

多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的快速卫生技术评估^Δ

张田*,李婷,吴丽丽,裴艺芳,谭玲[#][北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院/北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730]

中图分类号 R969.3;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2108-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.11



摘要 目的:评价多奈哌齐治疗阿尔茨海默病(AD)的有效性、安全性和经济性,为临床合理用药提供循证依据。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和卫生技术评估(HTA)机构官方网站,收集多奈哌齐治疗AD的系统评价/Meta分析、经济学评价和HTA报告,检索时限均为建库至2021年2月。对符合纳入与排除标准的文献进行资料提取和质量评价,将研究结果汇总并进行定性描述分析。结果:共纳入26项研究,包括15项系统评价/Meta分析、11项经济学研究,未纳入HTA报告。分析结果显示,在有效性方面,与安慰剂比较,多奈哌齐可明显改善AD患者的认知功能、日常生活活动能力、精神行为和总体功能($P<0.05$);与卡巴拉汀比较,多奈哌齐可明显改善AD患者的认知功能($P<0.05$);与加兰他敏比较,多奈哌齐可明显改善AD患者的认知功能和总体功能($P<0.05$),但在改善精神行为症状方面,两者比较差异无统计学意义($P>0.05$);与美金刚比较,多奈哌齐在改善AD患者的认知功能、精神行为症状、日常生活活动能力方面的差异无统计学意义($P>0.05$),在改善总体功能方面的效果劣于美金刚($P<0.05$)。安全性方面,多奈哌齐组患者的耐受性、病死率与安慰剂组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);AD患者对多奈哌齐的耐受性高于卡巴拉汀和加兰他敏($P<0.05$);多奈哌齐的不良反发生率与安慰剂、美金刚以及其他非安慰剂对照药物比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经济学研究显示,与卡巴拉汀、安慰剂和不使用治疗AD的相关药物比较,多奈哌齐可延长患者的质量调整生命年(QALY)和节约医疗成本,更具有成本-效益优势;与仅针对基础疾病的常规治疗和美金刚比较,多奈哌齐虽然可延长患者的QALY,但是否具有经济学优势还需要结合国家或地区的卫生资源条件确定。结论:多奈哌齐治疗轻中度AD具有相对较好的有效性、安全性和经济性。

关键词 多奈哌齐;阿尔茨海默病;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease

ZHANG Tian, LI Ting, WU Lili, PEI Yifang, TAN Ling[Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy, safety and economy of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease (AD), so as to provide evidence-based evidence for clinical rational drug use. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, CBM and health technology assessment (HTA) organization websites, systematic review/Meta-analysis, economic evaluation and HTA reports about donepezil in the treatment of AD were collected during the inception to Feb. 2021. Data extraction and quality evaluation were carried out for the literature that met the inclusion and exclusion criteria, and the research results were summarized and analyzed qualitatively. RESULTS: A total of 26 studies were included, including 15 systematic reviews/Meta-analysis, and 11 economic studies; HTA reports were not included. The results showed that in terms of effectiveness, compared with placebo, donepezil could significantly improve the cognitive function, activity of daily life, mental behavior and overall function of AD patients ($P<0.05$); compared with rivastigmine, donepezil could significantly improve cognitive function of AD patients ($P<0.05$); compared with galantamine, donepezil could significantly improve cognitive function and overall function ($P<0.05$), but there was no statistical significance in terms of improving mental behavioral symptoms ($P>0.05$); there was no statistical significance between donepezil and memantine in improving cognitive function, psychobehavioral symptoms and activities of daily living in AD patients ($P>0.05$), but donepezil was weaker than memantine in overall functional ($P<0.05$). In terms of safety, there was no significant difference in the tolerance and mortality in patients using donepezil and placebo ($P>0.05$); donepezil was better tolerated than rivastigmine and galantamine ($P<0.05$); there was no

significant difference in the incidence of ADR for donepezil compared with placebo, metamine and other non-placebo controlled drugs ($P>0.05$). Economic studies showed that compared with rivastigmine, placebo and no AD-related drug treatment, donepezil could prolong quality adjusted life years

^Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2020YFC2009001)

* 药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:010-85133105。E-mail:15201008872@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:010-85133105。E-mail:tanling642003@126.com

(QALY) and saved medical costs, which was more cost-effective. Compared with conventional treatment for basic disease and memantine, although donepezil could prolong QALY, whether it had economic advantages still needed to be confirmed in combination with national or regional health resource conditions. CONCLUSIONS: Donepezil is relatively effective, safe and economical in the treatment of AD.

