

依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的快速卫生技术评估[△]

刘成裕^{1,2*}, 刘代华^{1,2}, 覃方^{1,2}, 韩晓龙^{1,2}, 韦玥吟^{1,2}, 覃兰^{1,2}, 刘至玲^{1,2}, 谭畅^{1,2} (1. 广西医科大学附属柳州市人民医院药学部, 广西柳州 545006; 2. 柳州市胃肠道中成药工程技术研究中心, 广西柳州 545006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)05-0598-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.018



摘要 目的: 基于快速卫生技术评估, 对依达拉奉右莰醇在急性缺血性脑卒中临床治疗中的有效性、安全性以及经济性进行综合评价, 为临床用药选择提供循证和药物经济学证据。方法: 系统性检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献服务系统、维普数据库和万方数据库等中英文数据库, 以及卫生技术评估网站, 收集依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的系统评价/Meta 分析、药物经济学研究和卫生技术评估报告, 检索时间为建库至 2024 年 7 月。对纳入文献进行质量评价, 汇总研究结果并进行定性描述和分析。结果: 共纳入 10 篇文献, 包括 5 篇系统评价/Meta 分析和 5 篇经济学研究, 未检索到卫生技术评估报告。分析结果显示, 依达拉奉右莰醇在改善患者神经功能预后、日常生活自理能力方面具有显著效果, 临床疗效显著。在安全性方面, 依达拉奉右莰醇与其他治疗药物的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 安全性良好。在经济性方面, 依达拉奉右莰醇相较于依达拉奉、丁苯酞和尤瑞克林对我国急性缺血性脑卒中患者具有经济优势。结论: 依达拉奉右莰醇在治疗急性缺血性脑卒中方面具有良好的有效性、安全性和经济性。但有效性和安全性尚需高质量的随机对照研究加以验证, 其经济性还需基于头对头临床研究数据进一步评价。

关键词 依达拉奉右莰醇; 急性缺血性脑卒中; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment on Edaravone Dexborneol in the Treatment of Acute Ischemic Stroke[△]

LIU Chengyu^{1,2}, LIU Daihua^{1,2}, QIN Fang^{1,2}, HAN Xiaolong^{1,2}, WEI Yueyin^{1,2}, QIN Lan^{1,2}, LIU Zhiling^{1,2}, TAN Chang^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Liuzhou People's Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545006, China; 2. Liuzhou Engineering Technology Research Center for Traditional Chinese Medicine for Gastrointestinal Tract, Guangxi Liuzhou 545006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Based on rapid health technology, to conduct a comprehensive evaluation on efficacy, safety and economical efficiency of edaravone dexborneol in the clinical treatment of patients with acute ischemic stroke, so as to provide evidence-based and pharmacoeconomics evidence for clinical drug selection. **METHODS:** Systematic review/Meta-analysis, pharmacoeconomics studies and health technology assessment reports related to edaravone dexborneol in the treatment of acute ischemic stroke were collected by systematically searching Chinese and English databases including PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, SinoMed, VIP, Wanfang Data and websites of health technology assessment, the retrieval time was from database establishment to Jul. 2024. Quality assessment on enrolled studies was conducted, qualitative description and analysis were performed after summarizing the research results. **RESULTS:** A total of 10 studies were enrolled, including 5 systematic reviews/Meta-analyses and 5 pharmacoeconomics studies, and no health technology assessment report was retrieved. Analysis results indicated that edaravone dexborneol had significant effects in improving patients' neurological functional prognosis and self-care ability of daily living, with remarkable clinical efficacy. In terms of safety, there was no statistically significant difference in the comparison of incidence of adverse drug reactions between edaravone dexborneol and other drugs ($P>0.05$), with higher safety. In terms of economical efficiency, edaravone dexborneol

△ 基金项目: 2022—2023 年度广西壮族自治区卫生健康委药品临床综合评价课题 (No. YPPJ010)

* 主管药师。研究方向: 药物经济学与药学信息化。E-mail: polluxwujun@163.com

had economic advantages priority to edaravone, butyphthalide and Yureklin in patients with acute ischemic stroke in China. **CONCLUSIONS:** Edaravone dextroborneol has demonstrated good efficacy, safety and cost-effectiveness in the treatment of acute ischemic stroke. While the efficacy and safety still need to be verified by high-quality randomized controlled trials, and its economical efficiency needs to be further evaluated based on the data from head-to-head clinical studies.

