

新工艺对化合物 6 的合成进行了优化,采用活波苜溴与氨基发生亲核取代反应来制得,从而避开一些有毒的、昂贵的原料试剂,同时也保证了收率;目标物 1 的合成中,文献采用邻苯二胺进行缩合反应制得,但实际操作中发现很容易生成二缩合产物,严重影响收率。本研究改用邻硝基苯胺与 6 进行缩合,再经催化氢化即可高收率得到目标物 Mocetinostat。优化后的工艺具有反应条件温和,后处理简单,无需使用昂贵的原料试剂,无需柱色谱分离纯化,极大节省了人力物力,总收率高(约 45.4%)、纯度好等优点,更适合工业化生产。

参考文献

- (1) Sung V, Richard N, Brady H, et al. Histone deacetylase inhibitor MGCD0103 synergizes with gemcitabine in human pancreatic cells (J). *Cancer Sci* 2011, 102(6): 1201-1207.
- (2) 檀琼,刘全海. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展 (J). *世界临床药物* 2010, 31(10): 616-620.
- (3) 王生余,张旭辉. 新型抗肿瘤药物组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (J). *国际肿瘤学杂志* 2006, 33(6): 404-406.
- (4) De Souza, Cristabelle, Chatterji, Biswa P. HDAC Inhibitors as Novel Anti-Cancer Therapeutics (J). *Recent patents on anti-cancer drug discovery* 2015, 10(2): 4072-4075.
- (5) Chan Emily, Chiorean E, Gabriela, O'Dwyer Peter J, et al. Phase I / II study of mocetinostat in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer and other advanced solid tumors (J). *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2017.
- (6) Batlevi Connie L, Crump Michael, Andreadis Charalambos, et al. A phase 2 study of mocetinostat, a histone deacetylase inhibitor, in relapsed or refractory lymphoma (J). *British journal of haematology*, 2017, 178(3): 434-441.
- (7) Zhou N, Moradei O, Raepel S, et al. Discovery of N-(2-aminophenyl)-4-[(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)methyl]benzamide (MGCD0103), an orally active histone deacetylase inhibitor (J). *J Med Chem* 2008, 51(14): 4072-4075.
- (8) 黄道伟,马志龙,张庆伟,等. MGCD0103 的合成 (J). *中国医药工业杂志* 2012, 43(12): 968-970.
- (9) 徐明,钱鹏宇,王永珍,等. MGCD0103 的合成工艺改进 (J). *中国药物化学杂志* 2013, 23(4): 297-299.
- (10) Liu YF, Wang CL, Bai YJ, et al. A facile total synthesis of imatinib base and its analogues (J). *Org Process Res Dev*. 2008, 12(3): 490-495.
- (11) 李铭东,李东,吉民. 甲磺酸伊马替尼的合成 (J). *中国药理学杂志* 2008, 43(3): 228-229.
- (12) 刘昭文,杨凯,余磊,等. 抗肿瘤药格列卫的合成工艺研究 (J). *化学试剂* 2014, 36(6): 574-576.
- (13) Liu ZJ, Vors JP, Gesing ERF, et al. Ligand-free copper-catalyzed amination of heteroaryl halides with alkyl and arylamines (J). *Adv Synth Catal* 2010, 352(18): 3158-3162.
- (14) Danel D, Zhou Z. Inhibitors of histone deacetylase: US. 2004142953 (P). 2004 07-22. (CA 2004, 141: 140470).

• 药物经济学 •

利用 markov 模型评价氯吡格雷 CYP2C19 基因检测的经济学分析

黄红萍,于 闾(厦门大学附属第一医院药学部 福建厦门 361000)

摘要:目的 评价中国进行氯吡格雷 CYP2C19 基因检测的成本效果分析。方法 利用 markov 模型模拟 1 万名中国服用氯吡格雷患者的发展过程,从而估计不同治疗方案的累积成本和健康效果。结果 与无进行基因检测组相比,利用氯吡格雷 CYP2C19 基因检测进行指导用药方案,能减少心肌梗死、卒中、出血及死亡的发生率,每增加 1 个生命年增加花费 4097 元。结论 与无进行基因检测组方案相比,基因检测组具有成本效果,有助于优化治疗方案的选择,减少不良事件发生。

关键词: 氯吡格雷; Markov 模型; 基因检测; 经济学

中图分类号: R956 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2019)-10-01013-0066-05

The Economics Analysis Evaluating for Detection of Clopidogrel CYP2C19 Gene Using Markov Model

