

阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症的循证药物经济学评价

谢星星¹, 范玲², 叶云¹, 郑洋², 陈立³, 代颜^{1*}

1. 西南医科大学附属医院 药学部, 四川 泸州 646000

2. 西南医科大学附属医院 药物临床试验机构, 四川 泸州 646000

3. 西南医科大学附属医院 药剂科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 比较分析阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症疗效、不良反应及药物经济性。**方法** 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方医学网、PubMed、EBSCO、OVID等数据库中阿立哌唑与喹硫平药治疗老年精神分裂症的临床随机对照试验,检索时限为建库至2017年9月。采用循证医学方法对2种药品进行疗效及不良反应分析,并应用药物经济学分析法评价其经济性。**结果** 纳入10篇RCT, Meta-分析结果显示:阿立哌唑与喹硫平治愈率差异无统计学意义($P>0.05$),采用成本-效果分析法进行药物经济学分析;药物不良反应发生率方面,便秘[RR=0.39, 95%CI (0.16 ~ 0.95)],嗜睡[RR=0.32, 95%CI (0.16 ~ 0.62)]及头晕[RR=0.47, 95%CI (0.27 ~ 0.81)]差异有统计学意义($P<0.05$),其他不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。成本-效果比分别为57.97%、31.32%。**结论** 阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症在疗效相当的情况下,喹硫平的用药花费相对较低,但发生便秘、嗜睡及头晕风险相对较高,临床医师在用药选择时,可根据患者实际情况个体化用药。

关键词: 阿立哌唑; 喹硫平; 老年精神分裂症; 循证评价; 成本-效果分析

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)07-1338-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.035

Aripiprazole and quetiapine in treatment of senile schizophrenia: A evidence-based drug economics evaluation

XIE Xingxing¹, FAN Ling², YE Yun¹, ZHENG Yang², CHEN Li³, DAI Yan¹

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Drug Clinical Trail Institution, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

3. Department of Pharmacy, Hospital (T. C. M.)Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract: Objective To comparatively analyze the efficacy, adverse reactions, and drug economy of aripiprazole and quetiapine in the treatment of senile schizophrenia. **Methods** Databases including CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, EBSCO, and OVID Database were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about the aripiprazole and quetiapine in the treatment of the senile schizophrenia from database establishment to September 2017. The efficacy and adverse reactions of two drugs were analyzed by evidence-based medicine, and pharmacoeconomic analysis was used to evaluate their economic effectiveness. **Results** Ten RCTs were collected. Meta-analysis results showed that at the end of the treatment period, the cure rate of aripiprazole and quetiapine was no significant difference ($P>0.05$). Constipation [RR = 0.39, 95%CI(0.16 – 0.95)], drowsiness [RR = 0.32, 95%CI(0.16 – 0.62)] and dizziness [RR = 0.47, 95%CI(0.27 – 0.81)] of adverse drug reactions were statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference in other adverse reactions ($P>0.05$). The cost-effectiveness ratios were 57.97% and 31.32%. **Conclusion** Aripiprazole and quetiapine in the treatment of senile schizophrenia efficacy equivalent, quetiapine medication cost is relatively low, but the occurrence of constipation, drowsiness and dizziness, the risk is relatively high, clinicians in the drug selection, according to the actual situation of the patient individual choice.

Key words: aripiprazole; quetiapine; senile schizophrenia; evidence-based review; cost-effectiveness analysis

收稿日期: 2017-11-28

基金项目: 西南医科大学科技计划基金资助项目(2017-ZRQN-133)

第一作者: 谢星星, 研究方向临床药学。Tel: (0830)3165220 E-mail: xiexingxing07@163.com

*通信作者: 代颜, 男, 博士, 主管药师, 药物制剂及药事管理。E-mail: lypharmacy@126.com

阿立哌唑为第三代抗精神病药物,主要通过多巴胺(D)和5-羟色胺(5-HT_{1A})受体部分激动作用及5-HT_{2A}受体拮抗作用协同起效,是多巴胺和5-HT系统稳定剂^[1]。而喹硫平既可对5-HT_{1A}受体部分激动作用,又可阻断5-HT₂和D₂受体,且同时适用精神分裂症阳性症状和阴性症状,有良好的耐受性^[2]。因患者人群的暴露隐匿性,在广泛的流行病学调查中,老年精神分裂症往往被研究者所忽视,前期的诊断与治疗都不够充分与及时,然而,老年精神分裂症因患者人群的特殊性(包括用药教育,服药依从性及家人关怀程度等),使得临床选用药物治疗时更为谨慎和个体化。阿立哌唑和喹硫平均广泛应用于老年精神分裂症的治疗,但疗效、不良反应发生率及价格差异较大。为帮助精神科医师合理选择用药,降低患者用药成本,发挥药物最大效价,本文采用循证医学与药物经济学相结合的方法对这两种药品临床疗效、安全性及药物经济性进行分析,以供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 符合中国精神障碍分类和诊断标准第3版(CCMD-3)^[3]或国际疾病分类(ICD-10)精神分裂症诊断标准^[4]确诊为精神分裂症的老年患者。

