

苦参凝胶治疗外阴阴道假丝酵母菌病(湿热下注证)的药物经济学评价[△]

苏鑫鑫*, 崔鑫, 黎元元, 谢雁鸣[#](中国中医科学院中临床基础医学研究所, 北京 100700)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)04-0465-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.018



摘要 目的:评价苦参凝胶治疗外阴阴道假丝酵母菌病(VVC, 湿热下注证)的经济性。方法:从卫生体系角度出发,基于1项已发表的苦参凝胶治疗VVC的随机对照试验研究,以该研究中的假丝酵母菌转阴率作为效果参数,从米内网数据库获得成本参数,应用TreeAge Pro软件对苦参凝胶治疗VVC(湿热下注证)进行成本-效果分析。结果:决策树模型模拟结果显示,患者用药治疗14 d后,苦参凝胶联合克霉唑阴道片的成本为123.28元,外阴阴道假丝酵母菌转阴率为0.93;单纯使用克霉唑阴道片的成本为86.56元,假丝酵母菌转阴率为0.71。与单纯使用克霉唑阴道片相比,苦参凝胶联合克霉唑阴道片的成本较高,疗效也更好,增量成本-效果比为166.91元,约为2020年我国人均可支配收入(32 189元)的0.52%,敏感性分析显示结果较为稳健。结论:基于2020年我国人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,苦参凝胶联合克霉唑阴道片治疗VVC比单纯使用克霉唑阴道片更具有经济性。本研究的开展有益于临床医师合理用药或选用经济性更优的方案,同时对于卫生医疗资源配置方面可以提供优化的参考依据。

关键词 苦参凝胶; 外阴阴道假丝酵母菌病; 药物经济学; TreeAge Pro

Pharmacoeconomic Evaluation of *Sophora Flavescens* Gel in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis (Dampness-Heat Syndrome)[△]

SU Xinxin, CUI Xin, LI Yuanyuan, XIE Yanming (Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economics of *Sophora flavescens* gel in the treatment of vulvovaginal Candidiasis (VVC, dampness-heat syndrome). **METHODS:** From the perspective of health system, based on a published randomized controlled trial study on the treatment of VVC by *Sophora flavescens* gel, the negative conversion rate of candida in this study was used as the effect parameter, the cost parameters were obtained from the database of Menet.com, and the cost-effectiveness analysis was conducted by using TreeAge Pro software for *Sophora flavescens* gel in the treatment of VVC. **RESULTS:** Simulation results of decision tree model showed that after 14 d of treatment, the cost of *Sophora flavescens* gel combined with Clotrimazole vaginal tablet was 123.28 yuan, and the conversion rate of candida in vulva vagina was 0.93. The cost of using Clotrimazole vaginal tablet alone was 86.56 yuan, and the negative conversion rate of candida was 0.71. Compared with Clotrimazole vaginal tablet alone, *Sophora flavescens* gel combined with Clotrimazole vaginal tablet had higher cost and better efficacy, with an incremental cost-effectiveness ratio of 166.91 yuan, about 0.52% of per capita disposable income in China in 2020 (32 189 yuan), and sensitivity analysis showed that the results were relatively robust. **CONCLUSIONS:** Based on the assumption that per capita disposable income is the patient's willing to pay threshold in China in 2020, the treatment regimen of *Sophora flavescens* gel combined with Clotrimazole vaginal tablet for VVC is more economical than Clotrimazole vaginal tablet alone. The development of this study is beneficial for clinicians to rationally use drugs or select more economical regimens, and can provide optimized reference for the allocation of health care resources.