KEYWORDS Edaravone dextroborneol; Acute ischemic stroke; Efficacy; Safety; Economical efficiency; Rapid health technology assessment

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)为常见的脑血管病类型,在我国每年新发病例数高达 200 万例^[1-2]。AIS 呈高发病率、高致残率、高复发率和高病死率等特点,严重威胁人们的生命健康,并导致巨大的社会和经济负担^[3]。通过静脉溶栓和血管内介入治疗实现血管再通,是 AIS 的主要治疗措施,但受限于相对严格的时间窗,以及适应证、禁忌证要求,接受相应治疗的患者比例较低,AIS 的治疗现状尚未满足临床需求^[4]。神经保护治疗是 AIS 的另一重要治疗方法,通过针对性干预 AIS 的病理生理过程,显著改善患者的临床预后^[5]。基于对脑卒中机制更全面的理解,神经保护的理念已经转变为更全面的脑细胞保护。脑细胞保护即通过保护神经血管单元整体结构包括神经元、血管和神经胶质,从而减少缺血性脑损伤,是有效干预缺血半暗带并改善患者预后的治疗方法^[6]。依达拉奉右莰醇是依照多靶点治疗而研发的一种脑细胞保护剂,兼具清除自由基和抑制炎症的双重作用机制,可通过多途径协同增效,显著改善 AIS 患者的神经功能预后^[7-8]。但依达拉奉右莰醇的临床应用有待更多循证证据支持,其经济价值也需进一步评估。因此,本研究基于快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法,综合评价依达拉奉右莰醇在 AIS 临床治疗中的有效性、安全性和经济性,以期为临床决策提供循证和药物经济学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:依达拉奉右莰醇治疗 AIS 的相关系统评价(SR)/Meta 分析、药物经济学研究及 HTA 报告。(2)研究对象:临床确诊的 AIS 患者,年龄不限,性别不限。(3)干预措施:干预组接受依达拉奉右莰醇单药或联合治疗,对照组接受安慰剂、其他药物单药或联合治疗。(4)结局指标:至少包含以下 1 项,有效性指标包括美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分和 Barthel 指数(BI)评分等;安全性指标包括不良反应发生率和严重不良事件发生率;经济性指标包括质量调整生命年(QALY)、增量成本-效果比(ICER)和增量成本-效用比(ICUR)等。(5)排除标准:非中文或英文文献;摘要、综述、会议论文以及无法获取全文的文献;重复发表的文献等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data),

采用主题词与自由词相结合的检索方式,并根据具体数据库进行调整,必要时对纳入研究的参考文献等进行补充检索;在线检索相关 HTA 网站,包括国际卫生技术评估机构网络(INAHTA)、美国临床和经济学评价研究所(ICER)和英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)等;收集建库至 2024 年 7 月发表的依达拉奉右莰醇治疗 AIS 的相关研究。中文检索词包括“依达拉奉右莰醇”“脑卒中”“脑梗死”“脑梗塞”“系统评价”“Meta 分析”“经济”和“成本”等;英文检索词包括“edaravon dextroborneo”“stroke”“infarction”“systematic review”“meta analysis”“economic”和“cost”等。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究人员独立完成文献筛选,并对结果进行交叉校对;存在分歧时,通过讨论决定。文献筛选:审阅文题、摘要和全文,以剔除不相关文献。确定纳入的文献后,提取其主要信息,包括第一作者、发表年份、研究进行的国家或地区、研究类型、纳入的研究数量、样本量、采用的干预及对照措施、用于评估的结局指标等。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究人员根据系统评价质量评估工具 2 (AMSTAR-2)量表^[9]、INAHTA 制定的 HTA 报告清单(HTA checklist)^[10]和卫生经济评估报告标准(CHEERS)量表(2022 版)^[11]分别对纳入的 SR/Meta 分析、HTA 报告和药物经济学研究进行文献质量评价,并交叉核对结果。

