于价格变动而言,较为稳定可靠。

作为干眼症治疗的回顾性调查研究,本研究虽然严格按照纳排标准来筛选病例,但也存在着局限性。首先,不能完全保证数据的客观完整性,例如OSDI分值调研中,患者因个体感受和心理预期的差异,其治疗前后主观症状的总结归纳及评分标准

方面还需要规范统一。其次,本次样本数量较少,而且只对一家医院进行了调查研究,容易产生偏倚,对结果有一定的影响。急需多家医疗机构,大量样本进行研究论证。最后,由于治疗组的临床治疗效果较为明显,在一个观察周期内,其总有效率较对照组显著性差异,使得本研究观察周期较短。

本研究结果表明,玻璃酸钠滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液雾化治疗,能明显提高干眼症的临床疗效,具有药物经济学优势,该结论可为今后干眼症临床治疗提供经济学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 亚洲干眼协会中国分会. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422.
- [2] 刘祖国, 王 华. 关注干眼慢性疾病管理体系的建设 [J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(2): 81-83.
- [3] 李先文, 陈映冰, 崔元璐. 中药超声雾化给药研究进展 [J]. 中成药杂志, 2020, 42(4): 996-1000.
- [4] 亚洲干眼协会中国分会. 中国干眼专家共识: 治疗(2020年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(12): 907-913.
- [5] 亚洲干眼协会中国分会. 中国干眼专家共识: 检查和诊断(2020年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(10): 741-747.
- [6] 唐雪梅. 玻璃酸钠滴眼液与易贝滴眼液联合用于干眼症治疗的临床效果研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(69): 117-118.
- [7] 章桂芳, 黄永健. 加替沙星与氧氟沙星滴眼液治疗急性细菌性角膜炎感染的药物经济学评价 [J]. 海峡药学杂志, 2010, 22(12): 261-264.
- [8] 石富豪. 奥美拉唑和艾司奥美拉唑治疗急性非静脉曲张性消化道出血的成本-效果分析 [J]. 中国药物经济学杂志, 2020, 15(6): 31-34.
- [9] 陈 莉, 林澜澜, 林 坤, 等. rhTPO与IL-11治疗化疗相关血小板减少症的成本效果分析 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2019, 36(19): 2445-2449.
- [10] Lemp M A, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. Ocul Surf, 2007, 5(2): 75-92.
- [11] 刘祖国. 干眼的临床诊疗与治疗亟待规范化和精细化 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 641-644.
- [12] Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A new perspective on dry eye classification: proposal by the Asia dry eye society [J]. Eye Contact Lens, 2020, 46(Suppl1):

- S2-13.
- [13] 薛 慧. 玻璃酸钠滴眼液联合贝复舒滴眼液治疗干眼症的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用杂志, 2021, 15(1): 196-198.
- [14] 李俊杰, 谢 擎, 孙志敏. 重组人表皮生长因子滴眼液联合卡波姆眼用凝胶对白内障超声乳化吸除术后干眼症患者炎症及氧化应激水平的影响 [J]. 广西医学杂志, 2020, 42(1): 33-40.
- [15] 赵 黎, 缪晚虹, 李青松, 等. 雾化疗法在眼科中的临床应用 [J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29(5): 420-423.
- [16] 杨雪艳, 赵永旺, 唐云骢, 等. 参麦润目组方超声雾化治疗睑板腺功能障碍相关性干眼的疗效 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(10): 1786-1790.
- [17] 李 飞, 余小青. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液联合羟糖甘滴眼液治疗干眼症的成本效果分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(36): 4010-4012.

[责任编辑 刘东博]