KEYWORDS Donepezil; Alzheimer's disease; Efficacy; Safety; Economy; Rapid health technology assessment

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)俗称老年痴呆,主要发病于老年群体,是一种中枢神经系统退行性病变,以进行性认知功能障碍和行为损害为主要临床特征^[1]。随着全球老龄化程度的加剧,AD不仅会降低老年患者的生活质量,还会给患者家庭和社会带来巨大的负担。目前,AD的发病机制尚不明确,临床上主要通过药物治疗、非药物治疗和日常护理来改善疾病症状,延缓病程发展。胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs)是现今治疗轻中度AD的一线药物。多奈哌齐是第二代ChEIs,其可通过抑制胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解,提高患者脑组织中乙酰胆碱的浓度,同时减轻 β -淀粉样蛋白(A β)的神经毒性,发挥对神经元的保护作用,达到治疗AD的效果^[2]。多奈哌齐是美国FDA批准用于AD治疗的主要药物之一,具有选择能力强、不良反应小的特点,被广泛应用于AD的临床治疗^[3]。《2018中国痴呆与认知障碍诊疗指南(二):阿尔兹海默病诊疗指南》指出,多奈哌齐治疗轻中度AD在改善认知功能、总体印象和日常生活能力方面的疗效确切(I级证据),对中度、中重度AD患者的早期精神行为异常治疗有效(I级证据),且大多数患者对其具有较好的耐受性^[2]。

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是针对某项卫生技术的有效性、安全性、经济性、社会适应性和技术特性,运用循证医学和卫生经济学的方法进行的综合评价。其目的是向临床医师和医保决策者提供科学的信息,为合理选用卫生技术提供循证依据。完成一项传统的HTA需要耗费较长的时间,不利于决策者快速作出选择,因此快速HTA应运而生。快速HTA是基于系统评价的方法,利用目前已有的最佳证据,进行证据合成及分析,具有时效性强、完成时间短等特点^[4]。目前,快速HTA已经被卫生行政部门和医疗机构在药品等卫生技术的遴选过程中广泛应用。本研究采用快速HTA的方法,对多奈哌齐治疗AD的安全性、有效性和经济性进行评估,旨在快速为决策者提供临床获益、风险及经济学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 有效性和安全性评价 ①研究类型为HTA报告、系统评价/Meta分析,语种限定为中文和英文;②研究对象为AD患者;③干预措施为多奈哌齐对比其他治疗药物、安慰剂或不使用药物;④结局指标中,有效性指标包括简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分、阿尔茨海默病-认知评定量表(ADAS-cog)评分、日常生活活动质

量表(ADL)评分、严重损害量表(SIB)评分、精神行为量表(NPI)评分、印象补充量表(CIBIC+)评分、Gottfries-Brane-Steen量表(GBS)评分,安全性指标包括不良反应发生率及耐受性。

1.1.2 经济性评价 本研究纳入评价多奈哌齐对比其他治疗药物、安慰剂或常规治疗的经济学研究,不限定国家和地区;经济性指标包括增量成本-效果、成本-效用、成本-效益。

1.1.3 排除标准 本研究的排除标准包括:动物实验和基础性实验研究、重复研究发表的文献、无法获取数据的文献。

1.2 检索策略

计算机系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和国内外的HTA机构官方网站[如ISTAHC(<http://www.istahc.org>)和INAHTA(<http://www.inahta.org>)等]。以PubMed为例,英文数据库检索式为[“donepezil”OR “E2020”OR “1-benzyl-4-(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl)methylpiperidine hydrochloride”OR “aricept”OR “eranz”OR “donepezilium oxalate trihydrate”]AND (“systematic review”OR “meta-analysis”OR “cost”);中文数据库检索词为“多奈哌齐”AND(“系统评价”OR “Meta分析”OR “荟萃分析”OR “成本”);HTA机构官方网站以“donepezil”和“多奈哌齐”为关键词进行检索。检索时限均为建库起至2021年2月。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

2名研究者独立进行文献筛查、资料提取并交叉核对;如遇分歧,与第三方讨论后解决。需要提取的内容有:纳入研究的基本信息(第一作者、发表年份)、纳入研究数、样本量、干预措施、结局指标和结论等。对纳入的研究进行质量评价:利用HTA checklist评价HTA报告(包括初步信息、实施技术评估的原因、如何实施、背景、结果和结论的意义等)^[5];利用AMSTAR量表评价系统评价/Meta分析(包括是否提供前期设计方案、数据研究是否有可重复性、检索是否全面、是否描述纳入研究特征、结果合成是否恰当等)^[6];利用CHEERS量表评价经济学研究(包括研究背景和目的、研究角度、研究对象、时间范围、模型选择、效果测量、资源和成本的估计等)^[7]。