1.5 统计学方法

应用定性分析方法对纳入研究的有效性、安全性和经济性结局指标进行归纳总结和描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库和其他资源补充共获得文献 63 篇,经过 2 名研究人员逐层筛选后,最终纳入 10 篇文献,其中 5 篇为 SR/Meta 分析^[12-16],5 篇为药物经济学研究^[17-21],未纳入 HTA 报告。文献检索流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 5 篇 SR/Meta 分析中,2 篇^[12,16]仅涉及依达拉奉右莰醇单药治疗的比较,包括 1 篇间接比较的 Meta 分析^[16];2 篇^[14-15]探讨了依达拉奉右莰醇与其他药物联合治疗的有效性和安全性;1 篇^[13]同时涵盖了依达拉奉右莰醇的单药治疗和联合治疗方案,其基本特征见表 1。纳入的 5 篇经济学研究均来自我国,均采用成本-效用分析法对依达拉奉右莰醇治疗

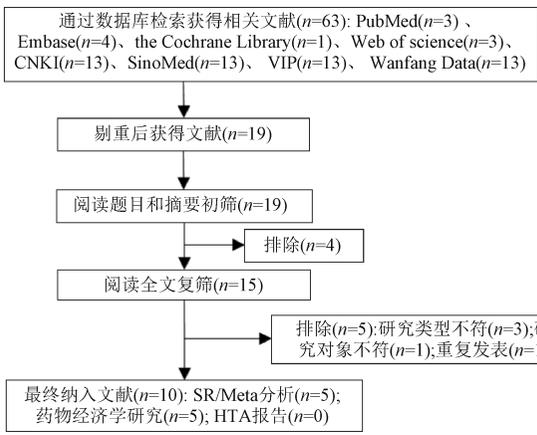


图1 文献检索流程及结果

AIS 进行经济学评价,其中 1 篇^[18]比较了依达拉奉右莰醇联

合治疗方案的经济性,其余 4 篇^[17,19-21]仅针对依达拉奉右莰醇单药治疗进行经济性评价;临床数据来源包括真实世界和临床研究,其基本特征见表 2。

2.3 纳入文献的质量评价结果

纳入的 5 篇 SR/Meta 分析中,AMSTAR-2 量表质量评价结果显示,3 篇^[14-16]为低质量文献,其余 2 篇^[12-13]为极低质量文献;存在的问题主要包括未说明或未制定前期的研究方案,未充分解释研究设计的选择依据,未报告纳入研究的基金资助信息,未对存在的异质性进行满意的解释和讨论等,这可能造成选择和测量方面的偏倚,其质量评价结果见表 3。纳入的 5 篇经济学研究^[17-21],其 CHEERS 2022 量表条目报告率为 60.71%~82.14%;报告不足之处主要有研究均未提供卫生经济方案的设计,均未进行异质性分析、部分研究未报告利益相关者影响等,其质量评价结果见表 4。

表1 纳入的 5 篇 SR/Meta 分析的基本特征

文献	研究数/项	病例数	干预措施	对照措施	结局指标
李红兵等(2022年) ^[12]	5	1 757	依达拉奉右莰醇	依达拉奉	①⑤⑥⑦⑧
刘菁芸(2023年) ^[13]	11	2 602	依达拉奉右莰醇或联合其他药物	其他药物或常规治疗	⑤⑥⑦⑧
石岩硕等(2024年) ^[14]	9	995	依达拉奉右莰醇+丁苯酞	丁苯酞	①②③④⑤⑥⑧
石岩硕等(2024年) ^[15]	12	1 209	依达拉奉右莰醇+阿替普酶	阿替普酶	①②③④⑤⑧
周梦等(2024年) ^[16]	7	1 741	依达拉奉右莰醇	神经节苷脂	⑤⑨