KEYWORDS *Sophora flavescens* gel; Vulvovaginal candidiasis; Pharmacoeconomics; TreeAge Pro

[△] 基金项目:国家中医药管理局2021年岐黄学者支持项目(No. 国中医药人教函[2022]6号);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(No. Z0737)

* 硕士研究生。研究方向:中医临床评价方法研究。E-mail:1743328393@163.com

[#] 通信作者:首席研究员。研究方向:中药上市后评价。E-mail:ktzu2018@163.com

外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)的发病范围涉及全国各地,约10%的非妊娠期妇女、30%的妊娠期妇女的阴道中有假丝酵母菌而无症状;据统计,约78%的女性一生中至少患过1次VVC,文献报告VVC的发病率呈升高趋势;在这些妇女中,约有35%每年发作4次及以上,即复发性外阴阴道假丝酵母菌病(RVVC),VVC患者发展为RVVC的发生率高,多数患者复发机制不明确^[1-4]。临床治疗VVC主要使用抗真菌药,经典抗真菌药频繁使用,可在短期内快速改善症状,但长期服用引起的不良反应不容小觑,使得疾病的治疗及控制难度加大^[5]。长期服用抗真菌药可能导致肝肾功能损害等不良反应,在治疗过程中需注意监测药品不良反应。因为临床疗效和耐药性的问题,中医药治疗疾病受到人们广泛重视,成为临床上不可或缺的部分。VVC危害女性身心健康,增加其健康负担,并且不利于生殖健康和社会的良性发展。阴道环境对女性的健康和生育至关重要^[6]。VVC若得不到及时的治疗,可并发盆腔炎,增加人乳头状瘤病毒感染和宫颈癌风险,妊娠期患者会有胎膜早破、流产、羊水感染及产后子宫内膜感染风险,是导致获得性免疫缺陷综合征、宫颈炎和流产等疾病的危险因素,VVC可反复发作、难以根治,是治疗的难点,也是临床亟需解决的问题^[7-8]。因此,VVC的治疗十分重要。

苦参凝胶有多种药理作用,包括抗病原微生物、修复阴道黏膜和促进阴道乳杆菌增殖等^[9]。苦参凝胶的上述药理作用与《阴道微生态评价的临床应用专家共识》^[10]中恢复阴道微生态平衡的治疗理念相一致。苦参凝胶与抗真菌药联合应用,可显著降低VVC的复发率,使阴道瘙痒、疼痛等症状改善时间显著缩短,效果较佳。与口服给药相比,苦参凝胶阴道给药能提高阴道局部药物浓度,减少药物之间的相互作用,且不影响胃肠道,无明显不良反应。苦参凝胶含水量高,可进一步为阴道提供水分微环境和润滑效果,有助于缓解与阴道干燥相关的症状,从而更好地发挥疗效。与复方制剂比较,苦参凝胶为单一中药成分,其制剂简单,质量稳定可控,有效成分明确,疗效确切,无药物间的相互作用,可减少不良反应的发生。目前,临床研究结果表明苦参凝胶对VVC有良好的疗效。因此,本研究基于临床研究的有效性结果,对苦参凝胶治疗VVC进行药物经济学评价,期望能够为减轻患者和社会负担提供依据,使患者健康受益最大化,同时为相关医疗决策提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

为全面获取所有关于“苦参凝胶治疗VVC”的文献,用关键词法进行主题检索。中文检索词为“苦参凝胶”(#1)、“霉菌性阴道炎”(#2)、“念珠菌性阴道炎”(#3)、“外阴阴道假丝酵母菌病”(#4)、“外阴阴道念珠菌病”(#5)、“真菌性阴道炎”(#6),检索式为“#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)”。英文检索词包括“kushen gelatum”(#1)、“vulvovaginal candidiasis”(#2)、“candidal vaginitis”(#3)、“colpitis mycotica”(#4),检索式为“#1 and (#2 OR #3 OR #4)”。并结合数据库的各自特征进行主题词联合自由词的综合检索。检索的中文数据库包括中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统,英文数据库包括Embase、PubMed、the

Cochrane Library,并检索临床试验注册中心网站(中国临床试验注册中心、ClinicalTrials. Gov)。检索时间设定为从苦参凝胶上市时间(2005年)开始至2022年1月。最终结合VVC相关指南推荐用药情况,检索到已发表的随机对照试验(RCT)1篇^[11]。运用Cochrane Reviewers Handbook 5.1“偏倚风险评估”工具,对纳入文献的质量进行评价。