1.4 证据合成与分析

对纳入的HTA报告、系统评价/Meta分析和经济学研究的结论汇总后,进行定性描述分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略,共检索到918篇文章;经过剔重、初筛和复筛后,最终纳入相关文献26篇,其中系统评价/Meta分析15篇^[8-22]、经济学研究11篇^[23-33],未纳入HTA报告。文献筛选流程图见图1。

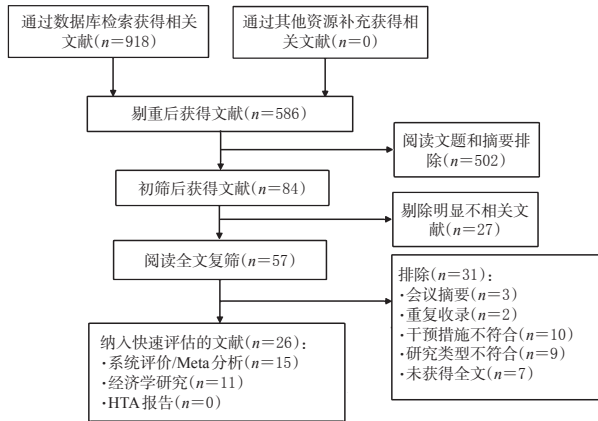


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入的系统评价/Meta分析的基本特征与质量评价结果见表1,纳入的经济学研究的基本特征与质量评价结果见表2。所有纳入文献的AMSTAR量表评分为9~12分、CHEERS量表评分为15~19分。纳入文献涉及的所有药物均为口服给药,试验组多奈哌齐的给药剂量为5~10 mg/d。

表1 纳入的系统评价/Meta分析的基本特征与质量评价结果

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation result of included systematic review/Meta-analysis

第一作者及发表年限	纳入研究数	病例数	干预措施		结局指标	AMSTAR量表评分
			试验组	对照组		
李巍2016 ^[8]	13	3 095	多奈哌齐	安慰剂	ADAS-cog评分	9
Li 2019 ^[9]	36	6 611	多奈哌齐	卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚、安慰剂	ADAS-cog评分、ADL评分、CIBIC+评分、NPI评分、不良反应发生率	11
Kobayashi 2016 ^[10]	21	9 509	多奈哌齐	安慰剂、卡巴拉汀、加兰他敏等	ADAS-cog评分、CIBIC+评分、NPI评分、不良反应发生率、耐受性	10
Whitehead 2004 ^[11]	10	2 376	多奈哌齐	安慰剂	ADAS-cog评分、CIBIC+评分	12
Hansen 2008 ^[12]	33	未报道	多奈哌齐	多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、安慰剂	ADAS-cog评分、ADL评分、CIBIC+评分、NPI评分	11
Tricco 2018 ^[13]	142	33 889	多奈哌齐	安慰剂、加兰他敏、美金刚、卡巴拉汀、不使用治疗AD的相关药物	ADAS-cog评分、CIBIC+评分、ADL评分、MMSE评分、病死率	11
杨宏伟2017 ^[14]	15	1 618	多奈哌齐	美金刚	ADAS-cog评分、ADL评分、NPI评分、MMES评分、不良反应发生率	10
Dou 2018 ^[15]	41	18 898	多奈哌齐	加兰他敏、卡巴拉汀、美金刚、安慰剂	ADAS-cog评分、SIB评分、MMSE评分、ADL评分、NPI评分、耐受性	11
Tsoi 2019 ^[16]	76	23 707	多奈哌齐	美金刚、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚+血管紧张素转化酶抑制剂、安慰剂	ADAS-cog评分、ADL评分、NPI评分、MMSE评分	12
徐冰心2011 ^[17]	4	419	多奈哌齐	美金刚	MMES评分、ADL评分、不良反应发生率	10
汪怡萍2019 ^[18]	5	519	多奈哌齐	尼麦角林、加兰他敏、美金刚、吡拉西坦	MMES评分、ADAS-cog评分、不良反应发生率	10
陈艳春2012 ^[19]	12	2 716	多奈哌齐	美金刚	MMSE评分、CIBIC+评分、NPI评分、SIB评分、ADL评分、不良反应发生率、耐受性	11
Cui 2019 ^[20]	33	8 309	多奈哌齐	石杉碱甲、卡巴拉汀、加兰他敏、维生素E、N-乙酰半胱氨酸、黄体素、褪黑素、叶酸、他汀类药物	MMSE评分	12
杨南竹2015 ^[21]	9	3 064	多奈哌齐	安慰剂	CIBIC+评分、CGIC评分、GBS评分、不良反应发生率	10
Lockhart 2011 ^[22]	6	1 393	多奈哌齐、美金刚	安慰剂	NPI评分	10