注:①有效率;②痊愈率;③显效率;④无效率;⑤NIHSS 评分;⑥mRS 评分;⑦BI 评分;⑧不良反应发生率;⑨严重不良事件发生率。

表2 纳入的 5 篇药物经济学研究的基本特征

文献	国家	研究角度	研究方法	研究模型	数据来源	干预措施	对照措施	评价指标
Shi 等(2022年) ^[17]	中国	卫生体系	成本-效用分析	决策树+Markov 模型	临床研究	依达拉奉右莰醇	依达拉奉	ICER
张美燕等(2023年) ^[18]	中国	卫生体系	成本-效用分析	Markov 模型	真实世界数据	依达拉奉右莰醇+丁苯酞+尤瑞克林	丁苯酞+尤瑞克林	ICUR
周莎莎等(2024年) ^[19]	中国	卫生体系	成本-效用分析	决策树模型	临床研究	依达拉奉右莰醇	依达拉奉	ICUR
Li 等(2024年) ^[20]	中国	卫生体系	成本-效用分析	决策树+Markov 模型	临床研究	依达拉奉右莰醇	丁苯酞	ICER
Chen 等(2024年) ^[21]	中国	卫生体系	成本-效用分析	决策树+Markov 模型	临床研究	依达拉奉右莰醇	尤瑞克林	ICER

表3 纳入的 5 篇 SR/Meta 分析的质量评价结果

文献	评价条目																质量
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
李红兵等(2022年) ^[12]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	否	极低
刘菁芸(2023年) ^[13]	是	否	否	部分是	是	是	否	否	是	否	是	是	是	否	否	否	极低
石岩硕等(2024年) ^[14]	是	否	否	部分是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	低
石岩硕等(2024年) ^[15]	是	否	否	部分是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	低
周梦等(2024年) ^[16]	是	否	否	部分是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低

表4 纳入的 5 篇药物经济学研究的质量评价结果

文献	评价条目																												报告率/%		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
Shi 等(2022年) ^[17]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	82.14
张美燕等(2023年) ^[18]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否	是	是	是	是	否	是	否	否	67.86
周莎莎等(2024年) ^[19]	是	是	是	否	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	是	否	是	是	是	是	否	是	否	否	60.71
Li 等(2024年) ^[20]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	82.14	
Chen 等(2024年) ^[21]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	82.14	

2.4 有效性评价

2.4.1 有效率:有效,即 NIHSS 评分减少 $\geq 17\% \sim < 45\%$ 。共纳入 3 篇 SR/Meta 分析,1 篇文献^[12]结果显示,依达拉奉右莰醇组患者的治疗有效率显著高于依达拉奉组,差异有统计学意义($RR = 1.14, 95\% CI = 1.06 \sim 1.23, P < 0.05$);2 篇文献结果显示,联合应用依达拉奉右莰醇可显著提高治疗有效率,相比于丁苯酞($RR = 1.21, 95\% CI = 1.14 \sim 1.29, P < 0.000 01$)^[14]或阿

替普酶($RR = 1.18, 95\% CI = 1.12 \sim 1.23, P < 0.000 01$)^[15]单药治疗,差异均有统计学意义。

2.4.2 痊愈率:痊愈,即 NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$ 。共纳入 2 篇 SR/Meta 分析,比较联合应用依达拉奉右莰醇与丁苯酞或阿替普酶单药治疗对 AIS 患者治疗痊愈率的影响,结果显示,依达拉奉右莰醇联合治疗组患者的痊愈率明显优于丁苯酞($RR = 1.41, 95\% CI = 1.08 \sim 1.83, P = 0.01$)^[14]或阿替普酶($RR =$

1.55, 95%CI=1.21~2.00, P=0.000 6)^[15] 单药治疗组, 差异均有统计学意义。

2.4.3 显效率: 显效, 即 NIHSS 评分减少 45%~<90%。共纳入 2 篇 SR/Meta 分析, 比较联合应用依达拉奉右莰醇与丁苯酞或阿替普酶单药治疗对 AIS 患者治疗显效率的影响, 结果显示, 依达拉奉右莰醇联合治疗组患者的显效率明显优于丁苯酞 (RR=1.35, 95%CI=1.14~1.61, P=0.000 5)^[14] 或阿替普酶 (RR=1.27, 95%CI=1.07~1.51, P=0.006)^[15] 单药治疗组, 差异均有统计学意义。

