

文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的循证药物经济学评价^Δ

杜彪^{1*}, 杜扬², 谢星星³, 范小冬⁴, 张春燕⁴, 孔文强³(1. 重庆三峡中心医院药剂科, 重庆 404000; 2. 重庆医科大学2012级临床医学1系, 重庆 400016; 3. 西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 4. 川北医学院药学院, 四川南充 637000)

中图分类号 R956;R971^{*}.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1456-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.05

摘要 目的:系统评价文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的药物经济学效果。方法:以“文拉法辛”“艾司西酞普兰”“抑郁症”“抑郁发作”“抗抑郁”等作为关键词,计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方医学数据库,检索时间为创库日期至2015年12月,筛选符合纳排标准的文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的相关文献。统计两组方案治疗抑郁症的痊愈率和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,并采用药物经济学中成本-效果分析法对其进行分析。结果:两组方案痊愈率和HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),故采用最小成本法进行分析。文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的成本分别为772.03、935.77元。结论:文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的疗效相当,但文拉法辛方案更为经济。

关键词 文拉法辛;艾司西酞普兰;抑郁症;最小成本分析;循证药物经济学评价

Evidence-based Pharmacoeconomic Evaluation of Venlafaxine and Escitalopram in the Treatment of Depressive Disorder

DU Biao¹, DU Yang², XIE Xingxing³, FAN Xiaodong⁴, ZHANG Chunyan⁴, KONG Wenqiang³(1. Dept. of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Grade 2012, Department One of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 4. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the pharmacoeconomic effect of venlafaxine and escitalopram in the treatment of depressive disorders. **METHODS:** Using “venlafaxine” “escitalopram” “depression” “depressive episode” “antidepressant” as key words, retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database during base creation date to Dec. 2015, related literatures about venlafaxine and escitalopram in the treatment of depressive disorders were selected. The cure rate of two therapy plans for depressive disorders and HAMD score were analyzed statistically by cost-effectiveness analysis of pharmacoeconomics. **RESULTS:** There was no statistical significance in cure rate and HAMD score between 2 groups ($P>0.05$), so minimum-cost analysis was adopted. The costs of venlafaxine and escitalopram in the treatment of depressive disorders were 772.03 yuan and 935.77 yuan. **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy of venlafaxine is similar to that of escitalopram in the treatment of depressive disorders, but the former scheme is more economical.

KEYWORDS Venlafaxine; Escitalopram; Depressive disorder; Cost-minimization analysis; Evidence-based pharmacoeconomic evaluation

抑郁症是一种常见精神障碍疾病,具有高患病、高复发、高致残、高医疗成本的特点^[1]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预计,2020年抑郁症将成为继冠心病后的第二大疾病^[2]。自20世纪80年代以来,抑郁症治疗有了长足的发展,以文拉法辛为代表的第四代抗抑郁药选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)开启了抑郁症治疗的新篇章,为医师给患者制订个性化治疗方案提供了更有效、安全、品种多样的药物选择。而艾司西酞

普兰同属SSRI,是西酞普兰的S-异构体,其5-羟色胺再摄取抑制作用在SSRIs中最高^[3]。为了安全、有效、经济地使用该类抗抑郁药物,笔者应用循证医学与药物经济学相结合的方法,比较了文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的药物经济学效果,为临床合理用药和优化治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 有关文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的前瞻性随机对照临床试验(Randomized controlled trials, RCTs)或临床观察性研究,无论是否采用盲法。本研究仅限中文文献。

^Δ 基金项目:重庆市科技计划项目(cstc2015shmszx120073);重庆市万州区科技计划项目(201403055)

* 主任药师,硕士生导师。研究方向:循证药学。电话:023-58103184。E-mail:dubiao1967@aliyun.com

1.1.2 研究对象 临床确诊为抑郁症的患者,即符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》(第3版)(CC-MD-3)中关于抑郁症的诊断标准^[1],且汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)(第21版)前17项总分 ≥ 18 分者;年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 采用文拉法辛和艾司西酞普兰进行对照研究,疗程6周,观察数据完整且有平均日剂量数据。