2.3 有效性和安全性评价

2.3.1 认知功能评价 通过比较不同干预组的MMSE、ADAS-cog、SIB评分来评价患者的认知功能。

(1)MMSE评分——8篇系统评价/Meta分析报告了MMSE评分变化^[13-20]。其中,3项研究结果显示,多奈哌齐组的MMSE评分改善效果显著优于安慰剂组($P<0.05$)^[13,15-16];2项研究结果显示,多奈哌齐组的MMSE评分改善效果显著劣于美金刚组($P<0.05$)^[14,19];1项研究结果显示,多奈哌齐组的MMSE评分改善效果和美金刚组比较差异无统计学意义[比值比(OR)=0.09,95%置信区间(CI)为-0.88~1.07, $P=0.85$]^[17];1项研究结果显示,多奈哌齐治疗轻中度AD患者的MMSE评分改善效果显著优于其他抗痴呆药物(石杉碱甲、卡巴拉汀、加兰他敏、维生素E等)($P<0.05$),治疗重度AD患者的MMSE评分改善效果显著优于美金刚($P<0.05$)^[20];1项研究结果显示,多奈哌齐组的MMSE评分改善效果显著优于非安慰剂对照组(尼麦角林、加兰他敏、美金刚、吡拉西坦)[加权均数差(WMD)=-2.59,95%CI为-2.73~-2.46, $P<0.000 01$]^[18]。

(2)ADAS-cog评分——10篇系统评价/Meta分析报告了ADAS-cog评分变化^[8-16,18]。其中,8项研究结果显示,多奈哌齐组的ADAS-cog评分改善效果显著优于安慰剂组($P<0.05$)^[8-13,15-16];1项研究结果显示,多奈哌齐组的ADAS-cog评分改善效果显著优于非安慰剂对照组(尼麦角林、加兰他敏、美金刚、吡拉西坦)(WMD=5.48,95%CI为5.37~5.59, $P<0.000 01$)^[18];1项研究结果显示,多奈哌齐组的ADAS-cog评分改善效果和美金刚、卡

表2 纳入的经济学研究的基本特征与质量评价结果

Tab 2 Basic characteristics and quality evaluation result of included economics researches

第一作者及发表年限	国家或地区	研究视角	患者人群	时限	评价方法	干预措施		CHEERS量表评分
						试验组	对照组	
Lopez-bastida 2009 ^[21]	西班牙	社会/医疗机构	轻度/中度AD	2年	成本-效益分析	多奈哌齐	不使用治疗AD的相关药物	18
Hartz 2012 ^[24]	德国	社会/医疗机构	AD	10年	成本-效益分析	多奈哌齐	美金刚/不使用治疗AD的相关药物	17
MacLaine 2009 ^[25]	英国	社会/医疗机构	轻度/中度AD	10年	成本-效益分析	多奈哌齐	安慰剂	16
Pernsuwan 2012 ^[26]	泰国	社会/支付方	轻度/中度AD	5年	成本-效用分析	多奈哌齐	基础疾病治疗	15
Fuh 2008 ^[27]	中国台湾	社会/支付方	轻度/中度AD	5年	成本-效益分析	多奈哌齐	基础疾病治疗	17
Getsios 2010 ^[28]	英国	医保/社会	轻度/中度AD	10年	成本-效益分析	多奈哌齐	不使用治疗AD的相关药物	18
Mesterton 2009 ^[29]	瑞典	医疗机构	轻度/中度AD	5年	成本-效益分析	多奈哌齐	安慰剂	16
Chen 2013 ^[30]	中国台湾	社会	轻度/中度AD	5年	成本-效益分析	多奈哌齐	卡巴拉汀	15
Chyr 2018 ^[31]	美国	社会	AD	10年	成本-效益分析	多奈哌齐	不使用治疗AD的相关药物	19
Da Silva 2019 ^[32]	巴西	医疗卫生系统	轻度/中度AD	10年	成本-效益分析	多奈哌齐	卡巴拉汀	18
Almasri 2015 ^[33]	美国	医保	中度/重度AD	5年	成本-效益分析	多奈哌齐	美金刚	18

巴拉汀、加兰他敏组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[16];1项研究结果显示,多奈哌齐组的ADAS-cog评分改善效果显著劣于加兰他敏组[标准化均数差(SMD)=-0.18,95%CI为-0.33~-0.01, $P<0.05$]^[15]。

(3) SIB评分——2篇系统评价/Meta分析报告了SIB评分变化^[15,19]。1项研究结果显示,多奈哌齐组的SIB评分改善效果显著优于安慰剂组(SMD=0.53,95%CI为0.33~0.75, $P<0.05$)^[15];1项研究结果显示,多奈哌齐组的SIB评分改善效果显著劣于美金刚组(MD=3.12,95%CI为0.57~5.67, $P=0.02$)^[19]。