2.4.4 无效率: 无效, 即 NIHSS 评分减少<17%。共纳入 2 篇 SR/Meta 分析, 比较联合应用依达拉奉右莰醇与丁苯酞或阿替普酶单药治疗对 AIS 患者治疗结局的影响, 结果显示, 依达拉奉右莰醇联合治疗组患者的无效率显著低于丁苯酞 (RR=0.31, 95%CI=0.21~0.46, P<0.000 01)^[14] 或阿替普酶 (RR=0.28, 95%CI=0.18~0.42, P<0.000 01)^[15] 单药治疗组, 差异均有统计学意义。

2.4.5 NIHSS 评分: (1) 5 篇 SR/Meta 分析^[12-16] 比较了依达拉奉右莰醇单药或联合治疗与其他药物治疗对 AIS 患者治疗后 14 d NIHSS 评分的影响。其中, 2 篇文献^[12,16] 结果显示, 依达拉奉右莰醇组患者的 NIHSS 评分明显低于依达拉奉组, 差异有统计学意义 (MD=-3.04, 95%CI=-3.06~-0.40, P<0.05); 但与神经节苷脂组的差异无统计学差异 (P>0.05)^[16]。3 篇文献结果显示, 联合依达拉奉右莰醇治疗后患者的 NIHSS 评分明显低于丁苯酞单药治疗 (MD=-3.08, 95%CI=-4.23~-1.92, P<0.000 01)^[14] 和阿替普酶单药治疗 (MD=-2.09, 95%CI=-2.84~-1.33, P<0.000 01)^[15] 以及其他药物治疗 (SMD=-1.04, 95%CI=-1.71~-0.37, P=0.002)^[13], 差异均有统计学意义。(2) 1 篇文献^[16] 分析了依达拉奉右莰醇对 AIS 患者治疗后 14~30 d NIHSS 评分的影响, 结果显示, 神经节苷脂组患者的 NIHSS 评分优于依达拉奉右莰醇组, 但差异无统计学意义 (P>0.05)。(3) 2 篇文献分析了依达拉奉右莰醇对 AIS 患者治疗后 90 d NIHSS 评分的影响, 结果显示, 依达拉奉右莰醇组与依达拉奉组^[12]、神经节苷脂组^[16] 患者的 NIHSS 评分比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。

2.4.6 mRS 评分: 共纳入 3 篇 SR/Meta 分析, 比较依达拉奉右莰醇单药或联合治疗与其他药物治疗对 AIS 患者治疗后 14 d mRS 评分的影响, 结果显示, 依达拉奉右莰醇组患者的 mRS 评分较依达拉奉组有明显改善, 差异有统计学意义 (MD=-2.52, 95%CI=-4.18~-0.85, P<0.05)^[12]; 但依达拉奉右莰醇组与神经节苷脂组^[16]、其他药物组^[13] 患者的 mRS 评分比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。

2.4.7 BI 评分: 共纳入 2 篇 SR/Meta 分析, 比较依达拉奉右莰醇单药或联合治疗与其他药物单药治疗对 AIS 患者治疗后 14 或 90 d BI 评分的影响。1 篇文献^[12] 结果显示, 依达拉奉右莰醇组患者的 14 d BI 评分较依达拉奉组明显改善, 差异有统计学意义 (MD=13.18, 95%CI=10.95~15.10, P<0.05), 但 90 d BI 评分未见显著改善; 另 1 篇文献^[13] 结果显示, 联合依达拉奉右莰醇治疗相较于其他药物单药治疗或常规治疗未能

明显改善 14 d BI 评分。

2.5 安全性评价

5 篇 SR/Meta 分析^[12-16] 均报告了安全性结局指标, 其中文献^[16] 报告了与依达拉奉右莰醇相关的严重不良事件。文献^[12]—文献^[16] 结果显示, 依达拉奉右莰醇单药或联合治疗与其他药物治疗方案的不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。文献^[14] 结果表明, 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗 AIS 的不良反应主要为胃肠道反应、发热和肝功能异常等, 两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 (RR=0.74, 95%CI=0.49~1.12, P=0.15)。文献^[15] 结果表明, 依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗 AIS 的不良反应主要为出血, 包括皮肤出血、脑出血和牙龈出血等, 但两组患者的不良反应发生率均较低且症状较轻。1 篇间接比较 Meta 分析^[16] 结果显示, 与依达拉奉右莰醇相关的严重不良事件主要为脑卒中和肺部感染, 其发生率与依达拉奉组的差异无统计学意义 (P>0.05), 且发生率均较低, 但涉及神经节苷脂的研究未提及严重不良事件, 故神经节苷脂的安全性可能优于依达拉奉右莰醇。

