

阿卡波糖对比二甲双胍治疗2型糖尿病疗效与安全性的系统评价及药物经济学分析[△]

杨璐*, 孙路路#, 王淑梅(首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3371-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.23

摘要 目的:系统评价阿卡波糖对比二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性、安全性和经济性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集阿卡波糖(试验组)对比二甲双胍(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析,然后采用TreeAge Pro 2011.1.0.12.1软件运用决策树模型进行药物成本-效果分析。结果:共纳入8项RCT,合计418例患者。Meta分析结果显示,试验组患者餐后2h血糖水平显著低于对照组[MD=-2.21,95%CI(-2.92,-1.51), $P<0.001$],而两组患者糖化血红蛋白水平[MD=0.02,95%CI(-0.38,0.34), $P=0.91$]、空腹血糖水平[MD=0.05,95%CI(0.91,1.01), $P=0.92$]和不良反应发生率[OR=1.84,95%CI(0.80,4.24), $P=0.92$]比较,差异无统计学意义。决策树分析结果显示,试验组与对照组的成本-效果比分别为847.15和272.53,两组的增量成本-效果比为13 776。结论:阿卡波糖降低2型糖尿病患者餐后2h血糖疗效优于二甲双胍,但二甲双胍具有较高的经济学优势。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 阿卡波糖;二甲双胍;2型糖尿病;Meta分析;成本-效果分析;决策树

Systematic Review of Efficacy and Safety and Pharmacoeconomics Analysis of Acarbose versus Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes

YANG Lu, SUN Lu-lu, WANG Shu-mei (Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy, safety and economy of acarbose versus metformin in the treatment of type 2 diabetes, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, CJFD, Wanfang database, VIP database, randomized controlled trails (RCT) about acarbose (test group) versus metformin (control group) in the treatment of type 2 diabetes were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistics software, and the decision tree model was used to do the cost-effectiveness analysis by using TreeAge Pro 2011.1.0.12.1 software. RESULTS: A total of 8 RCT, involving 418 patients. Results of Meta-analysis showed 2 h postprandial blood glucose (2 h PG) in test group [MD=-2.21, 95% CI(-2.92, -1.51), $P<0.001$] was lower than that of control group, there was no significant difference in the glycosylated hemoglobin levels [MD=0.02, 95% CI(-0.38, 0.34), $P=0.91$], fasting blood glucose level [MD=0.05, 95% CI(0.91, 1.01), $P=0.92$] and incidence of adverse reactions [OR=1.84, 95% CI(0.80, 4.24), $P=0.92$] between 2 groups. Results of decision tree analysis showed the cost-effectiveness ratio in test group and control group was 847.15 and 272.53, respectively; and incremental cost-effectiveness ratio was 13 776. CONCLUSIONS: Acarbose shows an obvious advantage on decreasing the 2 h PG of type 2 diabetes, however, pharmacoeconomics shows metformin has higher economic effects. Due to the limit of methodological quality, large-scale and high quality RCT are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Acarbose; Metformin; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Cost-effectiveness analysis; Decision tree

阿卡波糖(Acarbose)为 α -葡萄糖苷酶抑制剂,其降血糖作用机制是竞争性抑制位于小肠的 α -葡萄糖苷酶,使淀粉类分解为葡萄糖的速度减慢,从而减缓肠道内葡萄糖的吸收,降低餐后高血糖。阿卡波糖是临床治疗2型糖尿病最常用的口服降糖药,特别是针对以淀粉为主要食物来源的中国人。二甲双胍(Metformin)为最经典的口服降糖药,目前仍是2型糖尿病治疗指南中的首选药物。阿卡波糖和二甲双胍不仅是中华

医学会糖尿病学分会《中国2型糖尿病防治指南》的推荐药物,同时还被《国家基本药物目录》(2012版)收录。据统计,2013年我国降糖药用量排序阿卡波糖排名第一位,二甲双胍排名第五位^[1]。基于阿卡波糖和二甲双胍在2型糖尿病防治中的重要地位,本文采用Meta分析方法和决策树模型比较阿卡波糖和二甲双胍的有效性、安全性与经济性,以为医师和患者在口服降糖药的选择方面提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 系统评价(Meta分析方法)

1.1.1 文献检索 计算机检索PubMed、Medline、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,英文检索词为“Acarbose”“Metformin”“Efficacy”,中文检索词为“阿卡波糖”