1.1.4 结局指标 临床痊愈率和HAMD评分^[5]。HAMD减分率=[(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分] $\times 100\%$ 。痊愈:HAMD减分率 $\geq 75\%$;显效:HAMD减分率为 $50\% \sim < 70\%$;有效:HAMD减分率为 $25\% \sim < 50\%$;无效:HAMD减分率 $< 25\%$ 。

1.2 排除标准

(1)回顾性研究;(2)未明确交代治疗药物的剂量与疗程;(3)不能提供有效数据进行定量综合分析。

1.3 检索策略

以“文拉法辛”“艾司西酞普兰”“抑郁症”“抑郁发作”“抗抑郁”等作为关键词,计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学数据库,检索时间为创库日期至2015年12月。此外,手工检索部分专业杂志,并在获取的参考资料中追踪检索相关文献。

1.4 数据提取和质量评价

提取文献信息内容包括:作者、发表时间、研究类

型、干预措施、结局指标等。两名研究人员根据纳入与排除标准,独立检索筛选得到的文献,然后将结果进行相互比对,如遇分歧则由第三位研究人员解决。

纳入文献按照Jadad评分标准^[6]执行,包括随机、盲法、失访或退出。其中提及1项为1分,若交代了具体的随机方法、盲法或失访/退出原因,再加1分,总分为5分,分数 ≥ 3 为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网推荐的Rev Man 5.0软件作Meta分析。计数资料以相对危险度(Odds ratio, OR)作为治疗效应量,各效应量均以95%可信区间(Credibility interval, CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究结果的异质性进行检验,若无异质性($P > 0.05, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析;若有异质性($P \leq 0.05, I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

依照上述纳排标准和检索策略,共得到39篇文献。通过依次阅读文章题目、摘要及全文,排除非临床研究、非RCTs、干预措施不符合者及重复研究等,最终纳入文献7篇^[7-13],涉及患者491例,其中应用文拉法辛者247例、应用艾司西酞普兰者244例。各研究中文拉法辛治疗组与艾司西酞普兰治疗组的基线资料(年龄、性别等)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

2.2 文献质量评价

表1 纳入文献的基线资料

Tab 1 Baseline information of included literatures

序号	作者(发表时间)	组别	例数	年龄,岁	性别,例		用药剂量	疗程,周
					男	女		
1	雷彤等(2008) ^[7]	文拉法辛组	35	35.5 \pm 10.6	13	22	10~20 mg/d,平均(12.9 \pm 3.9)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	30	39.3 \pm 11.4	12	18	75~225 mg/d,平均(120.0 \pm 57.8)mg/d	
2	叶建飞等(2008) ^[8]	文拉法辛组	30	32.5 \pm 13.8	16	14	10~20 mg/d,平均(12.0 \pm 3.5)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	32	33.8 \pm 12.9	16	16	50~250 mg/d,平均(150.0 \pm 45)mg/d	
3	李建华等(2009) ^[9]	文拉法辛组	34	38.16 \pm 9.45	16	18	10~20 mg/d,平均(16.62 \pm 3.65)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	34	38.27 \pm 10.02	15	19	75~225 mg/d,平均(175.54 \pm 20.5)mg/d	
4	倪小云(2010) ^[10]	文拉法辛组	31	18~65	14	17	5~10 mg/d,平均(15.5 \pm 5.7)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	34	18~65	15	19	50~225 mg/d,平均(162 \pm 83)mg/d	
5	王永学等(2011) ^[11]	文拉法辛组	38	67.9 \pm 7.9	15	23	5~20 mg/d,平均(12.1 \pm 3.6)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	38	68.5 \pm 7.6	14	24	25~200 mg/d,平均(96.2 \pm 36.4)mg/d	
6	魏英等(2011) ^[12]	文拉法辛组	40	37.16 \pm 13.87	16	24	10~20 mg/d,平均(12.85 \pm 4.13)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	40	34.41 \pm 12.58	13	27	25~200 mg/d,平均(125.30 \pm 56.28)mg/d	
7	党亚梅等(2013) ^[13]	文拉法辛组	38	39.3 \pm 9.4	17	21	10~20 mg/d,平均(11.35 \pm 4.6)mg/d	6
		艾司西酞普兰组	44	42.6 \pm 10.4	19	25	75~225 mg/d,平均(150 \pm 42.3)mg/d	

