

# 钙离子通道调节剂治疗糖尿病周围神经病理性疼痛的快速卫生技术评估<sup>Δ</sup>

高宁<sup>1\*</sup>, 冯冰<sup>1</sup>, 高胜男<sup>2</sup>, 张冉冉<sup>1</sup>, 张羽曦<sup>1</sup>, 刘国强<sup>1#</sup> (1. 河北医科大学第三医院临床药学部, 石家庄 050051; 2. 河北省药物与卫生技术综合评估学会, 石家庄 050051)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)08-1001-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.20



**摘要** **目的** 评价钙离子通道调节剂治疗糖尿病周围神经病理性疼痛(DPNP)的有效性、安全性与经济性,为临床药物选择和决策提供循证证据。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库和国外卫生技术评估(HTA)相关机构官方网站,收集普瑞巴林、加巴喷丁、克利加巴林和美洛加巴林治疗DPNP的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,检索时限均为建库起至2024年6月。资料提取、质量评价后,对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果** 共纳入16篇文献,其中HTA报告1篇、系统评价/Meta分析7篇、药物经济学研究8篇,未检索到克利加巴林的研究。与安慰剂比较,普瑞巴林和美洛加巴林均能降低患者的终点疼痛评分,提高疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 和/或 $\geq 50\%$ 的患者比例,且普瑞巴林可改善患者总体印象变化(PGIC);加巴喷丁在降低患者终点疼痛评分和提高疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 和/或 $\geq 50\%$ 的患者比例方面与安慰剂相似,但其可以改善患者的PGIC;与普瑞巴林比较,美洛加巴林疼痛治疗效果更好。普瑞巴林和美洛加巴林的安全性相似,相比安慰剂均会增加患者头晕、嗜睡等常见不良反应的发生风险;加巴喷丁与安慰剂、度洛西汀的安全性相似。与度洛西汀比较,普瑞巴林和加巴喷丁不具有经济性;与加巴喷丁比较,普瑞巴林具有经济性;与安慰剂和普瑞巴林比较,美洛加巴林具有经济性。**结论** 普瑞巴林和美洛加巴林治疗DPNP的疗效显著,且美洛加巴林疗效优于普瑞巴林,两者安全性相似;经济性结论在不同国家存在差异,有待开展基于我国人群的药物经济学研究。

**关键词** 钙离子通道调节剂;糖尿病周围神经病理性疼痛;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

## Calcium channel modulators in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a rapid health technology assessment

GAO Ning<sup>1</sup>, FENG Bing<sup>1</sup>, GAO Shengnan<sup>2</sup>, ZHANG Ranran<sup>1</sup>, ZHANG Yuxi<sup>1</sup>, LIU Guoqiang<sup>1</sup> (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Society for Integrated Drug and Health Technology Assessment, Shijiazhuang 050051, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy, safety and economics of calcium channel modulators in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP), and provide evidence-based evidence for clinical drug selection and decision-making. **METHODS** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang data, VIP net, CBM and official websites of foreign health technology assessment (HTA) institutions were systematically searched to collect HTA reports, systematic review/meta-analyses, and pharmacoeconomic studies of pregabalin, gabapentin, crisugabalin, and mirogabalin for the treatment of DPNP. The timeframe for all searches was from the inception to June 2024. After data extraction and quality assessment, the results of the included studies were analyzed descriptively. **RESULTS** A total of 16 articles were included, involving 1 HTA report, 7 systematic reviews/meta-analyses, and 8 pharmacoeconomic studies. No studies on crisugabalin were retrieved. Compared with placebo, both pregabalin and mirogabalin reduced end point pain scores and increased the proportion of patients with  $\geq 30\%$  and/or  $\geq 50\%$  reduction in pain scores. Pregabalin also improved patient global impression of change (PGIC). Gabapentin was similar to placebo in reducing end point pain scores and increasing the proportion of patients with  $\geq 30\%$  and/or  $\geq 50\%$  reduction in pain scores, but gabapentin improved PGIC of patients. Compared with pregabalin, mirogabalin was more effective in the treatment of pain. The safety of pregabalin and mirogabalin was similar, and compared with placebo, both pregabalin and mirogabalin increased the risk of common adverse reactions such as

<sup>Δ</sup> 基金项目 河北省自然科学基金项目(No.H2021206407)

\* 第一作者 药师,硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail: gaoning\_2410@163.com

# 通信作者 主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:药物经济学、卫生技术评估、合理用药。E-mail:36700774@hebmh.edu.cn

dizziness and somnolence. The safety of gabapentin was similar to placebo and duloxetine. Compared with duloxetine, pregabalin and gabapentin were not cost-effective. Compared with gabapentin, pregabalin was cost-effective. Mirogabalin was cost-effective, as compared with placebo and pregabalin. **CONCLUSIONS** Pregabalin and mirogabalin are effective in the treatment of DPNP, the efficacy of mirogabalin is better than pregabalin, and the safety is similar between them. The economic conclusions vary from country to country, pending a pharmacoeconomic study based on our population.