HUANG Hong-ping, YU Tian (Department of pharmacy, First affiliated hospital of Xiamen university, Xiamen 361000, China)

作者简介: 黄红萍,女(1986-),学历:硕士。职称:主管药师,临床药师。主要从事临床药学工作。

通讯作者: 于 闾,男(1965-),学历:学士。职称:主任药师。主要从事医院药学研究。

ABSTRACT: OBJECTIVE To estimate the cost-effectiveness analysis whether carry out detection of clopidogrel CYP2C19 gene in China. **METHODS** A markov model was developed to simulate the progress of 10 000 patients who was taking clopidogrel and calculate the lifetime cost and quality-adjusted life year (QALY). **RESULTS** Genetic test group decreased the incidence of myocardial infarction ,stroke ,hemorrhage and death ,it costed 4097 with increased 1 QALY and compared with no intervention group. **CONCLUSION** Genetic test group was reasonably cost-effective compared with no intervention group and it also helps to optimize the programs and reduce adverse events.

KEY WORDS: Clopidogrel; Markov Model; Genetic testing; economics

作为疗效良好的抗血小板药,氯吡格雷在我国抗血栓药物中销量较大,尤其是急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome ACS)及经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention PCI)患者抗血小板治疗的推荐治疗药物,是无可争议的一线药品^[1-5]。国外的数据^[6]显示:氯吡格雷已被证明可减少 ACS 患者缺血性事件风险。但有部分接受氯吡格雷治疗的患者出现氯吡格雷抵抗,并在亚洲人群中比例较高,且受多种因素影响,而基因多态性起着至关重要作用。其中以 CYP2C19* 2 ,CYP2C19* 3 功能缺失型基因较为多见。而 CYP2C19 基因检测可以筛选出氯吡格雷抵抗潜在人群,更好调整抗血小板策略,如增加药物剂量或更换新型抗血小板药物,减少不良影响^[7]。而可能导致的不良心血管事件如,死亡(Death)、心肌梗死(Myocardial infarction ,MI)、卒中(Stroke)等。

发表在《Pharmacoeconomics》的一项研究^[8]对已发表的用于预防或减少不良反应发生率药物基因检测的经济学评估进行了系统评价。强有力的证据支持表明 HLA-B* 57:01(阿巴卡韦),HLA-B* 15:02 和 HLA-A* 31:01(卡马西平),HLA-B* 58:01(别嘌醇),CYP2C19(氯吡格雷)检测具有成本效果,药物治疗前基因分型检测有经济学优势。

因此,本文对服用氯吡格雷者是否进行 CYP2C19 基因检测的经济学分析,以期了解中国人群进行 CYP2C19 基因检测的临床价值,以避免增加无效医疗。目前国内外均利用 Markov 模型^[9-11]进行的一项完整的药物经济学评价。因此,本研究利用 Markov 模型,建立 CYP2C19 基因检测的药物经济学模型,比较各方案的成本效果,为临床治疗方法提供参考。

1 建立 Markov 模型并确定各状态间的转化概率

根据已发表文献资料数据^[12-16],服用氯吡格雷出现抵抗的不良事件设立 Markov 状态及转换过程。ACS 患者 1 年后出现非致死性心梗的概率为 0.0148,ACS 患者 1 年后出现非致死性卒中的概率为 0.0200,ACS 患者 1 年后出现死亡的概率为 0.0271,非致死性心梗患者 1 年内死亡的概率为 0.0442,非致死性卒中患者 1 年内死亡的概率为 0.02796,非致死性心梗患者第 2 年死亡的概率为 0.0245,非致死性卒中患者第 2 年死亡的概率为 0.0433。而应用氯吡格雷一年发生心梗率 0.0520,卒中为 0.0200,发生死亡率为 0.0640。

据有关资料显示^[17-22]该人群基因筛查出现氯吡格雷抵

抗的概率为 37.6%,氯吡格雷抵抗组(检出 CYP2C19* 2 ,CYP2C19* 3)应用替格瑞洛第 1 年全因死亡率为 0.0379,第 1 年非致死性心梗率为 0.0358,第 1 年非致死性卒中率为 0.0094。而检出 CYP2C19* 1 等其余基因组应用氯吡格雷第 1 年全因死亡为 0.0472,第 1 年非致死性心梗为 0.0398,第 1 年非致死性卒中为 0.0074。综上,基因检测发生心梗率为 0.0383,发生卒中率为 0.00815,发生死亡率为 0.0437。