2.3.2 日常生活活动能力评价 通过比较不同干预组的ADL评分变化来评价患者的日常生活活动能力。8篇系统评价/Meta分析报告了ADL评分变化^[9,12-17,19]。其中,4项研究结果显示,多奈哌齐组的ADL评分改善效果显著优于安慰剂组($P<0.05$)^[9,12,15-16];1项研究结果显示,多奈哌齐组的ADL评分改善效果和安慰剂组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[13];3项研究结果显示,多奈哌齐组的ADL评分改善效果和美金刚组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[14,17,19]。

2.3.3 精神行为评价 通过比较不同干预组的NPI评分变化来评价患者的精神行为。8篇系统评价/Meta分析报告了NPI评分变化^[9-10,12,14-16,19,22]。其中,5项研究结果显示,多奈哌齐组的NPI评分改善效果显著优于安慰剂组($P<0.05$)^[9,12,15-16,22];1项研究结果显示,多奈哌齐组的NPI评分改善效果和安慰剂组、加兰他敏组和卡巴拉汀组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[10];2项研究结果显示,多奈哌齐组的NPI评分改善效果显著劣于美金刚组($P<0.05$)^[14,19];1项研究结果显示^[22],多奈哌齐组的NPI评分改善效果和美金刚组比较差异无统计学意义(WMD=-1.86,95%CI为-5.71~1.99, $P=0.34$)。

2.3.4 总体功能评价 通过比较不同干预组的CIBIC+、GBS评分变化来评价患者的总体功能。6篇系统评价/Meta分析报告了CIBIC+评分变化^[9-13,19]。其中,5项研究结果显示,多奈哌齐组的CIBIC+评分改善效果

显著优于安慰剂组($P<0.05$)^[9-13];1项研究结果显示,多奈哌齐组的CIBIC+评分改善效果显著优于加兰他敏组(OR=2.0,95%CI为1.3~3.2, $P<0.05$)^[10];1项研究结果显示,多奈哌齐组的CIBIC+评分改善效果显著劣于美金刚组(MD=-0.19,95%CI为-0.31~-0.07, $P=0.002$)^[19]。1项研究通过治疗后总体功能(CIBIC+评分和GBS评分)改善的患者例数评价多奈哌齐的治疗效果,结果显示,多奈哌齐组治疗后总体功能改善的患者数显著高于安慰剂组(OR=1.86,95%CI为1.56~2.21, $P<0.01$)^[21]。

2.3.5 安全性评价 1篇系统评价/Meta分析结果显示,多奈哌齐组和安慰剂组的病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$),多奈哌齐不会增加患者严重不良反应事件、跌倒或心动过缓的发生风险^[13]。

3篇系统评价/Meta分析报告了患者对药物的耐受性^[10,15,19]。其中,1项研究结果显示,多奈哌齐组患者的耐受性和安慰剂组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[10];1项研究结果显示,多奈哌齐组患者的耐受性和安慰剂组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但多奈哌齐组患者的耐受性显著高于加兰他敏组(SMD=0.48,95%CI为0.24~0.86, $P<0.05$)和卡巴拉汀组(SMD=0.43,95%CI为0.24~0.70, $P<0.05$)^[15];1项研究结果显示,多奈哌齐组患者的耐受性与美金刚组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[19]。

7篇系统评价/Meta分析报告了患者的不良反应发生率^[9-10,14,17-19,21]。其中,2项研究结果显示,多奈哌齐组的不良反应发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[10,21];2项研究结果显示,多奈哌齐组的不良反应发生率显著高于美金刚组($P<0.05$)^[14,17];1项研究结果显示,多奈哌齐组的不良反应发生率和美金刚组比较差异无统计学意义[相对危险度(RR)=1.14,95%CI为0.94~1.38, $P=0.17$]^[19];1项研究结果显示,多奈哌齐组的不良反应发生率和非安慰剂对照组(尼麦角林、加兰他敏、美金刚、吡拉西坦)比较差异无统计学意义(RR=1.53,95%CI为0.90~2.61, $P=0.12$)^[18]。

2.4 经济性评价

4篇经济学研究评价了AD患者使用多奈哌齐和不使用治疗AD的相关药物的经济性^[23-24, 28, 31]。其结果均显示,与不使用治疗AD的相关药物比较,多奈哌齐可延长AD患者的质量调整生命年(quality adjusted life years, QALY)。其中,2项研究显示,多奈哌齐更具有成本-效益优势,其增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)分别为20 353欧元/QALY和58 194美元/QALY,低于意愿支付阈值(willingness-to-pay, WTP),表明多奈哌齐治疗轻中度AD在西班牙和美国均具有经济性^[23, 31]。另外2项成本-效益分析研究显示,与不使用治疗AD的相关药物比较,多奈哌齐可分别节约直接医疗成本7 007欧元和2 300英镑;如果考虑其他护理成本,多奈哌齐可分别节约成本9 893欧元和4 700英镑,表明多奈哌齐在德国和英国均具有经济性^[24, 28]。