**KEYWORDS** calcium channel modulators; diabetic peripheral neuropathic pain; efficacy; safety; economics; rapid health technology assessment

糖尿病周围神经病变是糖尿病常见的一种致残性慢性并发症,约占糖尿病神经病变的75%,在糖尿病患者中发病率高达50%<sup>[1]</sup>。糖尿病周围神经病理性疼痛(diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP)是以疼痛为主要表现的一类神经病变,以肢体远端受累为主的对称性周围神经病理性疼痛为常见表现形式<sup>[2]</sup>。我国一项研究显示,合并周围神经病变的2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者中伴有DPNP的比例为57.2%<sup>[3]</sup>。DPNP严重影响患者的正常生理和精神状态,可使患者出现睡眠障碍、营养失调、运动受限、情感障碍,从而降低生活质量和工作能力<sup>[2]</sup>。

国内PDNSCOPE研究显示,高达73.11%的DPNP患者为中重度疼痛,但这些患者中仅有不足20%的患者接受了DPNP的药物治疗<sup>[4]</sup>。我国《国家基层糖尿病神经病变诊治指南(2024版)》推荐普瑞巴林和度洛西汀为治疗DPNP的首选用药,此外,加巴喷丁、克利加巴林、美洛加巴林也可作为DPNP的初始治疗药物<sup>[1]</sup>。其中,加巴喷丁和普瑞巴林分别是第一代和第二代钙离子通道调节剂;度洛西汀是5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂,与普瑞巴林推荐级别相同。研究显示,普瑞巴林是我国DPNP临床应用最广的药物,其次是加巴喷丁和度洛西汀<sup>[5]</sup>,但这3种药物在我国均未获批DPNP适应证。克利加巴林和美洛加巴林是第三代钙离子通道调节剂,分别于2024年5月20日和2024年6月28日在我国上市,获批用于治疗成人DPNP。目前,国内关于钙离子通道调节剂用于DPNP治疗的研究证据存在诸多局限性,因此上述4种钙离子通道调节剂缓解疼痛、改善患者生活质量等方面尚缺乏全面、系统的证据,而且临床长期使用可能引发的不良反应尚不明确;加之超说明书用药使得医保不能支付,患者经济负担大<sup>[5]</sup>。因此,有必要基于现有证据,综合考量该类药物的有效性、安全性和经济性,以填补临床决策依据的空缺。

快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)是一种证据合成的方法,能够快速收集与整合证据,有效、及时地进行全面评价,从而为决策者提供科学信息和循证依据<sup>[6]</sup>。本研究采用rHTA的方法,评价了普瑞巴林、加巴喷丁、克利加巴林和美洛加巴林4种

钙离子通道调节剂治疗DPNP的有效性、安全性和经济性,以期为临床药物选择和决策提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究对象

本研究纳入的患者为DPNP患者。

#### 1.1.2 干预措施

试验组患者使用普瑞巴林、加巴喷丁、克利加巴林或美洛加巴林治疗;对照组患者使用以上4种钙离子通道调节剂中的1种或安慰剂或度洛西汀治疗。

#### 1.1.3 结局指标

本研究的结局指标包括——(1)有效性指标:主要疗效指标包括终点疼痛评分(采用视觉模拟评分法、数字分级评分法、简化麦吉尔疼痛评分量表或简明疼痛量表测量的疼痛评分),疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 的患者比例;次要疗效指标为患者总体印象变化(patient global impression of change, PGIC)。(2)安全性指标:总体不良反应发生率、常见不良反应发生率(如头痛、鼻咽炎、呕吐、头晕、体重增加、外周水肿和嗜睡等)、不良事件导致的停药率。(3)经济性指标:成本、质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

#### 1.1.4 研究类型

纳入的文献为已发表的卫生技术评估(health technology assessment, HTA)报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,语种限定为中文或英文。

#### 1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)研究对象混杂,无法区分目标人群的文献;(2)作为整体干预措施合并分析,无法提取具体数据的文献;(3)综述、会议摘要、病例报告及临床研究等文献;(4)重复发表或无法获取全文的文献;(5)无结局数据或数据缺乏的文献。

## 1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库(CBM),同时检索HTA官方网站,包括国际卫生技术评估网络(<http://www.inahta.org>)、美国卫生保健与质量研究局官