1.2 方法

1.2.1 研究方法:采用成本-效果分析法,构建治疗VVC患者的决策树模型,从米内网和已发表的RCT文献收集成本和产出数据,计算两组方案治疗VVC的增量成本-效果比(ICER),并将其与支付意愿(WTP)进行比较。本研究基础分析的患者意愿支付阈值,参考的是全年人均可支配收入,参照国家统计局的2020年的标准,32189元为本研究参考标准^[12]。随后进行单因素敏感分析和概率敏感性分析评价ICER的稳定性,假设在WTP水平下,得出成本-效果可接受曲线。综上,评价苦参凝胶治疗VVC的经济性。

1.2.2 研究对象:我国的VVC(湿热下注证)患者。

1.2.3 研究角度:从卫生体系视角出发,考虑VVC患者逐年增加且反复发作的特点,治疗费用不低,在一定方面造成了医疗和经济的负担,因此,本研究旨在比较更具有经济性的治疗方案,进一步改善患者健康,使患者能够使用最经济的医药有效治疗疾病。

1.2.4 干预措施:观察组干预措施为苦参凝胶+克霉唑阴道片治疗,对照组为克霉唑阴道片治疗。克霉唑为《外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿》^[5]中的推荐用药。对照组患者使用克霉唑阴道片(批准文号:国药准字HJ20181184;规格:0.5g/片),放置于阴道后穹隆,第1、4晚各用1片;观察组患者首先使用克霉唑阴道片(批准文号、规格同对照组),每晚1片,第6日开始使用苦参凝胶(批准文号:国药准字Z20050058),1日1支,连续使用8d,疗程为14d。

1.2.5 模型结构:本研究采用决策树模型对苦参凝胶+克霉唑阴道片对比克霉唑阴道片治疗VVC进行成本-效果分析。根据已发表的RCT^[11],分析所得出的相关指标(假丝酵母菌转阴率)来评价RCT中更具有经济性的用药方案。因两组患者用药的疗程均为14d,均为短期用药,故模型主要基于两组用药方案短期疗程评价经济性。

1.2.6 成本参数:参考药品说明书、临床试验报告和临床研究文献等资料可知,两组患者用药后无严重不良反应,苦参凝胶的不良反应均为一般的不良反应,暂无严重的不良反应报告,且经停药处理后均好转或者痊愈。因此,不良反应发生后的费用不计入成本。(1)苦参凝胶药品成本。以米内网(<https://www.menet.com.cn/>)为参考,查询苦参凝胶的药品价格,收集中标价、中标价均值、最高中标价、最低中标价,全部以网站中2021年的数据为准,给药剂量按照假丝酵母菌转阴率来源的RCT研究中的给药剂量计算。苦参凝胶药品成本信息见表1。(2)不同干预措施的直接医疗成本。克霉唑为相关指南推荐用药,故以克霉唑阴道片的疗程费用作为经济性部分的基础值。观察组患者的直接医疗成本主要为克霉唑阴道片和苦参凝胶的费用,对照组患者的直接医疗成本主要为克霉唑阴道片的费用。克霉唑阴道片药品成本信息见表2。

克霉唑阴道片的用法、用量和疗程来源于文献[11],睡前使用克霉唑阴道片1片(0.5 g/片),3 d后重复给药;克霉唑阴道片(0.5 g/片)的最小单位价格为43.28元(对照组患者共用2片)。两组用药方案的直接医疗成本见表3。

表1 苦参凝胶药品成本信息

项目	基础值	最小值	最大值	参数来源
苦参凝胶单价/(元/支)	10.00	2.74	12.43	米内网数据库
日费用/元	10.00	2.74	12.43	
8 d总费用/元	80.00	21.92	99.44	

表2 克霉唑阴道片药品成本信息

基础值/元	最小值/元	最大值/元	分布	参数来源
86.56	69.25	103.87	Gamma	文献[11]

表3 两组用药方案的直接医疗成本(元)

组别	基础值	最小值	最大值
观察组	123.28	65.20	142.72
对照组	86.56	69.25	103.87

1.2.7 效果参数:本研究的效果参数来源于公开发表的RCT^[11],以两组用药方案的假丝酵母菌转阴率作为效果参数,见表4。

表4 干预措施的效果参数

组别	基础值	最小值	最大值	参数来源
观察组	0.93	0.89	0.98	文献[11]
对照组	0.71	0.68	0.75	文献[11]