2篇经济学研究评价了多奈哌齐和安慰剂治疗AD的经济性^[25, 29]。结果均显示,与安慰剂比较,使用多奈哌齐可以延长轻中度AD患者的QALY,并且分别降低直接医疗成本3 700英镑和6 595克朗,表明多奈哌齐在英国和瑞典更具有经济性。对于重度AD患者,多奈哌齐节约的直接医疗成本较少,需要根据具体的治疗方案来评估其经济性。

2篇经济学研究评价了AD患者使用多奈哌齐和仅针对基础疾病进行常规治疗的经济性^[26-27]。1项研究显示,从社会角度出发,多奈哌齐治疗轻中度AD的ICER值为284 473泰铢/QALY,从支付方角度出发的ICER值为369 148泰铢/QALY;而2011年泰国的WTP值为148 000泰铢/QALY,由于卫生保健资源有限,在泰国使用多奈哌齐治疗AD可能不具有成本-效益优势^[26]。1项研究显示,从社会角度出发,与常规治疗比较,多奈哌齐预计可获得0.505 QALYs,同时降低医疗成本7 691美元,因此在中国台湾地区使用多奈哌齐治疗轻中度AD可能是一种节约成本的治疗方案^[27]。

2篇经济学研究评价了多奈哌齐和卡巴拉汀治疗AD的经济性^[30, 32]。1项研究显示,从社会角度出发,与卡巴拉汀比较,使用多奈哌齐可获得0.64 QALYs,同时节省的费用为50 312美元,因此多奈哌齐在中国台湾地区可能是更节约成本的治疗方案^[30]。1项研究显示,对于轻中度AD患者,使用多奈哌齐可获得0.39 QALYs,同时节省费用32 685.77巴西雷亚尔,因此,多奈哌齐在巴西是治疗轻中度AD最经济有效的方法^[32]。

2篇经济学研究评价了多奈哌齐和美金刚治疗中重度AD的经济性^[24, 33]。1项研究显示,使用多奈哌齐可增加0.001 QALYs,从医疗机构角度和社会角度出发可分别节省1 960欧元和2 825欧元,因此在德国使用多奈哌齐治疗中重度AD具有较高的成本-效益优势^[24]。1项研究显示,使用美金刚治疗时,每增加1单位的QALY,其成本为4 820.9美元;成本-效果可接受性曲线显示,在

WTP为50 000美元的基准上,美金刚优于多奈哌齐的概率为73.8%,因此在美国使用美金刚治疗中重度AD具有较高的成本-效益优势^[33]。

3 讨论

《世界阿尔兹海默病2018年报告》显示,全球大约每3 s就确诊1位AD患者;截至2018年,全球至少有5 000万痴呆患者,预计2050年这个数字将达到1.5亿,其中60%~70%为AD患者^[34]。我国是全球AD患者数量最多的国家^[34]。目前,AD的治疗主要以改善症状、阻止痴呆进一步发展、维持残存的脑功能和减少并发症为主要治疗原则。ChEIs是治疗轻中度AD的一线药物,研究证实,ChEIs尽早使用效果更好。对轻度和中度AD患者进行多中心研究发现,ChEIs对轻度AD治疗效果优于中度AD(Ⅱ级证据);使用ChEIs治疗AD 1~5年内,可延缓患者认知障碍衰退的进程,减慢患者的认知功能和总体功能下降速度,效果优于安慰剂对照组(Ⅰ级证据)^[9]。1项关于北京、上海、广州3个城市57家医院AD患者、为期3年的用药数据分析结果显示,AD患者用药处方排名前10位的药物主要为一线抗AD药物,其中含多奈哌齐的处方占总处方数的30%以上^[35]。