[△] 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 药师,博士。研究方向:临床药学和药动学。电话:010-63926036。E-mail:yanglu0305@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学和药事管理。电话:010-63926362。E-mail:sunlulu@263.net

“二甲双胍”“有效性”,各检索词间为“and”连接,检索时限为各数据库建库起至2014年12月31日。

1.1.2 纳入标准 (1)原始资料为已公开发表的文献;(2)原始资料必须是随机对照试验(RCT);(3)研究对象为2型糖尿病患者;(4)年龄>18岁;(5)以糖化血红蛋白(HbA_{1c})为主要疗效评价指标。

1.1.3 排除标准 (1)原始资料为未公开发表的文献;(2)原始文献未设对照组;(3)原始文献试验设计不严谨;(4)重复发表的文献。

1.1.4 干预措施 试验组患者给予阿卡波糖治疗,对照组患者给予二甲双胍治疗。

1.1.5 结局指标 主要结局指标为餐后2h血糖(2h PG),次要结局指标为空腹血糖(FPG)、HbA_{1c}及不良反应发生率。

1.1.6 数据提取和质量评价 提取所选文献涉及的人口统计学特征、随机分配病例数、干预以及对对照实施的种类等信息,根据Jadad评分量表^[2]制定方法学质量评价表,总分为7分,1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。

1.1.7 统计学方法 采用Meta分析专用统计软件Rev Man 5.2进行“head-to-head”数据处理和分析,用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)描述结果。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。根据 χ^2 值、异质性检验的 P 值以及 I^2 指数评估纳入文献的异质性程度。当各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 < 50%$)时,采用固定效应模型进行合并分析;反之,采用随机效应模型进行分析。

1.2 经济学评价(决策树模型)

1.2.1 检索策略 计算机检索PubMed、Medline、中国期刊全文数据库、万方数据库及中文科技期刊数据库,英文检索词为“Acarbose”“Metformin”“Cost-effectiveness”;中文检索词为“阿卡波糖”“二甲双胍”“成本-效果分析”,各检索词间为“and”连接,检索日期截至2014年12月31日。对初筛得到的文献,基于题目和摘要,排除重复发表、未对两种药物进行经济学比较、经济性分析不完全、疗效资料不完全的文献,并对入选文献的参考文献进行二次检索,同时手工检索相关杂志。

1.2.2 经济学评价效果赋值 对疗效指标“药物是否有效”进行赋值,药物有效的疗效赋值为1,药物无效的疗效赋值为0。

1.2.3 成本确定 药物经济学的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。本研究中两种药物可以相互替代,除用药外,其他所有的治疗方式都相同,疗程也相同。因此,只考虑直接成本,即门诊药品价格,不考虑其他成本的影响。

1.2.4 决策树分析 决策树能非常直观地提供各种可能的结果,适合短期内有确定结果的疾病。本研究的2型糖尿病虽为慢性症状,但用药后短期内即可见效,文献报道随访材料时间跨度均为8周,因此选择决策树模型进行分析。采用TreeAge Pro 2011.1.0.12.1软件进行决策树模型的建立及成本-效果分析。决策树由决策节点和决策节点所产生的可能结果,即决策分支组成。决策分支指的是药物治疗结果及其概率;决策节点指的是药物治疗方案;从节点出发往哪条分支进行下去的可能性大小用概率 P 表示^[3]。

1.2.5 敏感性分析 敏感性分析是评价在一定范围内改变假设的估计值是否会影响到结果或结论稳定性的一种方法,是药物经济学研究中不可缺少的一部分。敏感性分析的作用在于判断决策树模型中某个变量(如成本或疗效等)发生一定程度的变化时,最优方案是否改变。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过阅读初筛的中、英文文献的题目和摘要,排除重复发表及未对两种药物进行疗效及安全性比较的临床试验文献,最终纳入有效文献英文3篇^[4-6],中文5篇^[7-11]。入选的8篇文献均为RCT,共有418例患者,其中208例患者接受阿卡波糖治疗,210例患者接受二甲双胍治疗。采用Jadad质量评分法进行文献评分,由于大多数文献对失访、退出以及盲法使用的相关内容介绍不足,故文献总体得分不高,8篇文献只有1篇中文文献^[11]和1篇英文文献^[5]评分为3分,其余文献评分均为2分。