2 确定健康效用值及资源消耗

据已发表文献^[23,24]显示:无发生氯吡格雷抵抗的健康效用值为 0.8420,死亡为 0,而发生氯吡格雷抵抗出献非致死性心梗的健康效用值为 0.7790,非致死性卒中的健康效用值为 0.7030 及心梗后和卒中后的健康效用值分别为 0.8210、0.7030。依据《中国药物经济学评价指南(2011 版)》^[25]对其成本贴现,贴现率为 5%。成本、效益采用 5% 贴现率折算到 2016 年水平。而据国家统计局估计,我国 2016 年的人均 GDP 为 53800 元,当增量成本效果比(ICER) 小于一个 GDP (53800/QALY) 时,认为方案可选。

3 估计费用和效用

根据各状态间的转换概率计算出各循环周期在各状态上的分布(见表 1)。根据厦门市公立医疗机构医疗服务项目及分级诊疗价格调整表^[26]为参考,ACS 患者住院成本约为 37000 元/年,发生心梗后第一年门诊治疗费用约为 15000 元/年,第二年起每年花费约 8000 元/年,发生卒中后的住院治疗费用 30000 元/年,发生死亡的在院费用 15000 元/年。氯吡格雷(7 粒/盒,75mg/粒)一盒 108 元,一年花费 5508 元。替格瑞洛(14 粒/盒,90mg/粒)一盒 159 元,一年花费 4134 元。

假设研究对象为 1 万名服用氯吡格雷的中国人群,分析其后 10 年的结果^[9,10]。

无干预组第 1 年结束时,心梗发生率为 = 进入该周期前发生率 - 死亡发生率 + 原来无不良事件者在该周期内发生心梗的发生率) = 0.0148(1 - 0.0422) + 0.7790 × 0.0148 = 0.0253,则该队列的发生心梗的人数为 253 人。同样可计算出发生卒中、死亡等人数。如表 1 所示随着循环周期的增加,队列在各状态上的分布逐渐变化,无不良事件者的比例下降,心梗、卒中和死亡比例逐渐增高。

无干预组在第一年的生命年数为 (0.8640 + 0.0520 + 0.0200) × 10000 = 9360 年,质量调整生命年 = (0.8640 × 0.8420 + 0.0520 × 0.7790 + 0.0200 × 0.7030) × 10000 = 7821

个 QALY。该队列在 10 年内共有 102476 个生命年 85076 个 QALY,总费用约为 9.9 亿元。

用相同的方法对基因筛查方案的费用进行估计(见表 2)。

表 1 无干预组的 Markov 模型计算结果

周期	队列分布				生命年	每循环周期		生命年	累积	
	无事件	心梗	卒中	死亡		QALY	费用		QALY	费用
0	0.8640	0.0520	0.0200	0.0640	9360	7821	78480000	9360	7821	78480000
1	0.8471	0.0599	0.0285	0.0645	9355	7799	82297288	18715	15620	160777288
2	0.8329	0.0673	0.0346	0.0652	9348	7781	85346236	28063	23401	246123524
3	0.8207	0.0742	0.0391	0.0660	9340	7763	87826028	37403	31164	333949551
4	0.8102	0.0806	0.0422	0.0670	9330	7747	89881399	46733	38911	423830950
5	0.8009	0.0866	0.0445	0.0680	9320	7731	91617740	56054	46642	515448690
6	0.7926	0.0921	0.0462	0.0691	9309	7716	93112010	65363	54358	608560700
7	0.7851	0.0973	0.0474	0.0703	9297	7701	94420606	74660	62059	702981305
8	0.7782	0.1021	0.0482	0.0715	9285	7687	95585051	83945	69746	798566356
9	0.7718	0.1066	0.0488	0.0728	9272	7672	96636091	93217	77418	895202448
10	0.7658	0.1108	0.0493	0.0741	9259	7658	97596655	102476	85076	992799102

注: QALY 表示 quality adjusted life year 质量调整生命年)

表 2 基因筛查队列的 Markov 模型计算结果(10000 人)