1.1.3 干预措施 试验组给予2.5~35 mg/d(初始剂量2.5 mg/d或5 mg/d)阿立哌唑;对照组给予50~800 mg/d(初始剂量50 mg/d或100 mg/d)喹硫平。

1.1.4 结局指标 ①症状治愈率,②不良反应发生率,③药物经济学成本-效果比。

1.1.5 排除标准 ①回顾性研究文献,②不能提供有效数据进行综合分析,③成人及儿童精神分裂症或精神分裂症伴发器质性疾病,④不符合诊断标准而纳入的。

1.2 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方医学网、PubMed、EBSCO、OVID及中国学位论文全文数据库中有关阿立哌唑和喹硫平治疗老年精神分裂症的RCT,检索时限建库至2017年10月。中文检索词为阿立哌唑、喹硫平、老年精神分裂症、随机对照研究等,英文检索词为aripiprazole、quetiapine、senile schizophrenia、a randomized controlled trial(RCTs)。手工检索部分杂志,并在参考资料中追踪相关文献。

以主题词与自由词相结合,并默认扩展检索。

1.3 数据提取及文献质量评价

2名研究者根据纳入与排除标准,独立阅读标题、摘要及全文进行质量分析,若遇分歧交叉核后再入组评价。采用Jadad量表^[5]进行文献质量评价:(1)研究的随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏、方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,如有失访或退出,是否采用ITT(intention to treat)分析。

1.4 统计分析

采用国际循证医学/Cochrane协作网推荐RevMan 5.0软件对各指标进行Meta-分析,效应指标用相对危险度(risk ratio, RR)及其95%可信区间(95%CI)表示。用Q检验进行异质性评估。如果 $I^2 \leq 50\%$ 为研究无异质性,各临床试验可以合并分析,用固定效应模型进行系统评价; $I^2 > 50\%$ 示为有异质性,用随机效应模型进行系统评价。

1.5 药物经济学分析

根据Meta-分析结果,以精神分裂症症状治愈率为疗效指标,以纳入文献中患者平均用药日剂量及治疗周期,计算其治疗成本,并查询相关药物经济信息网数据库,收集有关两种药品的制剂规格,采用药物经济学分析法分析其经济性。用敏感性分析检验系统评价稳定性及药物经济性。

2 结果

2.1 文献特征

检索到47篇文献,其中英文1篇,去除重复文献34篇,最终进行全文阅读的12篇,根据纳入和排除标准及基线评估,最终入选10篇RCTs^[6-15]进行分析,均用随机法,分配隐藏情况均未交代。1篇^[15]采用双盲法,1篇^[6]报道退出或失访情况。10篇文献^[6-15]一般资料齐全,均用阳性和阴性症状量表评分(PANSS),基线均衡,有可比性。见表1。

8篇^[6-10, 13-15]采用中国精神障碍分类与诊断标准第三版(CCMD-3),2篇^[11-12]采用国际疾病分类(ICD-10)精神分裂症诊断标准,1篇评分为3分,9篇为2分,符合高质量文献2篇。

2.2 Meta-分析结果

2.2.1 症状治愈率 纳入9项研究^[6-14]中共计732例患者,其中阿立哌唑组361例,喹硫平组371例。异质性检验 $Q=1.06$, $df=9$, $I^2=0\%$,满足同质性,可以合并分析,RR=1.01, 95%CI(0.75~1.36),治愈率分别为18.56%, 18.33%,合并效应量检验

$\chi^2=0.38$, $P>0.05$, 提示喹硫平与利培酮治愈率差异无统计学意义。见图 1。

2.2.2 不良反应发生率 各项异质性检验均满足同质, 可以进行合并分析。2 组主要不良反应为头痛、失眠、静坐不能、心动过速、心电图异常、恶心呕吐、头晕、嗜睡、口干、便秘、肝功能轻度异常、视物模糊、体质量增加及锥体外系反应等, 其中便秘、嗜睡及头晕差异有统计学意义 ($P<0.05$), 95%CI

