

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.04.021  
文章编号: 1005-8982 (2018) 04-0105-06

## 5 种质子泵抑制剂联合健胃愈疡胶囊治疗 消化性溃疡的成本-效果分析

刘晓政

(河南省南阳市中心医院, 河南 南阳 473003)

**摘要: 目的** 探讨 5 种质子泵抑制剂分别联合健胃愈疡胶囊治疗幽门螺杆菌 (Hp) 阳性消化性溃疡的成本-效果及长期疗效。**方法** 275 例 Hp 阳性消化性溃疡患者按照随机数字表分为奥美拉唑组 (A 组), 雷贝拉唑 (B 组)、泮托拉唑 (C 组)、兰索拉唑 (D 组) 以及埃索美拉唑 (E 组), 每组 55 例。观察不同组别的成本/效果比 (C/E)、增量成本/效果比 ( $\Delta C/\Delta E$ )、敏感性分析效果以及随访 1 年后的长期疗效。**结果** 成本-效果分析及敏感性分析结果显示 B 组 C/E 最低, E 组  $\Delta C/\Delta E$  最高; 随访 1 年结果显示, A、B、C、D、E 组 HP 再次感染率分别为 83.7%、41.3%、85.5%、64.5% 和 61.4%, 溃疡复发率分别为 2.05%、0.48%、2.61%、1.18% 和 1.07%, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中 B 组低于 A、C 及 E 组 ( $P < 0.05$ ), 而 B 组与 D 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 雷贝拉唑联合健胃愈疡胶囊在治疗 HP 阳性消化性溃疡的成本-效果及长期疗效优于其他各组, 为最佳治疗方案, 临床上值得推广。

**关键词:** 质子泵抑制剂; 健胃愈疡胶囊; 幽门螺杆菌消化性溃疡; 成本-效果; 长期疗效

**中图分类号:** R 573.3

**文献标识码:** A

## Cost-effectiveness analysis of five proton pump inhibitors with Jianweiyuyang capsules for peptic ulcer

Xiao-zheng Liu

(Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473003, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the cost-effectiveness and long-term efficacy of 5 proton pump inhibitors combined with Jianweiyuyang capsules for *H. pylori*-positive peptic ulcer. **Methods** A total of 275 patients with *H. pylori*-positive peptic ulcer were randomly divided into Omeprazole group (group A), Rabeprazole group (group B), Pantoprazole group (group C), Lansoprazole group (group D) and Esomeprazole group (group E). The cost-effectiveness ratio (C/E), incremental cost-effectiveness ratio ( $\Delta C/\Delta E$ ), sensitivity analysis and long-term efficacy after 1-year follow-up were surveyed. **Results** Cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis showed that the group B had the lowest C/E, the group E had the highest  $\Delta C/\Delta E$ . After 1-year follow-up, the *H. pylori* reinfection rates of the groups A, B, C, D, E were 83.7%, 41.3%, 85.5%, 64.5% and 61.4% respectively; the ulcer recurrence rates were 2.05%, 0.48%, 2.61%, 1.18% and 1.07% respectively, there were statistically significant differences between the groups ( $P < 0.05$ ); the two rates in the group B were significantly lower than those in the groups A, C, E ( $P < 0.05$ ), but there were no significant differences between the group B and the group D ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Cost-effectiveness and long-term efficacy of Rabeprazole combined with Jianweiyuyang capsule are better than other proton pump inhibitors for *H. pylori*-positive peptic ulcer. It should be the best option in clinical practice.

**Keywords:** proton pump inhibitor; Jianweiyuyang capsule; *Helicobacter pylori* peptic ulcer; cost-effectiveness; long-term efficacy

收稿日期: 2016-09-28

消化性溃疡是一种慢性、复杂性以及易复发疾病,大量研究表明幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 与消化性溃疡密切相关<sup>[1]</sup>,临床在治疗消化性溃疡时多采用根除幽门螺杆菌,目前采用较多的是质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素治疗该病,但临床研究发现<sup>[2]</sup>,患者不良反应发生率较高,且在治疗后的 1 年内容易出现复发。研究表明<sup>[3]</sup>,健胃愈疡胶囊联合质子泵抑制剂、阿莫西林或克拉霉素等治疗效果明显且不良反应发生率较低。目前,不同质子泵抑制剂联合中药制剂健胃愈疡胶囊治疗消化性溃疡的成本-效果分析的研究报道较少,尤其是长期疗效鲜为报道。本研究首次探讨 5 种不同质子泵抑制剂联合健胃愈疡胶囊对 Hp 阳性消化性溃疡的成本-效果以及长期疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