网(<http://www.ahrq.gov>)、加拿大药品与卫生技术局官网(<http://www.cadth.ca>)、澳大利亚健康和福利研究院官网(<http://www.aihw.gov.au>)、英国国家卫生与临床优化研究所官网(<http://www.nice.org.uk>)等。中文检索式为(“普瑞巴林” OR “加巴喷丁” OR “美洛加巴林” OR “克利加巴林”)AND(“系统评价” OR “荟萃分析” OR “Meta分析” OR “成本” OR “经济”);英文检索式为(“pregabalin” OR “lyrica” OR “YHD1119” OR “gabapentin” OR “neurontin” OR “convallis” OR “mirogabalin” OR “tarlige” OR “DS-5565” OR “crisugabalin” OR “HSK16149”)AND(“systematic review” OR “meta analysis” OR “cost” OR “economic”)。采用主题词与自由词相结合的方式检索。检索时限均为建库起至2024年6月。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者独立筛选文献,如遇分歧,则通过讨论或由第三位研究者协助解决。提取数据包括作者、发表时间、干预措施、结局指标等。

### 1.4 文献质量评价

采用国际HTA组织协会制定的HTA检查清单对纳入的HTA报告进行质量评估,包括14个条目,每个条目根据符合程度评价为“是”“部分是”“否”,条目完全符合计1分,不符合或部分符合计0分。总分10~14分为高质量,6~9分为中等质量;<6分为低质量<sup>[7]</sup>。采用系统评价方法学质量评价工具2(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR 2)评价系统评价/Meta分析的质量,该系统共包括16个条目(条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目),每个条目根据符合程度评价为“是”“部分是”“否”。无或仅1个非关键条目不符合为高质量;超过1个非关键条目不符合为中等质量;有1个关键条目不符合并且伴或不伴非关键条目不符合为低质量;超过1个关键条目不符合,伴或不伴非关键条目不符合为极低质量<sup>[8]</sup>。采用2022版综合卫生经济评价报告标准(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS)量表评价经济学研究的质量,该量表包括标题、摘要、背景、方法、结果、讨论及其他相关信息等7个类别,共28个条目,每个条目根据符合程度评价为“符合”“部分符合”“不符合”;再根据条目的合格率将经济学研究分为优秀(符合率100%)、良好(符合率75%~99%)、适中(符合率50%~74%)、较差(符合率<50%)4个等级<sup>[9-10]</sup>。

### 1.5 数据分析

对研究结果进行描述性分析。数据以比值比(odds ratio, OR)、相对危险度(relative risk, RR)、均数差(mean

deviation, MD)、标准化均数差(standardized mean difference, SMD)、95%置信区间(confidence interval, CI)表示。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献1577篇,经阅读标题、摘要、全文后,最终纳入文献16篇<sup>[11-26]</sup>,其中HTA报告1篇<sup>[11]</sup>,系统评价/Meta分析7篇<sup>[12-18]</sup>,经济学研究8篇<sup>[19-26]</sup>,未检索到克利加巴林的研究。文献筛选流程图见图1。

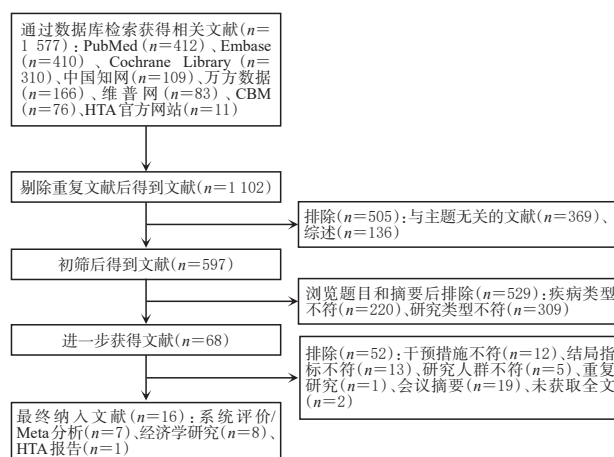


图1 文献筛选流程图

### 2.2 纳入文献的基本特征与质量评价结果

#### 2.2.1 HTA报告

纳入的1项HTA报告发表于2017年,该HTA分别纳入16、5项随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)评估普瑞巴林与加巴喷丁对比安慰剂对DPNP患者疼痛的影响,共4783例患者,结局指标包括终点疼痛评分和不良事件导致的停药率。除条目11中未考虑医学法律的影响及未提供经济学分析外,其余条目的符合程度均为“是”,报告质量为高质量。

#### 2.2.2 系统评价/Meta分析

纳入的7篇系统评价/Meta分析中,有1篇为网状Meta分析<sup>[13]</sup>。质量评价结果显示,2项研究为低质量<sup>[12,15]</sup>,5项研究为极低质量<sup>[13-14,16-18]</sup>。结果见表1。

#### 2.2.3 药物经济学研究

纳入的8篇药物经济学研究中,1项研究质量为良好<sup>[22]</sup>,6项研究为适中<sup>[19-21,23-24,26]</sup>,1项研究为较差<sup>[25]</sup>。结果见表2。

## 2.3 有效性评价结果

### 2.3.1 终点疼痛评分

4项研究报道了普瑞巴林对比安慰剂的终点疼痛评分<sup>[11,15,17-18]</sup>。纳入的HTA报告显示,普瑞巴林在降低终点疼痛评分方面比安慰剂更有效[SMD=-0.34,95%CI(-0.50,-0.18),P<0.0001]<sup>[11]</sup>。1项研究结果显示,与