经济学评价文献初筛未检出有效的英文文献,基于阅读中文文献的题目和摘要,排除重复发表、未对两种药物进行经济学比较、经济性分析不完全、疗效资料不完全的文献,最终纳入5篇有效的中文文献^[12-16]。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 2h PG水平 6项研究报道了2h PG水平^[4,7-11],各研究结果间无统计学异质性($P = 0.36$, $I^2 = 8%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者2h PG水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -2.21, 95%CI(-2.92, -1.51), $P < 0.001$]。

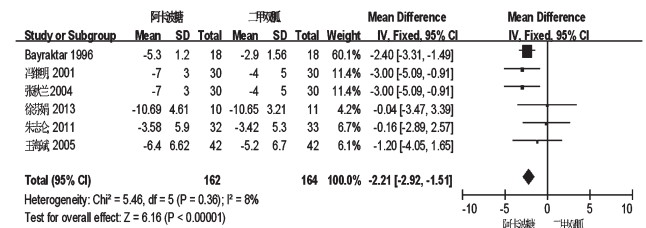


图1 两组患者2h PG水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of 2 h PG level in 2 groups

2.2.2 其他指标 其他指标的Meta分析结果详见表1。

表1 其他指标的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of other index

指标	纳入研究个数	统计学模型	MD/OR(95%CI)	P
HbA _{1c}	6 ^[6-11]	随机效应模型	0.02(-0.38, 0.34)	0.91
FPG	5 ^[7-11]	随机效应模型	0.05(0.91, 1.01)	0.92
不良反应发生率	5 ^[7-11]	随机效应模型	1.84(0.80, 4.24)	0.92

2.3 经济学分析结果

2.3.1 决策树分析结果 在使用阿卡波糖和二甲双胍进行2型糖尿病治疗的过程中,取得降糖疗效的同时,也可能伴随着出现不同程度的不良反应。为更加综合考虑产品的治疗效果及经济性,建立的决策树模型详见图2,决策树模型各参数信息详见表2。图2中#表示1-P。

2.3.2 两种治疗方案的成本-效果分析 利用决策树模型计算经济学指标,结果详见表3。表中CER为成本-效果比,为治疗成本(C)与治疗效果(E)之比;ICER为增量成本-效果比,是指将各治疗方案按照成本或疗效排序后,依次计算治疗成本之差与治疗效果之差的比值。

根据药物经济学原理,CER值越小说明产生效果的成本越低,该方案就越具有优势;而ICER值越小说明增加一个效果单位所需的追加成本越低,该方案实施意义就越大。由表3可知,二甲双胍治疗方案的CER低于阿卡波糖治疗方案,其经济性具有一定优势。ICER值表明每天服用6片阿卡波糖片

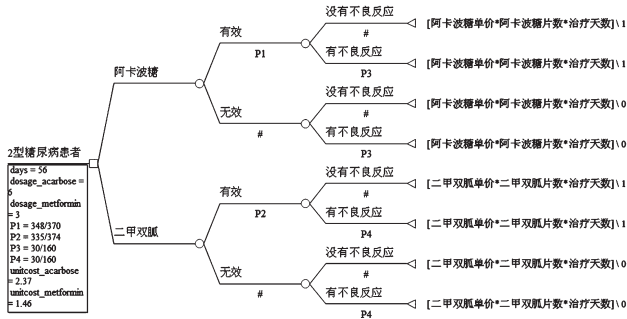


图2 2型糖尿病治疗的决策树模型

Fig 2 Decision tree model for the treatment of type 2 diabetes

表2 决策树模型参数信息表

Tab 2 Table of parameters in decision tree model

参数代码	参数名称	参数解释	参数用法	赋值
P ₁	阿卡波糖总有效率(%)	总有效=有效+显效	估算分支“effective”有效的概率	94.1
P ₂	二甲双胍总有效率(%)	总有效=有效+显效	估算分支“effective”有效的概率	89.6
P ₃	阿卡波糖不良反应发生率(%)	假设有效组和无效组不良反应发生率相当	估算结局“有不良反应”的概率	18.8
P ₄	二甲双胍不良反应发生率(%)	假设有效组和无效组不良反应发生率相当	估算结局“有不良反应”的概率	18.8
days	治疗周期(天数)	疗程天数	全疗程成本的构成部分	56
dosage acarbose	阿卡波糖日剂量(片数)	每日服用阿卡波糖片数	阿卡波糖全疗程成本的构成部分	6
dosage metformin	二甲双胍日剂量(片数)	每日服用二甲双胍片数	二甲双胍全疗程成本的构成部分	3
unitcost acarbose	阿卡波糖的单次给药成本(元)	每次服用阿卡波糖的花费	阿卡波糖全疗程成本的构成部分	2.37
unitcost metformin	二甲双胍的单次给药成本(元)	每次服用二甲双胍的花费	二甲双胍全疗程成本的构成部分	1.46