275 例 Hp 阳性感染的患者均来自南阳市中心医院 2009 年 7 月-2012 年 8 月的消化内科。入选条件:①患者经胃镜检查诊断为胃溃疡或/和十二指肠溃疡;②患者经 14C-尿素呼吸试验以及胃黏膜活体检测显示 Hp 呈阳性;③患者在 1 个月内未服用任何质子泵抑制剂、铋剂、受体拮抗药或者抗菌药物等;④患者无明显过敏药史。此外需要排除:①合并有严重的心、肝、肺以及肾疾病,妊娠期妇女等;②患者有药物过敏史;③近期服用过抗 Hp 的药物。所有患者均签订知情同意书,并报医院伦理委员会审批并执行。275 例患者按照 SAS 软件生成的随机表分为 5 组,每组 55 例。5 组患者的性别、年龄、患病时长以及体重指数方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),数据具有可比性。见表 1。

### 1.2 治疗方案

所有患者均服用阿莫西林胶囊(广州白云山制药股份有限公司,批准文号:H44021518,0.25 g/粒×24 粒,8.9 元/盒),每次 2 粒,3 次/d;克拉霉素胶囊(浙江亚太药业股份有限公司,批准文号:H20058223,0.5 g×3,17.5 元/盒),每次 0.5 g,1 次/d;服用健胃愈疡胶囊(惠州九惠制药股份有限公司,批准文号:Z10970059,0.2 g/粒×48 粒,36.2 元/盒),每次 2 粒,3 次/d。此外,A 组加服:口服奥美拉唑(海南海灵化学制药有限公司,批准文号:H10920092,20 mg×14,34.4 元/盒),每次 60 mg,2 次/d;B 组:口服雷贝拉唑(山东新华制药股份有限公司,批准文号:H20080683,10 mg×12,43.9 元/盒),20 mg 每次,1 次/d;C 组:口服泮托拉唑(沈阳圣元药业有限公司,批准文号:H20067169,40 mg×7,59 元/盒),40 mg 每次,1 次/d;D 组:口服兰索拉唑(成都倍特药业股份有限公司,批准文号:H20083088,15 mg×14,29.6 元/盒),30 mg 每次,2 次/d;E 组:口服埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司,批准文号:H20046379,40 mg×7,99.7 元/盒),每次 40 mg,1 次/d。所有组别均连续治疗 7 周。停药 4 周后,采用胃镜检查进行疗效评估。

### 1.3 临床疗效评判标准

患者治疗后采用胃镜检查评价治愈情况:①治愈:患者临床症状和体征全部消失,经胃镜检查发现溃疡面消失或者形成瘢痕,周围组织无炎症,黏膜无明显水肿;②显效:患者临床症状和体征全部消失或明显缓解,经胃镜检查发现溃疡面消失,周围组织有轻微炎症;③有效:患者临床症状和体征明显缓解,经胃镜检查发现溃疡面缩小 50% 以上,周围组织有炎症;④无效:患者临床症状改善不是很明显,或者经

表 1 5 组患者基线资料比较 ( $n=55$ )

组别	平均年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	体重指数 / ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	患病时长 / (月, $\bar{x} \pm s$ )
A 组	41.8 ± 6.9	22.5 ± 3.3	31/24	8.9 ± 1.6
B 组	42.3 ± 7.2	21.8 ± 3.9	32/23	9.1 ± 1.7
C 组	41.9 ± 6.8	23.5 ± 3.5	31/24	9.0 ± 1.7
D 组	42.6 ± 7.1	22.6 ± 3.2	30/25	8.8 ± 1.9
E 组	43.3 ± 7.0	22.7 ± 3.4	33/22	9.0 ± 1.8
$F/\chi^2$ 值	1.221	0.864	2.147	1.049
$P$ 值	0.460	0.637	0.158	0.223

胃镜检查发现溃疡面缩小不到50%。其中治愈、显效以及有效合计为总有效,并统计总有效率。通过14C呼吸试验、快速尿素酶试验以及病理学检查Hp阴性者则判定为Hp根除。记录患者治疗前后腹痛缓解情况。其中0级为无腹痛;1级为轻度腹痛,不影响正常的生活或者工作,无需服用抗酸类药物;2级为中度腹痛,对生活、工作稍有影响,需要服用抗酸药物;3级为严重腹痛,患者需要休息,服用抗酸药尚不能缓解。患者在治疗后,凡腹痛在0~1级的患者认为腹痛缓解,统计腹痛缓解率。分析不良反应(主要包括头痛、头晕、恶心或皮疹等)发生情况。