上下限均小于 1, 提示阿立哌唑发生率小于喹硫平; 其他不良反应发生率 2 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 见表 2。

2.3 药物经济学分析

2.3.1 成本计算 由于 2 种药品的不良反应较轻, 均无需特殊处理, 故它们的间接成本不予考虑; 因无可借鉴的标准, 2 种药品造成的生活质量状况、家庭看护等隐性成本未予考虑, 因此, 以 2 个药品

表 1 原始文献基本信息

Table 1 Basic information of original literature

作者(发表年)	组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年	PANSS 总评分	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程
褚建平, 等 ^[6]	试验	41	20/21	62.40±2.08	15.4±4.1	89.9±18.9	21.5±3.6	8 周
(2013)	对照	41	25/16	63.12±2.23	14.20±3.81	90.4±19.3	50~400	
慈敏英 ^[7]	试验	30	11/19	65.7±4.1	5.4±2.1	91.10±18.50	21.5±3.6	12 周
(2014)	对照	30	12/18	66.3±4.6	5.1±2.4	92.11±6.30	327.8±75.8	
杜剑锋, 等 ^[8]	试验	54	32/22	66.3±2.5	1.7±0.6	85.8±16.9	21.5±3.6	12 周
(2013)	对照	54	32/22	65.7±2.8	1.6±0.8	84.2±15.6	327.8±75.8	
李海涛, 等 ^[9]	试验	40	41/39	60~79	0.6~3.0	92.2±10.5	2.5~15	8 周
(2010)	对照	40				93.1±14.7	50~300	
李金波 ^[10]	试验	42	24/18	64.8±9.4	1.39±0.94	81.7±12.5	2.5~20	8 周
(2014)	对照	51	30/21	67.6±8.9	1.42±1.13	82.2±11.4	50~600	
彭保全, 等 ^[11]	试验	36	28/8	62.4±3.6	20.31±4.23	87.9±11.2	5~35	8 周
(2014)	对照	36	29/7	63.4±62.6	21.32±15.0	88.6±5.6	50~400	
于文斗 ^[12]	试验	45	27/18	67.9±6.1	22.1±7.8	78.5±18.4	5~20	10 周
(2015)	对照	45	25/20	67.2±6.3	21.9±8.1	88.2±19.4	100~800	
张保利, 等 ^[13]	试验	43	30/13	66.2±2.3	5.1±1.6	91.2±18.5	21.5±3.6	12 周
(2010)	对照	43	32/11	67.5±2.1	4.9±2.4	91.1±16.2	327.8±75.8	
邹振民, 等 ^[14]	试验	30	18/12	63.8±2.9	1.0±1.2	83.82±17.74	21.5±3.6	6 周
(2011)	对照	31	18/13	64.2±3.5	0.8±1.6	83.21±17.86	100±800	
刘荣刚, 等 ^[15]	试验	68	32/36	65.58±2.74	8.41±1.49	91.28±10.44	21.5±3.6	8 周
(2014)	对照	68	35/33	63.59±1.79	6.12±2.54	92.21±10.58	50~400	