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	纳入研究类型	纳入研究数/个	例数/例	试验组干预措施 vs. 对照组干预措施	结局指标	AMSTAR 2质量等级
Alyoubi 2021 <sup>[12]</sup>	RCT	3	1 732	美洛加巴林(10, 15, 20, 30 mg/d) vs. 安慰剂/普瑞巴林	①②③⑥	低
Asrar 2021 <sup>[13]</sup>	RCT	43	7 877	普瑞巴林/加巴喷丁/美洛加巴林 vs. 安慰剂/度洛西汀	②③⑦	极低
Derry 2019 <sup>[14]</sup>	RCT	20	5 943	普瑞巴林(150, 300, 600 mg/d) vs. 安慰剂	②③④⑥⑦	极低
Lian 2021 <sup>[15]</sup>	RCT	14	4 236	普瑞巴林/加巴喷丁/美洛加巴林 vs. 安慰剂	①②③⑤	低
Wiffen 2017 <sup>[16]</sup>	RCT	8	1 579	加巴喷丁 vs. 安慰剂	②③④	极低
Zhang 2015 <sup>[17]</sup>	RCT	9	2 056	普瑞巴林 vs. 安慰剂	①③④⑥⑦	极低
杨丽娟 2013 <sup>[18]</sup>	RCT	7	1 505	普瑞巴林(300, 600 mg/d) vs. 安慰剂/度洛西汀	①③④⑤⑥	极低

①: 终点疼痛评分; ②: 疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例; ③: 疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例; ④: PGIC; ⑤: 总体不良反应发生率; ⑥: 常见不良反应发生率; ⑦: 不良事件导致的停药率。

表2 纳入经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	国家	研究类型	研究角度	模型	研究时限	货币单位	患者人群	干预措施 vs. 对照措施	CHEERS 质量等级
Bellows 2012 <sup>[19]</sup>	美国	成本-效用分析	医疗保健支付者	决策树模型	6个月	美元	中重度疼痛的DPNP	普瑞巴林300 mg vs. 度洛西汀60 mg	适中
Bellows 2016 <sup>[20]</sup>	美国	成本-效用分析	医疗保健支付者	马尔可夫模型	10年	美元	新诊断的中重度疼痛DPNP	普瑞巴林300 mg vs. 度洛西汀60 mg vs. 加巴喷丁2 400 mg vs. 地昔帕明150 mg	适中
Carlos 2012 <sup>[21]</sup>	墨西哥	成本-效果分析和成本-效用分析	医疗卫生体系	决策树模型	3个月	墨西哥比索	中重度疼痛的DPNP	度洛西汀60 mg vs. 普瑞巴林300 mg vs. 加巴喷丁1 800 mg	适中
Carlos 2015 <sup>[22]</sup>	委内瑞拉	成本-效果分析和成本-效用分析	医疗保健支付者	决策树模型	3个月	玻利瓦尔	中重度疼痛的DPNP	度洛西汀60 mg vs. 普瑞巴林300 mg	良好
Gray 2021 <sup>[23]</sup>	中国	成本-效用分析	医疗保健支付者	马尔可夫模型	1年	新台幣	亚洲DPNP	美洛加巴林30 mg vs. 安慰剂 vs. 普瑞巴林300 mg	适中
O'connor 2008 <sup>[24]</sup>	美国	成本-效用分析	医疗保健支付者	决策树模型	3个月	美元	中重度疼痛的DPNP	普瑞巴林300 mg vs. 度洛西汀60 mg vs. 加巴喷丁2 400 mg vs. 地昔帕明100 mg	适中
Roy 2017 <sup>[25]</sup>	印度	成本-效果分析	未提及	未提及	6个月	印度卢比	DPNP	普瑞巴林 vs. 度洛西汀	较差
Tarride 2006 <sup>[26]</sup>	加拿大	成本-效果分析和成本-效用分析	未提及	马尔可夫模型	3个月	美元	DPNP	普瑞巴林150~600 mg vs. 加巴喷丁900~3 600 mg	适中

安慰剂比较,普瑞巴林组患者的终点疼痛评分更低[SMD=-0.30, 95%CI(-0.48, -0.11), P=0.002]<sup>[15]</sup>。1项研究结果显示,普瑞巴林组患者的终点疼痛评分显著低于安慰剂组[MD=-0.79, 95%CI(-1.11, -0.48), P<0.000 01];亚组分析结果显示,使用普瑞巴林600 mg与300 mg时的终点疼痛评分比较,差异无统计学意义[MD=-0.05, 95%CI(-0.33, 0.42), P=0.81]<sup>[17]</sup>。1项研究结果表明,使用普瑞巴林与度洛西汀患者的终点疼痛评分比较,差异无统计学意义(P>0.05)<sup>[18]</sup>。