周期	队列分布				生命年	每循环周期		生命年	累积	
	无事件	心梗	卒中	死亡		QALY	费用		QALY	费用
0	0.9098	0.0383	0.0082	0.0437	9563	8017	76673760	9563	8017	76673760
1	0.8889	0.0472	0.0200	0.0439	9561	7993	81572388	19124	16010	158246148
2	0.8718	0.0554	0.0285	0.0442	9558	7973	85413639	28682	23983	243659787
3	0.8576	0.0631	0.0346	0.0447	9553	7956	88474876	38235	31939	332134663
4	0.8454	0.0703	0.0391	0.0452	9548	7941	90957334	47783	39879	423091997
5	0.8349	0.0770	0.0422	0.0459	9541	7927	93007257	57325	47806	516099253
6	0.8257	0.0832	0.0445	0.0466	9534	7914	94731161	66859	55720	610830414
7	0.8176	0.0890	0.0462	0.0473	9527	7901	96206855	76386	63621	707037269
8	0.8102	0.0943	0.0474	0.0481	9519	7890	97491391	85905	71511	804528661
9	0.8035	0.0994	0.0482	0.0489	9511	7878	98626798	95415	79389	903155458
10	0.7973	0.1040	0.0488	0.0498	9502	7867	99644217	104917	87256	1002799675

假设在人群中进行基因筛查并治疗所有的筛查试验抵抗者(即出现 CYP2C19* 2/* 3 缺失)。基因筛查试验的敏感度和特异度均为 95% 根据厦门市公立医疗机构医疗服务项目及分级诊疗价格调整表⁽²⁶⁾为参考,CYP2C19 基因筛查的成本为每例 1200 元。研究资料⁽²⁷⁻²⁹⁾显示,CYP2C19* 2 纯合子的 ACS 患者中与双倍氯吡格雷剂量治疗相比,应用替格瑞洛或普拉格雷治疗出血事件发生率减少。而 CYP2C19* 2 杂合子需增加到 3 倍剂量(225mg)才可达到非携带者 75mg 的血小板抑制程度,而纯合子即使 1 日 300mg 剂量也不能达到效果。所以,为了方便计算,基因检测识别出携带 CYP2C19* 2/* 3 患者均给予替格瑞洛治疗。

基因筛查组投入的筛查费和治疗费,即筛查人数×筛查成本+筛查阳性人数×替格瑞洛费用+筛查阴性人数×氯吡格雷费用。该队列在 10 年内共有 104917 个生命年 87256 个 QALY,总费用约为 10.0 亿元。

4 计算卫生经济学评价指标

利用 Markov 模型分析结果,计算有关卫生经济学评价指标(见表 3)。对 1 万名中国人群进行一次基因检测筛查,与

无干预组相比,在随后的 10 年里可延长 2441 个生命年和 2180 个质量调整生命年,可以减少 821 例心梗、减少 408 例卒中发生。进行基因筛查每增加一个生命年多花费 4097 元。

表 3 基因检测组与无干预组的效果和费用

效果与费用	基因检测组	无干预组	差值
生命年(年)	104917	102476	2441
QALY(年)	87256	85076	2180
心梗(例)	108	929	-821
卒中(例)	41	449	-408
总费用(元)	1002799675	992799102	10000573
筛查费用(元)	61913760	0	
筛查策略的费用-效果分析			
每增加 1 个生命年的费用(元)			4097
每增加 1 个 QALY 的费用(元)			4586

5 敏感度分析

对基因概率进行一维敏感度分析,将两组的成本效用等相应比例增减⁽²⁰⁾结果显示,对成本-效果分析结果无影响。

6 讨论

本经济学评价是基于 Markov 模型,当使用本药物经济学评价结果时,需考虑实验数据来自文献资料而不能完全代表我国患者的实际情况的差别和偏倚。比如一线城市和二线城市等不同地区⁽³⁰⁾的转化概率等各不同,其差异性也会影响最终结果。再者,文章未考虑患者基因筛查和治疗的依从性,随年龄增大出现的死亡率增高,患者自身冠心病危险因素如糖尿病、肥胖等等因素,均会影响发生率和治疗费用。另外,为了简化运算,本次模拟,尚未考虑治疗的间接医疗成本和间接成本,使成本费用增加。中国人群还有服用国产氯吡格雷片(如商品名帅泰等),虽药品费用成本降低,但与波立维对比临床疗效等情况未知,而国产氯吡格雷暂无文献报道转移概率及效用等数据,暂时不予考虑。