7篇文献均使用了随机方法,但有5篇^[8, 10-13]未说明具体的随机方法;7篇文献均未用双盲法;4篇文献^[7, 9, 12-13]报道了失访或退出情况;符合高质量研究标准的文献有2篇^[7, 9],占28.57%,详见表2。

2.3 疗效评价

2.3.1 痊愈率比较 7项研究^[7-13]均报道了临床疗效,各研究间文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的平均痊愈率(39.27% vs. 38.11%)比较无统计学异质性($P = 1.00, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分

表2 纳入文献的质量评价结果

Tab 2 Results of quality evaluation of included literatures

序号	文献作者(发表时间)	随机质量	盲法	失访/退出	Jadad评分,分
1	雷彤等(2008) ^[7]	可	未盲	提及	3
2	叶建飞等(2008) ^[8]	可	未盲	未提及	1
3	李建华等(2009) ^[9]	可	未盲	提及	3
4	倪小云(2010) ^[10]	可	未盲	未提及	1
5	王永学等(2011) ^[11]	可	未盲	未提及	1
6	魏英等(2011) ^[12]	可	未盲	提及	2
7	党亚梅等(2013) ^[13]	可	未盲	提及	2

析结果显示,文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的疗效相当,差异无统计学意义[菱形图案与垂直线相交,95%CI(0.72~1.52), $P=0.82$],见图1。

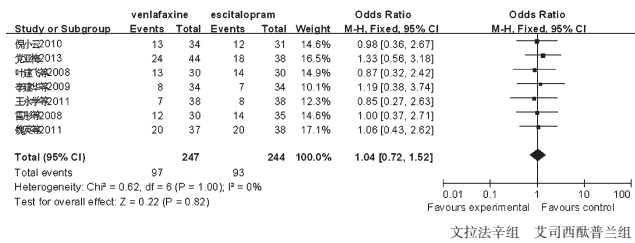


图1 两组患者痊愈率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of cure rate in 2 groups

2.3.2 HAMD评分 7项研究^[7-13]均报道了在文拉法辛与艾司西酞普兰治疗前后患者的HAMD评分变化。治疗前,各研究间HAMD评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,各研究间比较无统计学异质性($P=0.14$, $I^2=37\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的HAMD评分比较,差异无统计学意义[菱形图案与垂直线相交,95%CI(-0.81~0.55), $P>0.05$],见图2。

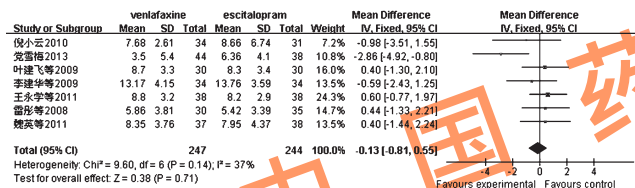


图2 两组患者HAMD评分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of HAMD score in 2 groups

2.4 药物经济学评价

2.4.1 成本的确定 成本是指人们所关注的某一方法或药物治疗所消耗资源的价值,包括直接成本、间接成本和隐性成本,用货币单位(元)表示。由于本研究中的间接成本和隐性成本具有不确定性,故只比较直接成本,包括药品费用、检查费用、治疗费用、住院费用等。又因为患者其他费用是基本相似的,故本研究只计算治疗抑郁症的药品费用^[14]。由于纳入本研究的大部分文献中所选用的药物均为惠氏制药的盐酸文拉法辛缓释胶囊和西安杨森制药的草酸艾司西酞普兰片,故统一以其药价计算成本。药价以2015年12月重庆市物价局公布的药品零售价格为基准,贴现率为3%。