2项研究报道了加巴喷丁对比安慰剂的终点疼痛评分<sup>[11,15]</sup>。纳入的HTA报告显示,使用加巴喷丁与安慰剂患者的终点疼痛评分比较,差异无统计学意义[SMD=-0.73, 95%CI(-1.54, 0.09), P>0.05]<sup>[11]</sup>。1项研究结果显示,与安慰剂比较,加巴喷丁可以降低患者的终点疼痛评分[SMD=-0.25, 95%CI(-0.54, 0.04), P=0.09],但二者比较差异无统计学意义(P>0.05)<sup>[15]</sup>。

2项研究结果显示,与安慰剂比较,美洛加巴林降低患者终点疼痛评分的效果更好<sup>[12,15]</sup>。1项研究结果显示,美洛加巴林组患者的终点疼痛评分低于安慰剂组[SMD=-0.17, 95%CI(-0.31, -0.04), P=0.01]<sup>[15]</sup>。1项研究结果显示,美洛加巴林组与普瑞巴林组患者治疗第1周[MD=-0.04, 95%CI(-0.23, 0.14), P=0.67]和第2周[MD=-0.17, 95%CI(-0.38, 0.03), P=0.09]时的终点疼痛评分比较,差异无统计学意义;与普瑞巴林组比较,治疗第3周时,美洛加巴林组患者的终点疼痛评分显著降低[MD=-0.39, 95%CI(-0.60, -0.18), P=

0.000 3],治疗第5周时,美洛加巴林组患者的终点疼痛评分降低效果更好[MD=-0.29, 95%CI(-0.50, -0.08), P=0.007]<sup>[12]</sup>。

### 2.3.2 疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例

3项研究结果显示,与安慰剂组比较,普瑞巴林组疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例更高<sup>[13-15]</sup>。Derry等<sup>[14]</sup>的亚组分析结果显示,使用普瑞巴林600 mg[RR=1.30, 95%CI(1.20, 1.50)]比300 mg[RR=1.10, 95%CI(1.01, 1.20)]的疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例更高。1项研究结果显示,普瑞巴林组疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例低于度洛西汀组[OR=0.61, 95%CI(0.39, 0.96)]<sup>[13]</sup>。

2项研究结果显示,加巴喷丁组与安慰剂组疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例比较,差异无统计学意义(P>0.05)<sup>[15-16]</sup>。其中1项研究结果显示,加巴喷丁组的疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例高于安慰剂组,但两组比较差异无统计学意义[RR=1.20, 95%CI(1.10, 1.50)]<sup>[16]</sup>。

3项研究报道了使用美洛加巴林对比安慰剂的疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 的患者比例<sup>[12-13,15]</sup>。其中1项研究结果显示,美洛加巴林组的上述患者比例显著高于安慰剂组[RR=1.27, 95%CI(1.16, 1.39), P<0.000 01]<sup>[12]</sup>;2项研究结果显示,美洛加巴林组与安慰剂组的上述患者比例比较,差异无统计学意义(P>0.05)<sup>[13,15]</sup>。此外,与普瑞巴林组比较,美洛加巴林组的上述患者比例更高[RR=1.25, 95%CI(1.08, 1.44), P=0.002]<sup>[12]</sup>,而美洛加巴林组与度洛西汀组的上述患者比例比较,差异无统计学意义[OR=1.04, 95%CI(0.44, 2.54), P>0.05]<sup>[13]</sup>。

### 2.3.3 疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例

5项研究结果显示,普瑞巴林组疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例显著高于安慰剂组( $P < 0.05$ )<sup>[13-15,17-18]</sup>。2项研究结果显示,普瑞巴林组与度洛西汀组的这一患者比例比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[13,18]</sup>。

3项研究结果显示,加巴喷丁组与安慰剂组的上述患者比例比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[13,15-16]</sup>。1项研究结果显示,加巴喷丁组与度洛西汀组的上述患者比例比较,差异亦无统计学意义[OR=1.34, 95%CI(0.31, 6.09),  $P > 0.05$ ]<sup>[13]</sup>。

1项研究结果显示,美洛加巴林组的上述患者比例显著高于安慰剂组[RR=1.38, 95%CI(1.20, 1.58),  $P < 0.000\ 01$ ]和普瑞巴林组[RR=1.32, 95%CI(1.05, 1.65),  $P = 0.02$ ]<sup>[12]</sup>。1项研究结果显示,美洛加巴林组与度洛西汀组的上述患者比例比较,差异无统计学意义[OR=1.30, 95%CI(0.43, 4.02),  $P > 0.05$ ]<sup>[13]</sup>。

### 2.3.4 PGIC

4项研究结果显示,普瑞巴林组/加巴喷丁组患者的PGIC均较安慰剂组显著改善( $P < 0.05$ )<sup>[14,16-18]</sup>。1项研究的亚组分析结果显示,与安慰剂比较,使用普瑞巴林600 mg[OR=3.42, 95%CI(2.20, 5.32),  $P = 0.07$ ]患者的PGIC较使用300 mg[OR=2.30, 95%CI(1.27, 4.15),  $P = 0.006$ ]患者的改善更为显著<sup>[18]</sup>。