为快速评价多奈哌齐治疗AD的临床有效性、安全性和经济性,本研究通过快速HTA的方式,对目前的证据进行汇总和分析。结果发现,与安慰剂比较,多奈哌齐可以明显改善AD患者的认知功能、日常生活活动能力、精神行为和总体功能,同时具有良好的安全性。与卡巴拉汀比较,多奈哌齐在改善AD患者认知功能方面更有优势,同时安全性更高。与加兰他敏比较,多奈哌齐可以显著改善AD患者的认知功能和总体功能;在改善AD患者精神行为症状方面,多奈哌齐和加兰他敏疗效的差异无统计学意义;有研究显示,多奈哌齐在改善AD患者认知功能方面效果劣于加兰他敏^[15],这可能与纳入的研究中增加了加兰他敏的给药剂量有关;在安全性方面,多奈哌齐的安全性高于加兰他敏。与美金刚比较,多奈哌齐在改善AD患者的认知功能和精神行为症状方面的效果与美金刚的差异无统计学意义,部分研究显示多奈哌齐优于美金刚,同时也有研究显示美金刚优于多奈哌齐,这可能与纳入研究的给药剂量变化以及AD患者的严重程度有一定关系;多奈哌齐和美金刚在改善AD患者日常生活活动能力方面的效果无显著差异;多奈哌齐在改善总体功能方面的效果劣于美金刚;安全性方面,多奈哌齐和美金刚安全性的差异无统计学意义。

已有药物经济学研究结果显示,与不使用治疗AD的相关药物或卡巴拉汀比较,多奈哌齐可以延长AD患者的QALY,节约直接医疗成本,更具有成本-效益优势。与安慰剂比较,使用多奈哌齐可以延长轻中度AD患者的QALY,并且降低直接医疗成本;但对于重度AD患者,多奈哌齐节约的直接医疗成本较小,需要根据具

体的治疗方案来评估其经济性。和仅针对基础疾病的常规治疗比较,多奈哌齐虽然可以提高AD患者的QALY,但是否具有经济学优势还需要结合不同国家或地区的卫生资源条件来确定。比如在泰国使用多奈哌齐可能不具有优势,但在中国台湾地区使用多奈哌齐可能是一种节约成本的方案。与美金刚比较,在德国使用多奈哌齐治疗中重度AD具有较高的成本-效益优势,在美国使用美金刚则具有较高的成本-效益优势。因缺少中国大陆地区的相关药物经济学研究,多奈哌齐在我国大陆使用的经济性仍有待于进一步探讨。

综上所述,多奈哌齐治疗轻中度AD具有相对较好的有效性、安全性、经济性。由于已有研究中存在某些结果不一致的现象,该结论可能会有一定的争议,因此仍需要大样本研究进一步评价。本次纳入的经济学研究多数来自于国外,国内的研究较少,因此针对多奈哌齐在我国治疗AD的药物经济学研究亟待进一步开展,以期获得更全面、可靠的评估证据。

参考文献

[1] 梁子涌,武雅静,邓远飞.阿尔茨海默病的研究进展[J].中国医药科学,2018,8(16):42-45.

[2] 中国痴呆与认知障碍工作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J].中华医学杂志,2018,98(13):971-977.

[3] 郭静静,廖红.阿尔茨海默病治疗药物的研究进展[J].中国药科大学学报,2010,41(5):395-400.

[4] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.

[5] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.

[6] 葛龙,潘蓓,潘佳雪,等.解读AMSTAR-2:基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J].中国药物评价,2017,34(5):334-338.

[7] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards(CHEERS) statement[J]. J Med Econ, 2013, 16(6): 713-719.

[8] 李巍,马爱霞.多奈哌齐治疗老年痴呆的药物经济学研究综述[J].中国药物评价,2016,33(2):124-128.

[9] LI D D, ZHANG Y H, ZHANG W, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2019, 13(15): 1-18.

[10] KOBAYASHI H, OHNISHI T, NAKAGAWA R, et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a bayesian network meta-analysis[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2016, 31(8): 892-904.

[11] WHITEHEAD A, PERDOMO C, PRATT R D, et al. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2004, 19(7): 624-633.

[12] HANSEN R A, GARTLEHNER G, WEBB A P, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Interv Aging, 2008, 3(2): 211-225.

[13] TRICCO A C, ASHOOR H M, SOOBIAN C, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network meta-analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(1): 170-178.

[14] 杨宏伟,雷平,张明义.药物治疗阿尔茨海默病的系统评价[J].解放军预防医学杂志,2017,35(5):523-526.

[15] DOU K X, TAN M S, TAN C C, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials[J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10(1): 126-135.

[16] TSOI K K F, CHAN J Y C, CHAN F C H, et al. Monotherapy is good enough for patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 76 randomized controlled trials[J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(1): 121-130.

[17] 徐冰心,徐冰珠,刘志国.美金刚与多奈哌齐随机对照治疗阿尔茨海默病的Meta分析[J].中国药房,2011,22(4): 368-370.

[18] 汪怡萍,程宇航,谭子虎.多奈哌齐与非安慰剂对照组对阿尔茨海默病的疗效性与安全性的Meta分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(76):9-11,25.