表3 两种方案的成本-效果分析

Tab 3 Cost-effectiveness analysis of 2 programs

药品名称	C,元	E,%	CER	ICER
阿卡波糖	796.32	94	847.15	13 776
二甲双胍	245.28	90	272.53	

(拜糖平),连续服用8周,与每天服用3片二甲双胍片(格华止),连续服用8周相比,前者增加单位效果较后者需多花费13 776元,因此二甲双胍更具有经济性。

2.3.3 敏感性分析 本研究对成本变量价格及疗效变量总有效率进行了敏感性分析,结果详见表4。由表4可知,本研究结论较为稳定。

表4 敏感性分析

Tab 4 Sensitivity analysis

假设类别	假设内容	替代假设	结局稳定性
成本	阿卡波糖价格	价格降低15%	稳定
成本	二甲双胍价格	价格降低15%	稳定
疗效	药物的总有效率为降低2h PG的总有效率	药物的总有效率为降低FPG的总有效率	稳定

3 讨论

近年来,国内外有一些关于阿卡波糖和二甲双胍治疗2型糖尿病安全性和有效性比较的研究报道,但采用Meta分析方法进行二次文献研究及经济学方面的研究却鲜有报道。本研究借助文献资料,采用Meta分析方法对药物的安全性和有效性进行了比较,并运用决策树模型,通过对药物治疗2型糖尿病的有效性和不良反应的归纳,确定各决策分支的发生概率,对预测后的成本、效果进行对比分析。结果表明,在降低2h PG方面,阿卡波糖显著优于二甲双胍。两药在降低患者

HbA_{1c}、FPG和和不良反应发生率方面差异无统计学意义。决策树分析结果表明,二甲双胍的经济性显著优于阿卡波糖。随着社会的发展,医疗体制的不断完善,药品价格下降是必然趋势,以阿卡波糖和二甲双胍未来价格分别下调15%和假设药物的总有效率为降低FPG的总有效率作为不确定因素进行敏感性分析,其结果均为二甲双胍的CER显著高于阿卡波糖,验证了结果的稳定性。由于2型糖尿病需要终生用药,选用治疗方案应遵循安全、有效、经济的原则。二甲双胍无疑具有成本较低、疗效较好的优点,是非餐后血糖高患者的首选药。但是,阿卡波糖在降低餐后高血糖方面效果显著,较适用于餐后血糖高的患者。

本研究结果也存在一定的局限性,所建立的决策树模型并不能真实反映客观的临床过程。2型糖尿病是内分泌紊乱性疾病,患者常伴有高血压、高血脂及代谢综合征等。因此,成本确定本应是个非常复杂的过程,本研究成本选取的仅是药物的门诊价格,与临床实际存在偏倚。并且,由于最终纳入的文献数量不多,样本量相对较少,该结论亦应谨慎对待。

综上所述,阿卡波糖降低2型糖尿病患者2h PG的疗效优于二甲双胍,但二甲双胍具有较高的经济学优势。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南[M]. 2010.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1.
- [3] 刘真,翟所迪.多囊卵巢综合征患者2种促排卵治疗方案的决策树分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(2): 108.
- [4] Bayraktar M, van Thiel DH, Adalar N. A comparison of acarbose versus metformin as an adjuvant therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients[J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(3): 252.
- [5] Willms B, Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas a randomized, placebo-controlled study[J]. *Diabet Med*, 1999, 16(9): 755.
- [6] Yilmaz H, Gursoy A, Sahin M, et al. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2007, 44(4): 187.
- [7] 冯继明,余燕敏,冯方.阿卡波糖和二甲双胍治疗2型糖尿病的比较[J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20(4): 280.
- [8] 朱志仑,邱贤澄,朱怀平,等.阿卡波糖联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病患者疗效观察[J]. *黑龙江医药*, 2011, 24(2): 223.
- [9] 王海斌,邓兴臣,冯渝恣.阿卡波糖与二甲双胍治疗2型糖尿病患者的临床观察[J]. *现代医院*, 2005, 5(12): 42.
- [10] 张秋兰.二甲双胍与阿卡波糖治疗2型糖尿病疗效比较[J]. *现代医院*, 2004, 4(6): 20.
- [11] 徐芬娟,沈飞霞,张青森,等.门冬胰岛素30联合二甲双