## 2.4 安全性评价

### 2.4.1 总体不良反应发生率

2项研究结果显示,普瑞巴林组患者的总体不良反应发生率显著高于安慰剂组( $P < 0.05$ )<sup>[15,18]</sup>。但普瑞巴林组与度洛西汀组患者的总体不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[18]</sup>。

1项研究结果显示,加巴喷丁组与安慰剂组患者的总体不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.12, 95%CI(0.97, 1.29),  $P = 0.11$ ]<sup>[15]</sup>。

### 2.4.2 常见不良反应发生率

3项研究结果显示,与安慰剂组比较,普瑞巴林组患者的常见不良反应发生率更高<sup>[14,17-18]</sup>。1项研究结果显示,普瑞巴林组患者的头晕[RR=4.28, 95%CI(3.09, 5.94),  $P < 0.000\ 01$ ]、嗜睡[RR=4.81, 95%CI(3.22, 7.20),  $P < 0.000\ 01$ ]、外周水肿[RR=2.27, 95%CI(1.66, 3.10),  $P < 0.000\ 01$ ]和体重增加[RR=7.97, 95%CI(3.41, 18.62),  $P < 0.000\ 01$ ]的发生率均显著高于安慰剂组<sup>[14]</sup>。

1项研究结果显示,美洛加巴林组患者的头痛、呕吐发生率与安慰剂组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但会增加头晕、嗜睡、外周水肿和体重增加的发生风险,且随剂量增加发生风险加大( $P < 0.05$ );美洛加巴

林组与普瑞巴林组患者的头痛、头晕、呕吐、嗜睡、外周水肿和体重增加的发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[12]</sup>。

### 2.4.3 不良事件导致的停药率

纳入的HTA报告结果显示,普瑞巴林组不良事件导致的停药率为2.5%~25.6%<sup>[11]</sup>。3项研究结果显示,普瑞巴林组不良事件导致的停药率显著高于安慰剂组( $P < 0.000\ 1$ )<sup>[13-14,17]</sup>;其中1项研究的亚组分析结果显示,使用普瑞巴林600 mg者的不良事件导致的停药率显著高于使用300 mg者[RR=2.08, 95%CI(1.21, 3.56),  $P = 0.008$ ]<sup>[17]</sup>。1项研究结果显示,普瑞巴林组与度洛西汀组的不良事件导致的停药率比较,差异无统计学意义[OR=0.60, 95%CI(0.35, 1.05),  $P > 0.05$ ]<sup>[13]</sup>。

纳入的HTA报告显示,加巴喷丁组不良事件导致的停药率为8%~21%<sup>[11]</sup>。1项研究结果显示,加巴喷丁组与安慰剂组[OR=1.30, 95%CI(0.38, 4.71)]、度洛西汀组[OR=0.38, 95%CI(0.10, 1.50)]的不良事件导致的停药率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[13]</sup>。

## 2.5 经济性评价

美国的一项成本-效用分析研究从医疗保健支付者角度,采用决策树模型评估了普瑞巴林、度洛西汀、加巴喷丁和地昔帕明治疗中重度疼痛的DPNP的经济性,结果显示,地昔帕明治疗的总成本最低(312.35美元),其次是度洛西汀(419.60美元)、普瑞巴林(525.08美元)和加巴喷丁(748.39美元),度洛西汀获得的QALYs最多(0.122 2 QALYs),其次是地昔帕明(0.120 0 QALYs)、普瑞巴林(0.118 6 QALYs)和加巴喷丁(0.117 6 QALYs);地昔帕明和度洛西汀相较于普瑞巴林和加巴喷丁具有经济性,度洛西汀相较于地昔帕明的ICER为47 700美元/QALY<sup>[24]</sup>。

Bellows等<sup>[20]</sup>从美国医疗保健支付者角度利用马尔可夫模型比较了以普瑞巴林、度洛西汀、加巴喷丁和地昔帕明作为中重度疼痛的DPNP的起始一线治疗方案在10年内的成本-效用,结果显示,在5万美元/QALY的意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值下,度洛西汀具有经济性的概率最高,为56.3%,之后依次是地昔帕明(29.2%)、加巴喷丁(14.4%)、普瑞巴林(0.1%)。

Carlos等<sup>[21]</sup>从墨西哥医疗卫生体系角度,采用决策树模型比较了度洛西汀、普瑞巴林和加巴喷丁治疗中重度疼痛的DPNP的经济性,结果显示,与加巴喷丁比较,度洛西汀每增加1例疼痛缓解良好患者的成本为7 647墨西哥比索,普瑞巴林每增加1例疼痛缓解良好患者的成本为36 712墨西哥比索,度洛西汀获得单位效果所需支付成本更低。与加巴喷丁比较,度洛西汀的ICER为