本模型设定主要终点是心肌梗死或卒中,死亡组成的复合终点,忽略其他可能出现的不良事件,如呼吸困难等其他因素。对于使用氯吡格雷治疗时抵抗出现的不良事件可能不止发生一次,本文未考虑多次发生不良事件的成本-效果影响。由于各地区医保的差异,基因检测是否纳入医保,不同地区不同。计算结果也会存在差异⁽³¹⁻³³⁾。如何江江⁽³⁴⁾等替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的经济学分析结果显示:在上海等经济条件较好的地区选择替格瑞洛治疗 ACS 具有更好的成本效果。综上所述,在中国大多普通经济条件地区氯吡格雷还是大多 ACS 患者的选择。笔者查阅相关资料:国内尚无氯吡格雷 CYP2C19 基因检测与药物反应关联性分析的大样本试验。得出的结论容易发生偏倚。

7 结论

进行氯吡格雷 CYP2C19 基因检测具有较好的成本效果。有助于优化治疗方案的选择,减少不良事件发生。由于所有的生物过程受多个遗传及环境综合因素的影响,因此单一的 CYP2C19 基因型检测不能解决全部问题,CYP2C19 基因型检测必须与其他临床实验室指标有机结合,才能为临床提供更好的服务⁽³⁾。

参考文献

- (1) Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (J). *J Am Coll Cardiol* 2014 64(24): 139-228.
- (2) Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation (J). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015 68(12): 1125.
- (3) 赵莉, 张相林. CYP2C19 基因型检测在氯吡格雷治疗急性冠脉综合征中的应用价值 (J). *中国药学杂志*, 2012, 47(20): 1671-1673.
- (4) 石伟龙, 唐惠林, 翟所迪. CYP2C19 基因指导氯吡格雷用药方案有效性与安全性的系统评价 (J). *药物流行病学杂志* 2016 25(7): 414-418.
- (5) Zhang L, Desai NR, Li J. National Quality Assessment of Early Clopidogrel Therapy in Chinese Patients With Acute Myocardial Infarction (AMI) in 2006 and 2011: Insights From the China Patient-Centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE)-Retrospective AMI Study (J). *J Am Heart Assoc* 2015 4(7): 115-116.
- (6) Chin CT, Boden WE, Roe MT, et al. Effect of prior clopidogrel use on outcomes in medically managed acute coronary syndrome patients (J). *Heart* 2016 102(15): 1221-1229.
- (7) 段晓婷, 李俭强, 薛竟宜, 等. CYP2C19 基因型检测指导 P2Y12 受体阻滞剂应用的研究进展 (J). *现代生物医学进展* 2017 7(33): 6597-6600.
- (8) Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, et al. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions (J). *Pharmacoeconomics* 2016 34(8): 771-793.
- (9) Monahan M, Ensor J, Moore D, et al. Economic evaluation of strategies for restarting anticoagulation therapy after a first event of unprovoked venous thromboembolism (J). *Thromb Haemost* 2017 115(8): 1591-1600.
- (10) Kondili LA, Romano F, Rolli FR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort (J). *Hepatology* 2017 66(6): 1814-1825.
- (11) 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南(2011版) (J). *中国药物经济学* 2011 6(3): 7-48.
- (12) Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (J). *J Am Coll Cardiol* 2014 64(24): e139-e228.
- (13) 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (J). *中华心血管病杂志* 2015 43(5): 380-393.
- (14) Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) (J). *Eur Heart J* 2016 37(3): 267-315.
- (15) 梁岩, 朱俊, 谭慧琼, 等. 中国地区非 ST 抬高急性冠脉综合征患者生存时间的影响因素分析 (J). *中华医学杂志* 2005 85(13): 873-878.
- (16) 武海滨, 龚巍巍, 潘劲, 等. 首次脑卒中患者生存率和死亡影响因素的研究 (J). *中华流行病学杂志* 2014 35(7): 812-816.
- (17) Roberts JD, Wells GA, Le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective randomised, proof-of-concept trial (J). *Lancet* 2012 379: 1705-1711.
- (18) 张爱玲, 杨莉萍, 胡欣. 亚洲健康人群 CYP2C19 等位基因发生率的合并分析 (J). *中国循证医学杂志* 2013 13(12): 1431-1439.
- (19) Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel. *Circ J* 2008 72(7): 1165-1169.
- (20) 王曼, 杜珺, 张方. 急性缺血性脑卒中的成本效果分析-基于中国人群的 Markov 矩阵分析 (J). *中国药房* 2010 21(34): 3174-3177.
- (21) Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor

- with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study (J). Lancet 2010 ,375(9711):283-293.
- (22) Wallentin L ,James S ,Storey RF ,et al. Effect of CYP2C19 and AB-CB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial (J). Lancet ,2010 ,376(9749):1320-1328.
- (23) Sorich MJ ,Horowitz JD ,Sorich W ,et al. Cost-effectiveness of using CYP2C19 genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia (J). Pharmacogenomics 2013 ,14(16):2013-2021.
- (24) Liverpool Reviews and Implementation Group. Ticagrelor for acute coronary syndromes (EB/OL). (2011-02-04) [2018-01-28]. http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0011/82568/ER-GRReport-08-240-01.pdf.
- (25) 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南:2011版(J). 中国药物经济学 2011 ,6(3):6-48.
- (26) 基本药物和常规诊疗项目(EB/OL). (2017-7-17) [2018-4-28]. <https://app.xmhrss.gov.cn/query/sbkxxw.xhtml>.
- (27) Xiong R ,Liu W ,Chen L ,et al. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19* 2 homozygotes (J). Int J Clin EXP Med ,2015 ,8(8):13310-13316.
- (28) Roberts JD ,Wells GA ,Le May MR ,et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective randomised ,proof-of-concept trial (J). Lancet ,2012 ,379:1705-1711.
- (29) Mega JL ,Hochholzer W ,Frelinger AL ,et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease (J). JAMA 2011 ,306(20):2221-2228.
- (30) 曹爱霖 ,钱皎 ,王卓. CYP2C19 基因检测指导我国急性冠脉综合征患者抗血小板治疗方案的药物经济学评价(J). 中国药房 ,2017 ,28(23):3183-3187.
- (31) 王倩 ,金丕焕. Markov 模型在卫生经济评价的应用(J). 中国卫生统计 2000 ,17(2):86-88.
- (32) FA Sonnenberg ,JR Robert. Markov Models in Medical Decision Making: A practical Guide (J). Med Decis Making ,1993 ,13:322.
- (33) Kang HJ ,Clare RM ,Gao R. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial (J). Am Heart J 2015 ,169(6):899-905.
- (34) 何江江 ,张崖冰 ,高润霖 ,等. 替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的经济学分析(J). 中国药物经济学分析 2016 ,8(3):27-32.

培美曲塞与紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性分析

丁 洁(福建省莆田市第一医院,福建莆田 351100)

摘要:目的 分析培美曲塞(PEM)与紫杉醇(PTX)两种方案治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗有效率和毒性反应发生情况。方法 回顾性分析莆田市第一医院143例晚期NSCLC患者的药物治疗情况与不良反应等,并进行成本-效果分析。结果 PEM组的客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)为11.39%、53.16%,均高于PTX组(9.38%、51.56%)。两组生存期无统计差异($P>0.05$)。此外,PTX组的骨髓抑制发生率更高,PEM组出现Ⅲ~Ⅳ级肝脏毒性。成本-效果分析结果显示PEM的C/E更低。结论 PEM组总治疗成本更低,不良反应相对较少,且治疗有效率高,但需注意肝脏毒性反应。

关键词:非小细胞肺癌;培美曲塞;紫杉醇;成本-效果分析

中图分类号:R956 文献标识码:A 文章编号:1006-3765(2019)-10-10020-0070-04

我国的肺癌发生率和死亡率均为最高^[1],其中NSCLC发生率最高^[2],而晚期NSCLC患者以化疗为主,但生存率低。针对有EGFR突变的NSCLC,可选择吉非替尼等靶向药物治疗,但对IV期无驱动基因NSCLC患者,推荐单药或联合铂类的维持治疗。因此,本研究通过对比PEM与PTX两种方案的疗效及安全性,找到更经济有效、适合此类患者的治疗方案。

紫杉醇(PTX)是NSCLC传统化疗药物,而培美曲塞(PEM)的不良反应发生率比PTX更低,研究显示,PEM组患者的中位生存期(MS)延长2~3月,1年生存率也明显增高^[3]。2015年NCCN指南推荐PEM为晚期NSCLC的二线治

疗药物。

本研究回顾性分析我院143例使用PEM或PTX的晚期NSCLC患者的化学治疗情况,通过比较两者的治疗有效率、生存期和不良反应发生情况等,并进行成本-效果分析,旨在为晚期NSCLC患者化疗方案的合理选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入组患者为2015年1月~2018年8月间在莆田市第一医院接受PEM或PTX治疗的晚期NSCLC患者,共计143例。

1.2 入组条件与治疗方案 ①入组条件:确诊为晚期NSCLC患者,且化疗前血常规、肝肾功能正常。②治疗方案:接受