1.2.8 贴现率:由于本研究用药周期为14 d,且治疗成本仅包括用药成本,产生成本费用的时间跨度过短,效果差异的存在时间<1年,因此,成本费用和效果均不考虑贴现。

1.2.9 敏感性分析:本研究使用TreeAge Pro 2018.2.1软件,建立决策树模型。变量包括苦参凝胶单价、服药依从性、患者用药疗程、克霉唑阴道片的治疗成本、两组患者假丝酵母菌转阴率等。旋风图是单因素敏感性分析的结果,本研究假设的7个参数相应的数据通过文献及实际使用情况等全方面考虑获取,参数变化范围的获取主要有2种,一种为95%CI,另一种为上下浮动20%。考虑到药品价格可能会有所变化,因此价格上下浮动。具体不同的参数变化范围根据实际浮动比例计算所得。敏感性分析参数设定见表5。同时,采用蒙特卡洛模拟,重复模拟1000次,通过成本-效果可接受曲线和成本-效果散点图体现概率敏感性分析结果。

表5 敏感性分析参数设定

参数	基础值	最小值	最大值	分布
苦参凝胶单价/(元/支)	10.00	2.74	12.43	Gamma
克霉唑阴道片单价/(元/片)	43.28	34.62	51.94	Gamma
患者用药依从性/支	1	0	2	Uniform
苦参凝胶使用时间/d	8	7	10	Uniform
克霉唑阴道片使用时间/d	2	1	3	Uniform
观察组效果参数	0.93	0.89	0.98	Beta
对照组效果参数	0.71	0.68	0.75	Beta

2 结果

2.1 纳入文献的质量评价

纳入文献的质量评价见表6。该RCT中,观察组患者采用苦参凝胶联合克霉唑阴道片治疗,样本量为29例;对照组患者采用克霉唑阴道片治疗,样本量为31例;该研究结果表明,观察组方案治疗VVC的疗效高于对照组。

表6 纳入文献的质量评价

条目	评价项目	描述方法	质量结果
1	随机分配方法	随机	偏倚风险低
2	分配方案隐藏	不清楚	偏倚风险不确定
3	对研究对象、治疗方案实施者采用盲法	是	偏倚风险低
4	对研究结果测量者采用盲法	不清楚	偏倚风险不确定
5	结果数据的完整性	是	偏倚风险低
6	选择性报告研究结果	是	偏倚风险低
7	其他偏倚来源	不清楚	偏倚风险不确定

2.2 基础分析结果

将RCT中的7个参数代入决策树模型结构中进行基础分析。观察组方案的直接医疗成本为123.28元,效果参数为0.93;对照组方案的直接医疗成本为86.56元,效果参数为0.71;观察组方案的直接医疗成本高于对照组,观察组方案的效果参数的依然高于对照组,通过ICER的公式带入相应的数据计算。成本-效果分析结果见表7。可见,与对照组方案相比,观察组方案的增量成本为36.72元,增量效果为0.22,ICER为166.91元,即相比于单纯使用克霉唑阴道片,使用苦参凝胶联合克霉唑阴道片每多治愈1例VVC患者需多花费166.91元,约为参考阈值即2020年我国人均可支配收入(32189元)的0.52%;若WTP>166.91元,苦参凝胶联合克霉唑阴道片更具有经济性,否则单纯使用克霉唑阴道片更具有经济性。ICER<2020年我国人均可支配收入的2%。提示假设以VVC患者愿意支付的阈值标准计算,苦参凝胶联合克霉唑阴道片比单纯使用克霉唑阴道片更具有经济性。

表7 成本-效果分析结果

组别	成本/元	效果	增量成本/元	增量效果	ICER/元
观察组	123.28	0.93	36.72	0.22	166.91
对照组	86.56	0.71			

2.3 敏感性分析结果

2.3.1 单因素敏感性分析:由旋风图可以看出,观察组(苦参凝胶联合克霉唑阴道片)的效果参数对于研究结果会产生主要影响;苦参凝胶药品单价、苦参凝胶使用时间、克霉唑阴道片的费用、对照组(克霉唑阴道片)的效果参数对于研究结果产生的影响不大,考虑对研究结论不产生明显影响,见图1。