102 433墨西哥比索/QALY,普瑞巴林的ICER为517 763墨西哥比索/QALY。度洛西汀的ICER低于WTP阈值(355 443墨西哥比索/QALY),具有经济性,而普瑞巴林的ICER高于WTP阈值,不具有经济性,即度洛西汀在墨西哥是一种更具经济性的治疗方案。

Bellows等<sup>[19]</sup>从美国医疗保健支付者的角度,采用决策树模型评估了普瑞巴林和度洛西汀用于中重度疼痛的DPNP的经济性,结果显示,与普瑞巴林比较,度洛西汀的总治疗成本更低(增量成本-187美元)且更有效(增量效用0.011 QALYs),为绝对优势方案。2015年委内瑞拉的一项基于医疗保健支付者角度的研究结果也显示,相较于普瑞巴林,度洛西汀治疗3个月可以使更多患者实现疼痛缓解良好(534例 vs.511例)、获得更多的QALYs(125.7 QALYs vs. 123.83 QALYs),且总成本更低<sup>[22]</sup>。但2017年印度一项基于真实世界数据的成本-效用分析结果显示,度洛西汀改善患者终点疼痛评分的效果较普瑞巴林好,但治疗3个月的总费用也较高(756印度卢比 vs. 668.7印度卢比),每提高1个生活质量评分需要多花费61.47印度卢比,该研究认为度洛西汀是否具有经济性取决于医生是否认为增加的成本可以获得更多的健康益处<sup>[23]</sup>。

Tarride等<sup>[26]</sup>研究结果显示,治疗3个月时,与加巴喷丁比较,普瑞巴林可使患者无疼痛或轻度疼痛时间增加6 d,中度疼痛时间减少5 d,重度疼痛时间减少1 d;普瑞巴林比加巴喷丁可使患者多获得0.004 7 QALYs且成本更低(818.49美元 vs. 837.53美元)。

2021年中国台湾的一项研究结果显示,与安慰剂比较,美洛加巴林的增量成本为9 697新台币,增量效用为0.02 QALYs,ICER为489 310新台币/QALY(折合15 860美元/QALY);与普瑞巴林比较,美洛加巴林的ICER为18 476新台币/QALY(折合600美元/QALY),均低于WTP阈值[1 750 000新台币/QALY(折合56 000美元/QALY)],即美洛加巴林更具经济性<sup>[23]</sup>。

### 3 讨论

本研究结果显示,在有效性方面,普瑞巴林在降低患者终点疼痛评分、提高疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的患者比例、改善PGIC的效果方面均显著优于安慰剂,与度洛西汀在患者终点疼痛评分和疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例方面的效果相似;加巴喷丁与安慰剂在降低患者终点疼痛评分、提高疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的患者比例方面的效果相似,但其可改善PGIC,且加巴喷丁与度洛西汀在提高疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例方面的效果相似;与安慰剂和普瑞巴林比较,美洛加巴林降低患者终点疼痛评分、提高疼痛评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例的效果更好,且美洛加巴林与度洛西汀

提高疼痛评分减少 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的患者比例的效果相似。

在安全性方面,与安慰剂比较,普瑞巴林会增加患者头晕、嗜睡等常见不良反应的发生风险及不良事件导致的停药率,但普瑞巴林与度洛西汀的安全性相似;加巴喷丁与安慰剂、度洛西汀的安全性相似;美洛加巴林与普瑞巴林的安全性相似。综合有效性与安全性结果,普瑞巴林和美洛加巴林治疗DPNP的疗效更优,但临床使用普瑞巴林时需警惕不良反应的发生,尤其是对于耐受性较差的患者,可能需谨慎使用;而美洛加巴林治疗DPNP的有效性和安全性均较好,可以为医生提供一种综合性能较优的药物选择。

在经济性方面,有3项研究表明,与度洛西汀比较,普瑞巴林和加巴喷丁不具有经济性;3项研究表明,与度洛西汀比,普瑞巴林不具有经济性;有1项研究表明,与加巴喷丁比较,普瑞巴林更具经济性;1项研究认为,美洛加巴林与安慰剂、普瑞巴林相比具有经济性。这提示药物经济学评价结果存在差异,尚不能全面比较3种药物的经济性,其原因可能与纳入的药物经济学研究中的对照药物、国家、患者人群、医疗政策、药品成本及评价模型不同等有关。此外,普瑞巴林和加巴喷丁应用于DPNP在我国为超适应证用药,这种使用方式会对患者医保报销造成一定影响,而美洛加巴林虽然目前已纳入2025年国家医保目录,但关于其治疗DPNP的经济性研究仍然有限。因此,亟需开展基于我国人群的药物流行病学研究,以全面评价不同钙离子通道调节剂治疗DPNP的经济性。