盐酸文拉法辛缓释胶囊(惠氏制药有限公司,批准文号:国药准字J20120038,规格:75 mg×14粒/盒,单价:138.00元/盒);草酸艾司西酞普兰片(西安杨森制药股份有限公司,批准文号:国药准字J20100165,规格:10 mg×7片/盒,单价:117.00元/盒)。按照入选文献各研究中的中间剂量值计算,文拉法辛用药6周的药费为772.03元,艾司西酞普兰用药6周的药费为935.77元。

2.4.2 最小成本分析 最小成本分析是指在结局指标

等效时,比较两个或多个方案在成本上的差异,从而选出成本最小的方案^[15]。本研究中两组方案的痊愈率和HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),故进行最小成本分析。结果可得,文拉法辛组的成本772.03元,低于艾司西酞普兰组的成本935.77元,故文拉法辛组的治疗方案较为经济。

2.4.3 敏感度分析 敏感度分析是为了验证不同假设或估计对分析结果的影响程度,是药物经济学评价的重要组成部分,是数据可信性的评价指标。随着医疗制度的改革,药品价格必然下调,故本研究假设两种药品价格均下降10%,由此进行敏感度分析。结果可得,药价下调并不会影响最小成本分析结果,验证了上述结果的稳定性和可靠性,即文拉法辛组的治疗方案更为经济。

2.4.4 不良反应 两组方案的不良反应主要有食欲减退、恶心、呕吐、头晕、口干、便秘等。由于入选文献对不良反应的处理记录不详,故难以确定因不良反应而产生的治疗费用;但由于两组不良反应症状相似,文拉法辛组与艾司西酞普兰组的不良反应发生率分别为10.4%、9.2%^[7,8,10-12],差异无统计学意义($P>0.05$),故可认为不良反应增加的治疗费用不影响最小成本分析结果。

3 讨论

目前研究显示,抗抑郁药的有效率为60%~80%,痊愈率也仅为30%,起效时间约2~4周^[16]。近年来虽然不断有抗抑郁药物新品推出,但仍存在起效慢、痊愈率不高、剂量依赖及胃肠道不良反应明显等问题。本研究根据循证药物经济学的原理和方法^[17],检索了国内三大数据库中关于文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的RCTs文献,从中筛选出符合入选标准的文献7篇,综合评价了文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症491例的临床疗效。结果,两组方案的痊愈率和HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);最小成本分析结果显示,文拉法辛组较艾司西酞普兰组更为经济;敏感度分析结果支持最小成本分析结果。

由于本研究仅局限于国内文献,且资料搜集欠完整,故所得药物经济学评价结果有待于进一步验证,以期临床选择成本与效果兼优的抑郁症治疗方案提供参考依据。

参考文献

- [1] Barbw DH. 心理障碍临床手册[M]. 刘兴华,译. 3版. 北京:中国轻工业出版社,2004:287-354.
- [2] 刘炜,季建林. 药物经济学在精神卫生领域的研究应用[J]. 中国心理卫生杂志,2004,18(4):269-271.
- [3] Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomer's potential in psychopharmacology: a critical analysis with special emphasis on the antidepressant[J]. *Enr Neuropsychopharmacol*, 2002, 12(5): 433-444.
- [4] 郑瞻培,王善澄. 精神医学临床实践[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:91-92.