[19] 陈艳春,周晓辉,苏冉.美金刚与多奈哌齐比较治疗阿尔茨海默病疗效和安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(2):209-215.

[20] CUI C C, SUN Y, WANG X Y, et al. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: a network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(27): 1-8.

[21] 杨南竹,负相华,周玉颖.多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的系统评价[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(1): 61-66.

[22] LOCKHART I A, ORME M E, MITCHELL S A. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2011, 1(1): 212-227.

[23] LOPEZ-BASTIDA J, HART W, GARCIA-PEREZ L, et al. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers

吡哌美辛栓预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎有效性的系统评价再评价^Δ

赵成思^{1*}, 姚维杰², 彭波¹, 杨亚飞¹, 兰柱¹, 董桐桐¹, 史金平¹, 王佐正^{2#} (1. 宁夏医科大学临床医学院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院肝胆外科, 银川 750004)

中图分类号 R453.9; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2114-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.12



摘要 目的:对吡哌美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎(PEP)的有效性的系统评价进行再评价,为该药预防PEP提供可靠的循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库和维普网,收集吡哌美辛预防PEP的系统评价,检索时限均为建库起至2020年11月。应用AMSTAR2量表、PRISMA声明和GRADE方法对纳入研究的方法学质量、报告质量和证据质量进行评价,并对PEP的预防有效性进行描述性分析。结果:最终得到23篇系统评价,其中中文12篇、英文11篇。22篇系统评价显示,吡哌美辛相比于安慰剂能有效降低PEP的发生率;8篇系统评价显示,吡哌美辛相比于安慰剂显著降低了中重度PEP的发生率;5篇系统评价显示,吡哌美辛相比于安慰剂可以降低患者术后高淀粉酶血症的发生率;3篇系统评价显示,吡哌美辛对PEP发生的高风险人群也有较好的预防效果。纳入系统评价的PRISMA得分在15.0~25.0之间;纳入系统评价的AMSTAR2方法学质量评价偏低,报告完整的关键条目为4、9、11、13;对纳入系统评价进行的GRADE证据质量评价结果显示,证据质量集中在低水平。结论:吡哌美辛在预防PEP方面具有一定效果。但由于所纳入文献整体证据质量不高,该结论需高质量临床研究进一步证实。

关键词 经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎;吡哌美辛;有效性;系统评价;再评价

- Dis, 2009, 16(2):399-407.
- [24] HARTZ S, GETSIOS D, TAO S, et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation[J]. BMC Neurol, 2012, 12(2):1-12.
- [25] MACLAINE G, GETSIOS D, BLUME S, et al. Updated cost-effectiveness projections for donepezil in the treatment of patients with mild-to-moderately severe Alzheimer's disease in the UK[J]. Alzheimer's and Dementia, 2009, 5(4):409.
- [26] PERMSUWAN U, NIWATANANUN W, PIMKRAI A. Cost-utility analysis of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Thailand[J]. Value in Health, 2012, 15(7):648.
- [27] FUH J L, WANG S J. Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23(1):73-78.
- [28] GETSIOS D, BLUME S, ISHAK K J, et al. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation[J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(5):411-427.
- [29] MESTERTON J, BY Å, SANDELIN R, et al. Cost-effectiveness of donepezil in Alzheimer's disease in Sweden [J]. Value in Health, 2009, 12(7):369.
- [30] CHEN T S, LANG H C. Cost-effectiveness analysis of donepezil and rivastigmine for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan[J]. Value in Health, 2013, 16(3):104.
- [31] CHYR L, YAPICI H, PADULA W. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease: an update[J]. Value in Health, 2018, 21(4):S206.
- [32] DA SILVA L R, VIANNA C M M, MOSEGUI G B, et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil[J]. Braz J Psychiatry, 2019, 41(3):218-224.
- [33] ALMASRI D, LAI L. A markov chain analysis for comparing cost-effective pharmacotherapy in Alzheimer's disease[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2015, 21(4):S36.
- [34] NICHOLS E, SZOEKE C E I, VOLLSET S E, et al. Global regional and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(1):88-106.
- [35] 吴凡, 鲍亚玲, 赵炎军. 57家医院阿尔茨海默病患者用药情况[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1):63-67.

^Δ 基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(No. 2021BEG03042, No.2020BEG02002);宁夏回族自治区科技惠民专项项目(No.2021CMG03013)

* 硕士研究生。研究方向:胰腺炎的诊治。电话:0951-6743245。E-mail: zcsym1@163.com

通信作者:主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:胰腺炎的诊治。电话:0951-6743245。E-mail: wangzuozheng2008@sina.com

(收稿日期:2021-03-09 修回日期:2021-06-02)
(编辑:刘明伟)