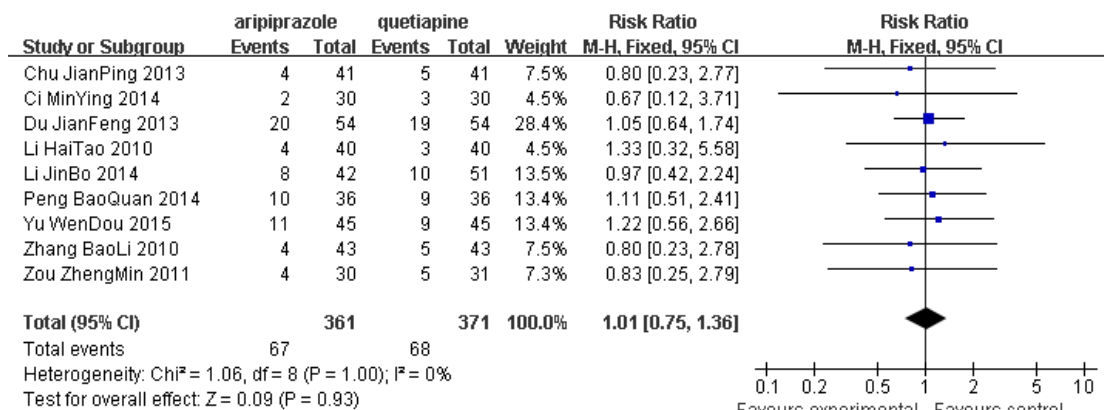


图 1 治愈率合并 Meta-分析森林图

Fig. 1 Cure rate combined Meta-analysis of forest plot

表 2 不良反应合并分析结果

Table 2 Adverse reactions pooled analysis results

ADR 症状	研究项 次数	ADR 发生率/%		<i>Q</i>	<i>RR</i>	95% <i>CI</i>	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
		阿立哌唑组	喹硫平组					
失眠	9	15.17	8.77	17.59	2.12	1.05~4.28	2.09	>0.05
口干	3	4.35	4.35	0	1.00	0.33~3.01	0.00	>0.05
便秘	4	3.33	8.99	2.10	0.39	0.16~0.95	2.07	<0.05
恶心呕吐	4	8.20	4.02	3.52	1.43	0.55~3.68	0.74	>0.05
心动过速	8	11.24	8.33	17.81	1.60	0.60~4.26	0.95	>0.05
头晕	7	6.09	13.21	7.97	0.47	0.27~0.81	2.73	<0.05
头痛	2	4.92	16.39	5.73	0.39	0.03~4.50	0.75	>0.05
静坐不能	5	12.26	12.21	19.95	2.00	0.36~10.99	0.80	>0.05
心电图异常	2	0	3.36	0.22	0.22	0.03~1.78	1.42	>0.05
锥体外系反应	4	6.83	15.88	7.12	0.55	0.17~1.76	1.01	>0.05
嗜睡	6	4.22	13.82	0.55	0.32	0.16~0.62	3.35	<0.05
体质量增加	4	5.14	12.50	7.10	0.54	0.13~2.15	0.88	>0.05
肝功轻度异常	4	2.47	3.51	0.39	0.72	0.22~2.34	0.55	>0.05
视物模糊	2	5.13	2.30	2.25	1.80	0.11~29.80	0.41	>0.05

在某市零售价为直接成本计算,阿立哌唑(成都康弘药业有限公司,商品名:博思清,规格:5 mg×20片,单价:每盒81元),喹硫平(湖南洞庭药业股份有限公司,商品名:启维,规格:0.1 g×30片,单价:每盒84元),经计算2组患者平均用药64 d,阿立哌唑的药费为1 075.68元,喹硫平的药费为574.15元。

2.3.2 成本-效果分析 本研究视症状治愈率为2种药品治疗效果指标(*E*),患者直接支付药费为直接成本指标(*C*),以成本-效果比(*E/C*)评价2种药品的经济性,对于一些收益不便于或无法用临床指标表示的和一些潜在的或间接的经济收益,采用净成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)予以修正。见表3。

2.4 敏感性分析

2.4.1 系统评价 对临床疗效及各项不良反应进行系统评价时,逐一排除权重比例差异较大的某研究后重新进行系统评价,结果显示与未排除前一致,提示系统评价稳定,文献偏倚风险无显著性。

2.4.2 成本-效果比 经过敏感性分析可预测当前实施结果对今后各种因素变动下实现预期目标的影响程度,例如药物价格的上调或下降到一定程度是否对治疗方案有影响。而随着药品上市时间的延长和国家对药品政策的调整,药品价格下降是必然趋势,假设阿立哌唑和喹硫平的价格均下降20%,由此进行敏感性分析。结果发现喹硫平的成本-效果比较好,见表4。

表 3 成本-效果分析

Table 3 Cost-effectiveness analysis

组别	<i>C</i> /元	<i>E</i> /%	<i>C/E</i> /%	$\Delta C/\Delta E$ /%
阿立哌唑	1 075.68	18.56	57.97	2 180.57
喹硫平	574.15	18.33	31.32	—

表 4 阿立哌唑与喹硫平价格的敏感性分析

Table 4 Sensitivity analysis of aripiprazole and quetiapine price

组别	<i>C</i> /元	<i>E</i> /%	<i>C/E</i> /%	$\Delta C/\Delta E$ /%
阿立哌唑	680.54	18.56	36.67	961.91
喹硫平	459.32	18.33	25.06	—