5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性疗效的网状Meta分析

郭子寒^{1,2*}, 焦园园¹, 范丽萍^{1,2}, 张艳华^{1#} (1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 北京大学医学部临床药学与药事管理系, 北京 100191)

中图分类号 R737.9; R979.1*9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3374-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.24

摘要 目的: 系统评价甲钴胺、神经节苷酯、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽预防奥沙利铂致慢性神经毒性的疗效, 以为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、clinicaltrials.gov和中国期刊全文数据库, 收集比较上述5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性的随机对照试验(RCT), 提取资料并进行质量评价后, 采用ADDIS 1.16.5统计软件进行网状Meta分析。结果: 共纳入34项研究, 合计3 236例患者。其中, 4项为三臂研究, 30项为双臂研究, 研究总臂数为42。5种措施与安慰剂相比均显著降低了化疗致周围神经病变的发生率, 疗效排第一位的为钙镁合剂+还原型谷胱甘肽, 其余的依次为甲钴胺、还原型谷胱甘肽、神经节苷酯、钙镁合剂, 但这5种措施两两之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 5种干预措施预防奥沙利铂致慢性神经毒性均有效, 钙镁合剂联合还原型谷胱甘肽的效果最好。受纳入研究方法学质量限制, 该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 网状Meta分析; 预防; 奥沙利铂; 慢性神经毒性; 疗效; 系统评价

Efficacy of 5 Kinds of Interventions in the Prevention of Chronic Neurotoxicity Induced by Oxaliplatin: a Network Meta-analysis

GUO Zi-han^{1,2}, JIAO Yuan-yuan¹, FAN Li-ping^{1,2}, ZHANG Yan-hua¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Cancer Hospital, Beijing Institute for Cancer Research/Key Laboratory of Ministry of Education of Carcinogenesis of Malignant Tumors and Translational Research, Beijing 100142, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy of mecobalamin, ganglioside, mixture of calcium and magnesium, reduced glutathione, mixture of calcium and magnesium combined with reduced glutathione in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, clinicaltrials.gov and CJFD, randomized controlled trials (RCT) about efficacy of 5 interventions in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin were collected, and network Meta-analysis were performed by using ADDIS 1.16.5 after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 34 studies were included, involving 3 236 patients. 4 studies were three-arm studies, 30 studies were two-arm studies, totally 42 arms. Compared with placebo, the incidence of CIPN by 5 interventions was significantly reduced. Mixture of calcium and magnesium combined with reduced glutathione was the most effective and the followed by mecobalamin, reduced glutathione, ganglioside and mixture of calcium and magnesium, however, there were no significant differences among 5 interventions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: 5 kinds of interventions are all effective in the prevention of chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin. Mixture of calcium and magnesium combined with reduced glutathione is the most effective. Duo to the low quality of included studies, large-scale and high quality RCTs are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Network Meta-analysis; Prevention; Oxaliplatin; Chronic neurotoxicity; Efficacy; Systematic review

- 瓜或阿卡波糖对2型糖尿病患者血糖变异的影响及达标状况的比较[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(7): 800.
- [12] 周侠, 姚作进, 田晓云. 2型糖尿病三种治疗方案的成本-效果分析[J]. 实用临床药学, 2006, 7(4): 18.
- [13] 蒋俊祥. 不同用药方案治疗2型糖尿病的药物经济学分

- 析[J]. 吉林医学, 2012, 33(24): 5 202.
- [14] 沈春莲. 瑞格列奈联合二甲双胍或阿卡波糖治疗肥胖型2型糖尿病的成效研究[J]. 按摩与康复医学, 2013, 4(7): 135.
- [15] 陈二伟. 四种口服降糖药治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J]. 中国药事, 2008, 22(12): 1 140.
- [16] 蔡小俐, 黄璐, 赵蓉. 5种口服降糖药治疗2型糖尿病的药物经济学分析[J]. 中国药业, 2009, 18(13): 40.

(收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-06-24)

(编辑: 申琳琳)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 010-88196338。E-mail: 13391567440@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、药物经济学研究及血药浓度监测研究等。电话: 010-88121122。E-mail: zyh8812@163.com