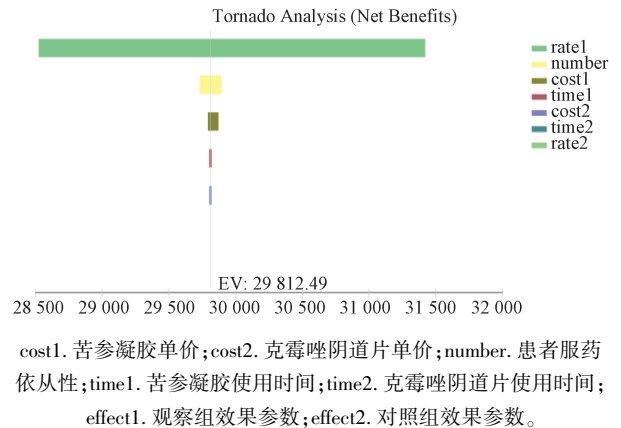


图1 单因素敏感性分析结果

2.3.2 概率敏感性分析:(1)将各参数的基础值、最小值、最大值、分布输入至TreeAge Pro 2018.2.1软件,设定0~32189元为WTP的变化范围,进行蒙特卡洛模拟,重复模拟1000次,得出

成本-效果可接受曲线。结果显示,克霉唑阴道片成为更经济的方案的前提为 WTP < 166.91 元;苦参凝胶联合克霉唑阴道片更有经济性的前提为 WTP > 166.91 元;概率敏感性分析结果与基础分析结果基本一致,表明基础分析结果较为稳健,见图 2。(2)蒙特卡洛模拟 1 000 次后,由成本-效果散点图可见,患者意愿支付阈值线下方的散点约占 98%,大部分位于阈值线下方,因此,苦参凝胶联合克霉唑阴道片具有经济性的可能更大,见图 3。

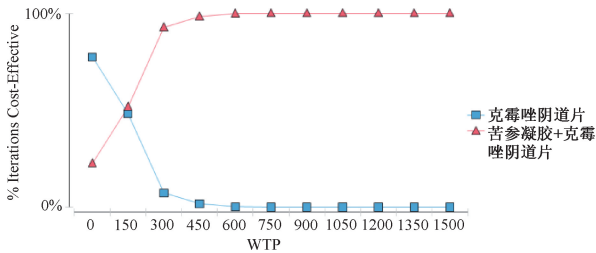


图 2 成本-效果可接受曲线

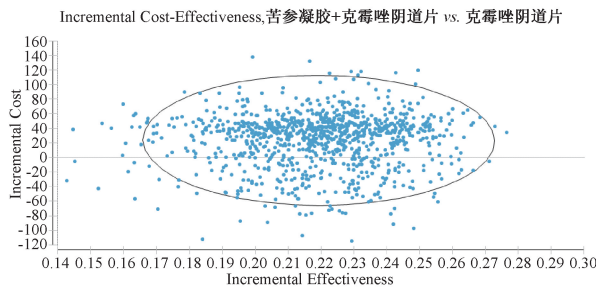


图 3 成本-效果散点图

3 讨论

阴道炎属于中医学“带下病”和“阴痒”范畴,湿邪侵袭是其核心病机。中医认为,外阴不洁、湿热下注,会导致虫邪的滋生,终会导致阴道炎形成。VVC 患者临床主要使用抗真菌药治疗,抗真菌药可在短期内很快改善患者症状,但长期使用容易造成药物依赖和真菌耐药,易引起病原菌耐药性增加,甚至多重耐药性。中医采用清热利湿的原则治疗 VVC。苦参凝胶源于古籍《金匮要略》中的“苦参汤”,功能主治为清热燥湿。苦参凝胶现已临床应用 17 年,是国内首个阴道用卡波姆凝胶剂,具有黏附性强、阴道内滞留时间长、无刺激性、无异物感等剂型优势^[13]。苦参凝胶通过阴道给药,凭借中药抑制外侵湿邪及调理机体微生态环境的作用,使患者的临床症状和不适快速消退,同时促进局部皮损愈合。研究结果表明,苦参凝胶在临床有良好的有效性和安全性^[14]。同时,苦参凝胶被中华中医药学会等编写的多个指南及教科书推荐用于阴道炎等妇科疾病的治疗,其临床使用适宜,符合临床指南治疗规范。