综上所述,普瑞巴林和美洛加巴林治疗DPNP的疗效显著,且美洛加巴林疗效优于普瑞巴林,两者安全性相似;经济性结论在不同国家存在差异,有待开展基于我国人群的药物流行病学研究。本研究存在一定的局限性:(1)本研究以描述性分析为主,仅纳入中英文文献,研究结果可能存在偏倚;(2)本研究纳入的系统评价/Meta分析质量较低,原始研究中存在的潜在偏倚风险可能对本研究结果有一定影响;(3)由于纳入研究的发表时间、地域不同,国家政策、医疗技术水平、药品价格等存在差异,经济学研究可能不能反映最新的药物经济性;(4)本研究按照纳排标准未有克利加巴林的相关研究纳入,在一定程度上限制了对4种钙离子通道调节剂治疗DPNP疗效、安全性与经济性的全面分析。

### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组,国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病神经病变诊治指南:2024版[J]. 中华糖尿病杂志, 2024,16(5):496-511.

- [ 2 ] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8):561-567.
- [ 3 ] LI C X, WANG W M, JI Q H, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: a nationwide cross-sectional study in mainland China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 198:110602.
- [ 4 ] ZHANG Y J, ZHANG S W, PAN L Y, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy study of Chinese outpatients (PDNSCOPE): a multicentre cross-sectional registry study of clinical characteristics and treatment in mainland China [J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2):1355-1373.
- [ 5 ] 高胜男, 张冉冉, 张羽曦, 等. 我国糖尿病神经病理性疼痛疾病负担及药物治疗进展[J]. *临床荟萃*, 2024, 39(9): 842-846.
- [ 6 ] 叶冬炜, 王莉, 刘叔文. 卫生技术评估在欧洲4国的应用及对我国的启示[J]. *中国药房*, 2022, 33(1):1-6.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1):14-18.
- [ 9 ] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1):3-9.
- [ 10 ] 刘旭婷, 高胜男, 齐冉, 等. 异麦芽糖酐铁治疗缺铁性贫血的快速卫生技术评估[J]. *中国药房*, 2022, 33(24): 3040-3044.
- [ 11 ] DY SM, BENNETT WL, SHARMA R, et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy[R]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017.
- [ 12 ] ALYUBI R A, ALSHAREEF A A, ALDUGHATHER S M, et al. Efficacy and safety of mirogabalin treatment in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(5):e13744.
- [ 13 ] ASRAR M M, KUMARI S, SEKHAR B C, et al. Relative efficacy and safety of pharmacotherapeutic interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(1):E1-E14.
- [ 14 ] DERRY S, BELL R F, STRAUBE S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1):CD007076.
- [ 15 ] LIAN J X, MA L T, FU J F. Different drugs for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:682244.
- [ 16 ] WIFFEN P J, DERRY S, BELL R F, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6):CD007938.
- [ 17 ] ZHANG S S, WU Z, ZHANG L C, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(2):147-159.
- [ 18 ] 杨丽娟, 林平, 梁健华, 等. 普瑞巴林治疗糖尿病性周围神经痛的治疗效果与安全性的Meta分析[J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(21):1881-1885.
- [ 19 ] BELLOWS B K, DAHAL A, JIAO T Z, et al. A cost-utility analysis of pregabalin versus duloxetine for the treatment of painful diabetic neuropathy[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2012, 26(2):153-164.
- [ 20 ] BELLOWS B K, NELSON R E, ODERDA G M, et al. Long-term cost-effectiveness of initiating treatment for painful diabetic neuropathy with pregabalin, duloxetine, gabapentin, or desipramine[J]. *Pain*, 2016, 157(1):203-213.
- [ 21 ] CARLOS F, RAMÍREZ-GÁMEZ J, DUEÑAS H, et al. Economic evaluation of duloxetine as a first-line treatment for painful diabetic peripheral neuropathy in Mexico [J]. *J Med Econ*, 2012, 15(2):233-244.
- [ 22 ] CARLOS F, ESPEJEL L, NOVICK D, et al. Duloxetine for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy in Venezuela: economic evaluation[J]. *Medwave*, 2015, 15(8):e6265.
- [ 23 ] GRAY E, YE X, WANG Y F, et al. Cost-effectiveness of mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in Taiwan [J]. *Value Health Reg Issues*, 2021, 24:148-156.
- [ 24 ] O'CONNOR A B, NOYES K, HOLLOWAY R G. A cost-utility comparison of four first-line medications in painful diabetic neuropathy[J]. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26(12):1045-1064.
- [ 25 ] ROY M K, KURIAKOSE A S, VARMA S K, et al. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of pregabalin and duloxetine used in diabetic neuropathic pain[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(1):31-35.
- [ 26 ] TARRIDE J E, GORDON A, VERA-LLONCH M, et al. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(11):1922-1934.

(收稿日期:2024-09-20 修回日期:2025-01-22)

(编辑:李 劲)