3 讨论

有研究表明,2004年以前全球精神分裂症患者率为0.4%,欧洲、美洲和东南亚地区的平均患病率分别为0.5%、0.42%与0.37%;2002年卫生部发布我国重性精神疾病患者约1 600万人,其中精神分裂症患者约780多万人,世界卫生组织推算,到2020年精神疾病负担将上升至我国疾病总负担的1/4^[16]。继喹硫平上市之后,阿立哌唑是应用于临床的另一新型非典型抗精神病药品,且不良反应较少^[17]。这两种药在我国均广泛应用于精神分裂症的治疗,且使用时间较短,其实际疗效、安全性及经济性尚缺乏严格的循证药理学证据支持。我国卫生部的相关数据显示,老年精神分裂症患者占全国总精神分裂症人数0.3%,但临床药物治疗的研究相对不足^[12]。而越来越多临床实践证实老年精神分裂症由于药物治疗策略不当,导致患者经济负担加重,复发率及致残率身高的情况越来越突出。鉴于此,研究它们的疗效、安全性及经济性更具有现实意义。

以相关关键词检索国内外数据库,共获的44篇临床对照研究文献,按纳入与排除标准筛选文献,以喹硫平作为阳性对照,最后获10篇RCT进行系统分析。本文采用循证药物经济学原理^[18],对入选的10篇阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症的疗效及安全性RCT进行系统评价,结果:2组疗效相当,不良反应方面亦无显著差异,仅便秘、嗜睡及头晕3项不良反应阿立哌唑组优于喹硫平组。应用成本-效果分析法评价2药治疗方案的经济性,以药物经济学中成本-效果比越小越能反映治疗方案可实施的经济学价值为评价依据,就现有资料认为,喹硫平仍是治疗老年精神分裂症的最佳方案。但本文仍有不足,纳入分析的文献较多未阐述其随机化方法及试验过程是否实施盲法,分配隐藏及揭盲情况亦无不清楚,可能增加了偏倚评估风险,且缺乏未发表和其他非传统来源证据,可能会影响系统评价的可靠性,也可能对药物经济学研究结果有潜在影响。本文虽已对系统评价及成本-效果比进行敏感性分析,但受原始资料及药品市场调控等诸多不确定因素干扰,药物结局研究仍以药物实施方案的实际不同而当进一步跟踪研究,因此,仍需严格设计的大样本,随机、双盲、多中心临床试验及随访研究予以辅证。

参考文献

- [1] Deleon A, Patel N C, Crismon M L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability [J]. Clin Ther, 2004, 26(5): 649-666.
- [2] 何俊,宋明芬,施剑飞,等.艾司西酞普兰联合喹硫平治疗广泛性焦虑障碍的疗效观察[J].中国现代应用药学,2014,31(11): 1407-1411.
- [3] 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.
- [4] Ranning A, Munk L T, Thorup A, et al. Serious mental illness and disrupted caregiving for children: a nationwide, register-based cohort study [J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76(8): e1006-1014.
- [5] Juni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303): 42-46.
- [6] 褚建平,石晓燕.阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症的对照研究[J].中华全科医学,2013,11(2): 244-245.
- [7] 慈敏英.老年精神分裂症的药物治疗[J].中国实用医药,2014,9(29): 158-160.
- [8] 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.
- [9] 李海涛,赵明伟.阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症对照研究[J].中国民康医学,2010,22(10): 1250.
- [10] 李金波.阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症临床疗效对比观察[J].中国冶金工业医学杂志,2014,31(6): 669-670.
- [11] 彭保全,杨小娥,刘咏梅.阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症临床研究[J].中国伤残医学,2014,22(5): 127-128.
- [12] 于文斗.阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症对照研究[J].中国保健营养,2015,25(8): 66-67.
- [13] 张保利,兰志敏,李相桦,等.阿立哌唑与奎硫平治疗老年期精神分裂症对照研究[J].临床精神医学杂志,2010,20(5): 340-342.
- [14] 邹振民,李学灵,王伟卓,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].临床精神医学杂志,2011,21(4): 245.
- [15] 刘荣刚,赵明宇.阿立哌唑与喹硫平治疗老年精神分裂症的效果[J].药物与人,2014,27(10): 85-86.
- [16] 管丽丽,杜立哲,马弘.精神分裂症的疾病负担[J].中国心理卫生杂志,2012,26(12): 913-919.
- [17] 陈凯,邱波,郑智勇,等.阿立哌唑注射液肌肉刺激、溶血及过敏试验研究[J].药物评价研究,2017,40(9): 1270-1273.
- [18] 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.