#### 1.4 药物经济学评价

患者的治疗成本主要包括治疗时的费用、检查费用及住院费用等一系列直接或间接的成本,本研究主要考虑药物成本以及胃镜检查等成本。患者所有的费用标准均按照本院2011年制定的标准执行。患者在治疗前后所需要的实验室检查平均费用为765.0元,用药费用为:每片药物价格×每次给药剂量×每天给药次数×平均疗程的综合,按照治疗7周算,A组药物费用为925.28元,B组为975.10元,C组为1029.58元,D组为987.98元,E组为1314.48元。

#### 1.5 成本-效果以及敏感性分析

采用成本(C)/效果(E)比(C/E)和增量成本( $\Delta C$ )/效果( $\Delta E$ )比( $\Delta C/\Delta E$ )进行分析。敏感性分析则按照参考文献以及咨询经济学相关专家进行分析,敏感性分析能对研究中的某些不确定因素进行波动分析,验证不同假设或估算数据的变动对分析结果的影响,是数据可靠性的验证方法,本研究假设所有患者在服药1周内偶然出现药价下调15%,其余各种费用以及药效均不会发生改变,在此基础上进一步计算C/E和 $\Delta C/\Delta E$ 。

#### 1.6 长期疗效分析

分析1年内各组患者溃疡复发以及Hp再次感染情况,采用Kaplan-Meier分析远期随访中各组溃疡复发率以及Hp再次感染率情况,采用Long-rank test分析曲线的差异。

#### 1.7 统计学方法

采用SPSS19.0软件包统计数据,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,各组数据之间两两比较采用SNK检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,采用Kaplan-Meier分析远期随访中各组溃疡复发率情况,采用Long-rank test分析曲线的差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床疗效比较

各组总有效率, Hp根除率以及不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

### 2.2 各组成本-效果分析

成本/效果比(C/E)表示单位疗效所花费的成本,增量成本/效果比( $\Delta C/\Delta E$ )以最低C/E为对照,其他方案与之对比得到的 $\Delta C/\Delta E$ 是成本-效果分析的主要依据。结果显示5组总有效率、Hp根除率C/E最低为B组, $\Delta C/\Delta E$ 最高为E组,表明雷贝拉唑治疗消化性溃疡经济性最佳,见表3。

### 2.3 敏感性分析

假设药价下调15%,敏感性分析表明5组参数无明显变化,C/E最低仍为B组,见表4。

### 2.4 长期疗效分析

随访1年结果显示,A、B、C、D、E组Hp再次感染率分别为83.7%、41.3%、85.5%、64.5%和61.4%,

表2 各组临床疗效及不良反应情况比较 [n=55,例(%)]

组别	临床疗效					Hp根除	不良反应
	治愈	显效	有效	无效	总有效		
A组	27 (49.09)	12 (21.82)	7 (12.73)	9 (16.36)	46 (83.64)	43 (78.18)	7 (12.73)
B组	31 (56.36)	15 (27.27)	6 (10.91)	3 (5.45)	52 (94.55)	50 (90.91)	3 (5.45)
C组	28 (50.91)	14 (25.45)	7 (12.73)	6 (10.91)	49 (89.09)	47 (84.45)	6 (10.91)
D组	29 (52.73)	12 (21.82)	7 (12.73)	7 (12.73)	48 (87.27)	45 (81.82)	7 (12.73)
E组	32 (58.18)	13 (23.64)	6 (10.91)	4 (7.27)	51 (92.73)	48 (87.27)	4 (7.27)
$\chi^2$ 值					1.358	2.431	1.864
P值					0.253	0.143	0.191

溃疡复发率分别为 2.05%、0.48%、2.61%、1.18% 和 1.07%，组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，其中

B 组低于 A、C 及 E 组 ( $P < 0.05$ )，而 B 组与 D 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见图 1、2。