本研究从卫生体系角度出发,基于 1 项 RCT 文献结果构建了苦参凝胶治疗 VVC 的模型结构,对 VVC 患者使用苦参凝胶联合克霉唑阴道片治疗方案对比单纯使用克霉唑阴道片治疗方案的经济性进行了探讨。模型结构模拟结果显示,患者用药治疗 14 d 后,苦参凝胶联合克霉唑阴道片治疗方案的成本较高,所获得的效果也高于单纯使用克霉唑阴道片,ICER 为 166.91 元,约为 2020 年我国人均可支配收入的 0.52%。使

用苦参凝胶联合克霉唑阴道片治疗 VVC,每多治愈 1 例患者需多花费 166.91 元。因此,基于 2020 年我国人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,认为 VVC 患者使用苦参凝胶联合克霉唑阴道片比单纯使用克霉唑阴道片更具有经济性。

本研究使用的效果数据仅来自 1 项 RCT 的研究结果,因此可能存在一定的数据偏倚,尚需大样本数据的文献支持。此外,由于公开数据统计时间的限制,意愿支付价格的参考阈值、药品单价、疾病的平均治疗费用难以统一,也是本研究的局限性之一。

本次药物经济学研究结果显示,虽然苦参凝胶联合克霉唑阴道片与单纯使用克霉唑阴道片相比总成本略高,但具有经济性优势。本研究结果可为医疗卫生服务人员合理选择优势方案进行临床用药提供参考依据。本研究使用的效果参数来自 1 项加载试验的研究结果,为使研究结果更接近真实世界研究,建议未来可以开展大样本的头对头临床研究,并将所获得的临床数据用于药物经济学评价研究,使研究结果能更真实地反映干预措施的疗效和经济性。

(本研究无利益冲突)

参考文献

- [1] 徐倩倩, 宁玉梅. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病机制的研究进展[J]. 健康研究, 2013, 33(5): 339-341.
- [2] 范瑞强, 袁娟娜. 复发性外阴阴道念珠菌病中西医结合治疗专家共识[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(6): 325-327, 324.
- [3] 胡红珍, 魏春霞, 李丽萍, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病的相关因素[J]. 广东医学, 2016, 37(S1): 167-169.
- [4] 陈芳, 薛凤霞, 陈轶群, 等. 外阴阴道假丝酵母菌病的临床特征及相关危险因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(1): 21-24.
- [5] 中华医学会妇产科分会感染协作组, 刘朝晖, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(6): 401-402.
- [6] 周子瀚. 阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [7] 胡红珍, 王丽娟, 李丽萍, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病的菌种及药物敏感度研究[J]. 新医学, 2016, 47(9): 604-608.
- [8] 李晓芳, 周凤勤. 不同妊娠期外阴阴道感染假丝酵母菌感染分析及其对妊娠结局影响的临床研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(10): 115-118.
- [9] 王秀, 李迎春, 孙晓东, 等. 苦参凝胶治疗阴道假丝酵母病的药理学研究[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 529-532.
- [10] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(10): 721-723.
- [11] 陈炳锦, 葛亚娟, 朱芳, 等. 克霉唑联合苦参凝胶治疗重度外阴及阴道假丝酵母菌病[J]. 中国医药, 2008, 3(8): 500-501.
- [12] 国家统计局. 2020 年居民收入和消费支出情况 [EB/OL]. (2021-01-18) [2023-06-26]. https://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202101/t20210118_1812464.html.
- [13] 杜惠兰, 魏绍斌, 谈勇, 等. 苦参凝胶临床应用指导意见[J]. 中草药, 2020, 51(8): 2088-2094.
- [14] 杜惠兰, 宋亚静, 陈静. 苦参凝胶联合抗真菌药治疗外阴阴道假丝酵母菌病的 Meta 分析[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4973-4985.

(收稿日期:2023-06-26 修回日期:2023-10-20)