我院非瓣膜性房颤患者抗凝治疗现状调查分析^Δ

王长江*, 费爱丽, 朱航, 王小琴, 涂厉标(嘉兴市第二医院药学部, 浙江嘉兴 314000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1459-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.06

摘要 目的:了解非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状,为其规范化抗凝治疗提供参考。方法:选取我院2015年7月—2016年6月非瓣膜性心房颤动患者1 056例,按照《2012年欧洲心脏病学会(ESC)心房颤动治疗指南》,对患者进行血栓栓塞危险和出血风险评估,并评价其抗凝治疗规范化情况。结果:血栓栓塞危险评分 ≥ 1 的例数为1 028例,占总非瓣膜性心房颤动患者的97.3%。763例患者接受抗血栓治疗,而服用华法林抗凝治疗的仅有139例。服用华法林患者出院前凝血酶原时间的国际标准化比值达标率仅30.9%。结论:非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状不容乐观,应采取有效的干预措施,提高心房颤动患者抗凝治疗规范化程度。

关键词 非瓣膜性心房颤动;华法林;抗凝;调查

Investigation and Analysis of the Anticoagulant Therapy for Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in Our Hospital

WANG Changjiang, FEI Aili, ZHU Hang, WANG Xiaoqin, TU Libiao (Dept. of Pharmacy, Jiaxing Second Hospital, Zhejiang Jiaxing 314000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the current situation of anticoagulant therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation, and to provide reference for standardized anticoagulant therapy. METHODS: A total of 1 056 patients with non-valvular atrial fibrillation were collected from our hospital during Jul. 2015-Jun. 2016. According to 2012 *European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation*, the risks of thrombosis and hemorrhage were evaluated, and the standardized anticoagulant therapy was also evaluated. RESULTS: Among 1 056 patients with non-valvular atrial fibrillation, the number of patients with thrombosis risk score ≥ 1 was 1 028, accounting for 97.3%. 763 patients received antithrombosis therapy, and only 139 patients were given warfarin anticoagulant therapy. The international normalized ratio (INR) of prothrombin time in just 30.9% of patients receiving warfarin was in line with the standard before discharge. CONCLUSIONS: The anticoagulant therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation is still not optimistic, and effective measure should be adopted to improve the standardization of anticoagulant therapy in the patients with atrial fibrillation.

KEYWORDS Non-valvular atrial fibrillation; Warfarin; Anticoagulant; Investigation

- [5] 杜剑峰, 屈永才, 高学军, 等. 奎硫平与阿立哌唑治疗老年期首发精神分裂症临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(8): 1514-1517.
- [6] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303): 42-46.
- [7] 雷彤, 寻知元, 曹江, 等. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗抑郁障碍的对照研究[J]. 精神医学杂志, 2008, 21(6): 406-408.
- [8] 叶建飞, 江红霞. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗抑郁症对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(3): 155.
- [9] 李建华, 陈海支, 林敏, 等. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗难治性抑郁症的对照研究[J]. 医药导报, 2009, 28(10): 1277-1278.
- [10] 倪小云. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗抑郁症的对照观察[J]. 医学信息, 2010, 23(1): 129-130.
- [11] 王永学, 赵顺来, 马衡. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗老年抑郁症对照研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(18): 47-49.
- [12] 魏英, 赵胜军, 施薇华, 等. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗首发抑郁症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2011, 17(6): 503-505.
- [13] 党亚梅, 徐贵云, 黄雄, 等. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗首诊重性抑郁障碍的临床疗效研究[J]. 临床医学工程, 2013, 20(8): 949-950.
- [14] 胡月, 刘子琦, 张春雨, 等. 前列腺素类药物治疗青光眼的最小成本分析[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 4897-4899.
- [15] 江启蓉, 黄毅岚, 薛莉. 2种用药方案治疗心绞痛的最小成本分析[J]. 中国药房, 2009, 20(2): 93-94.
- [16] 瞿伟, 谷珊珊. 抑郁症治疗研究新进展[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(11): 1113-1117.
- [17] 杜彪. 氟西汀与国产文拉法辛治疗抑郁症的循证药物经济学评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(11): 860-862.

^Δ 基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目 (No.2013ZYY16); 嘉兴市科技计划项目 (No.2015C23017)

* 副主任药师. 研究方向: 临床药学. 电话: 0573-82057361. E-mail: zjgrs@126.com

(收稿日期: 2016-04-18 修回日期: 2016-07-25)
(编辑: 胡晓霖)