表 3 各组成本—效果分析比较

组别	成本 C/元	效果 E/%	成本 / 效果比 (C/E)	增量成本 / 效果比 ( $\Delta C / \Delta E$ )
<b>总有效率</b>				
A 组	925.28	83.64	11.06	4.57
B 组	975.10	94.55	10.31	-
C 组	1 029.58	89.09	11.56	19.14
D 组	987.98	87.27	11.79	17.27
E 组	1 314.38	92.73	14.17	42.81
<b>Hp 根除率</b>				
A 组	925.28	78.18	11.83	3.91
B 组	975.10	90.91	10.72	-
C 组	1 029.58	84.45	12.19	16.63
D 组	987.98	81.82	11.57	17.23
E 组	1 314.38	87.27	15.06	42.81

表 4 敏感性分析结果比较

组别	成本 C/元	效果 E/%	成本 / 效果比 (C/E)	增量成本 / 效果比 ( $\Delta C / \Delta E$ )
<b>总有效率</b>				
A 组	786.49	83.64	9.40	3.88
B 组	828.84	94.55	8.77	-
C 组	875.14	89.09	9.82	16.27
D 组	839.78	87.27	9.62	14.81
E 组	1 117.22	92.73	12.05	36.38
<b>Hp 根除率</b>				
A 组	786.49	78.18	10.06	3.33
B 组	828.84	90.91	9.12	-
C 组	875.14	84.45	10.36	14.13
D 组	839.78	81.82	10.26	14.56
E 组	1 117.22	87.27	12.80	36.38

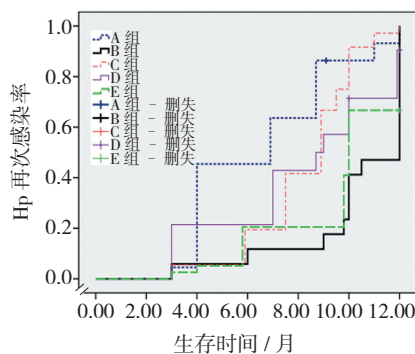


图 1 Hp 再次感染率的 Kaplan-Meier 分析

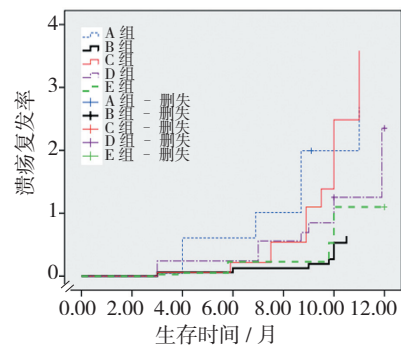


图 2 溃疡复发率的 Kaplan-Meier 分析

### 3 讨论

消化性溃疡是一种慢性、多发性而且易复发的疾病,目前治疗消化性溃疡的主要方法有抑制胃酸分泌过多、保护胃黏膜以及根除Hp等。目前,临床上多采用药物联合的方法根除Hp所致的消化性溃疡,临床研究显示<sup>[4]</sup>,Hp进入胃后,导致淋巴细胞、中性粒细胞等细胞因子浸润,从而诱发免疫应答反应。治疗消化性溃疡的方法较多,其中以质子泵抑制剂联合阿莫西林以及克拉霉素等三联疗法较为常用,但质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素治疗后容易出现Hp耐药性、且复发率较高,此外治疗期间,不良反应明显<sup>[5]</sup>。通过查阅相关文献以及笔者在临床上治疗发现,中药制剂与质子泵抑制剂、阿莫西林、克拉霉素三联疗法等联合治疗时,具有较高的Hp根除率以及较低的不良不良反应发生率<sup>[6]</sup>。健胃愈疡胶囊属于传统中药制剂,通过前期的临床研究显示<sup>[7]</sup>,该药联合三联疗法能提高溃疡愈合率以及Hp清除率,且不良反应发生率较低,健胃愈疡胶囊联合三联疗法能提高Hp感染的消化性溃疡患者血清中IL-8、TNF- $\alpha$ 等细胞因子。但是目前对于健胃愈疡胶囊联合三联疗法治疗Hp感染所致的消化性溃疡成本-效果分析,尤其是健胃愈疡胶囊联合不同质子泵抑制剂的成本-效果以及长期疗效的分析报道较少,本研究旨在探讨不同质子泵抑制剂联合健胃愈疡胶囊、阿莫西林、克拉霉素对Hp感染所致的消化性溃疡的成本-效果分析。

质子泵抑制剂具有特异性以及非竞争性的作用于H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶,不可逆的抑制该酶的活性,对中枢性、周围性泌酸刺激因子以及胃窦G细胞具有较强的抑制作用,从而增加胃黏膜血流量,对胃黏膜具有较强的保护作用<sup>[8-9]</sup>。奥美拉唑是第1代质子泵抑制剂,其与H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶有2个结合部位,能够选择性、非竞争性抑制胃壁细胞中H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶;泮托拉唑为第3代质子泵抑制剂,能够与H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶表面的第5、6阶段的半胱氨酸作用,形成复合物使酶失活;兰索拉唑与H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶表面有3个半胱氨酸残基结合位点,泮托拉唑与肝脏细胞色素P450的亲合力不及奥美拉唑、兰索拉唑,因此其被其他药物影响要少;雷贝拉唑能够与多个半胱氨酸残基位点结合且作用快而持久;埃索美拉唑为第1个光学异构体的质子泵抑制剂,其在药效学和药动学方面相对于以往的质子泵抑制剂具有优势<sup>[10-11]</sup>。通过本研究,笔者发现,雷贝拉唑和埃索美拉唑的临床疗效略高于其他各组,但是

无统计学差异,通过成本-效果分析发现,B组(雷贝拉唑)的成本-效果优于其他各组;敏感性分析结果显示,B组仍优于其他各组,说明其成本-效果不受价格浮动所带来的影响。

需要提出的是,目前多数文献均证实雷贝拉唑联合阿莫西林、克拉霉素在治疗消化性溃疡方面的优势,其治疗时的成本-效果优于其他质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素的治疗方案<sup>[12]</sup>,但是目前对于质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素以及中药制剂健胃愈疡胶囊治疗Hp感染所致的消化性溃疡的成本-效果分析的文献报道较少,尤其是不同质子泵抑制剂联合中药制剂的成本-效果以及长期疗效尚属首次。通过本研究显示,雷贝拉唑联合健胃愈疡胶囊治疗Hp感染所致的消化性溃疡的长期疗效优于A组(奥美拉唑组)和C组(泮托拉唑组)。需要提出的是埃索美拉唑的治疗效果以及长期疗效与雷贝拉唑相似,但是该组治疗成本高,在临床治疗时不能成为最佳治疗方案。

综上所述,雷贝拉唑联合健胃愈疡胶囊在治疗Hp阳性消化性溃疡的成本-效果优于其他各组,长期疗效观察发现,其Hp再次感染率以及溃疡复发率也优于奥美拉唑、泮托拉唑以及兰索拉唑,临床上值得推广。

#### 参考文献:

- [1] KENTARO SUGANO, YOSHIKAZU KINOSHITA, HIROTO MIWA, et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13(1): 2009-2010.
- [2] 曹建雄, 伍群业. 胃疡要方配合奥克三联治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡临床观察[J]. 中国中医急症, 2005, 14(3): 219-220.
- [3] MITSUSHIGE SUGIMOTO, TAKAHISA FURUTA. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6400-6411.
- [4] MAKOTO ARAI, TOMOAKI MATSUMURA, KENICHIRO OKIMOTO, et al. Two-week treatment with proton pump inhibitor is sufficient for healing post endoscopic submucosal dissection ulcers[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16318-16322.
- [5] 陈巧莲, 钟根明. 3种质子泵抑制剂治疗消化性溃疡的成本-效果分析[J]. 中国药业, 2012, 21(1): 49-50.
- [6] VINAYAK N, GUY D E. Evidence-based assessment of proton-pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication: A systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14527-14536.

- [7] CARLOS S, CARLA J G, ANGEL L. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9439-9450.
- [8] 奚肇宏, 夏军权, 陆敏. 胃疡平颗粒治疗消化性溃疡的实验研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2007, 15(5): 307-309.
- [9] 方卫利, 黄富宏, 严明权, 等. 5 种质子泵抑制剂治疗消化道溃疡的成本 - 效果分析 [J]. *中国药业*, 2012, 21(17): 39-40.
- [10] COLIN W H, WILLIAM D C, NIMISH B V. Clinical rationale for confirmation testing after treatment of *Helicobacter pylori* infection: implications of rising antibiotic resistance[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2014, 10(7 Suppl 3): 1-19.
- [11] CHEN M C, LEI W Y, LIN J S, et al. Levofloxacin amoxicillin/clavulanate rabeprazole versus a standard seven-day triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 5(3): 139-147.
- [12] SUN W H, OU X L, CAO D Z, et al. Efficacy of omeprazole and amoxicillin with either clarithromycin or metronidazole on eradication of *Helicobacter pylori* in Chinese peptic ulcer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(16): 2477-2481.

(张蕾 编辑)