2.6 经济性评价

5 篇药物经济学研究^[17-21] 结果均表明, 从我国卫生体系角度, 依达拉奉右莰醇治疗 AIS 具有经济优势。文献^[17] 和文献^[19] 比较了依达拉奉右莰醇与依达拉奉的经济性, Shi 等^[17] 的研究构建决策树和 Markov 混合模型分析依达拉奉右莰醇在模拟 1.5 和 30 年时的经济性, 结果显示, 依达拉奉右莰醇具有经济性的概率分别为 76.30%、98.90% 和 99.50%, 模拟 30 年的结果表明, 依达拉奉右莰醇的增量成本为 2 201.07 元, 增量效用为 0.25 QALYs, 以 2021 年我国 1.5 倍人均国内生产总值 (GDP) 为支付意愿 (WTP) 阈值, 依达拉奉右莰醇具有经济优势; 周莎莎等^[19] 的研究构建决策树模型分析使用依达拉奉右莰醇后 1 个月和 5 年的经济性, 结果显示, 以 2022 年我国 1 倍人均 GDP 为 WTP 阈值时, 依达拉奉右莰醇在短期和长期治疗中均具有经济优势。文献^[20] 采用匹配调整间接比较依达拉奉右莰醇与丁苯酞的经济性, 基础分析结果显示, 在模拟时限为 90 d、5 年和终身时, 依达拉奉右莰醇均具有较低的治疗成本和更高的 QALY, 为绝对优势方案。文献^[21] 采用匹配调整间接比较依达拉奉右莰醇与尤瑞克林的经济性, 基础分析结果显示, 在模拟时限为 40 年时, 依达拉奉右莰醇的增量成本为 856 元, 增量效用为 0.153 QALYs, ICER 为 80 976 元/QALY, 依达拉奉右莰醇具有经济性; 概率敏感性分析结果显示, 以 2021 年我国 1.5 倍人均 GDP 为 WTP 阈值, 依达拉奉右莰醇具有 100% 的经济优势。文献^[18] 采用真实世界数据, 构建 Markov 模型比较丁苯酞和尤瑞克林联合与不联合依达拉奉右莰醇治疗 AIS 的经济性, 基础分析结果显示, 治疗后 13 年, 联合依达拉奉右莰醇治疗的增量成本为 2 800.97 元, 增量效用为 0.063 QALYs, 以 2021 年我国 3 倍人均 GDP 为 WTP 阈值, 依达拉奉右莰醇具有显著经济优势。

3 讨论

在有效性方面, 依达拉奉右莰醇在改善神经功能缺损和日

常生活自理能力以及临床疗效上均有明显优势。AIS 的发生是由多种病理生理过程共同作用的结果,治疗上应综合考虑多种策略,包括血管再通、神经保护、抗凝和抗血小板等^[22]。联合依达拉奉右莰醇治疗可较丁苯酞或阿替普酶及其他药物单药治疗显著提高 AIS 患者的临床疗效,表明在血管再通治疗上加用神经保护治疗,或适当联合应用多种机制的脑保护剂,可减少 AIS 导致的脑损伤,并改善患者的临床预后。相较于依达拉奉,依达拉奉右莰醇作为一种多靶点脑细胞保护剂,不仅能够清除氧自由基,还能抑制氧化应激损伤和炎症反应,可提供更全面的神经保护^[23]。本研究结果显示,依达拉奉右莰醇治疗后的 NIHSS 评分、mRS 评分和 BI 评分均较依达拉奉有明显改善,提示在 AIS 的治疗中应探索更为完善的脑细胞保护措施。

在安全性方面,依达拉奉右莰醇与依达拉奉不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),不良反应类型较为一致。本研究纳入的文献中,仅有 1 篇比较了依达拉奉右莰醇与神经节苷脂的安全性,神经节苷脂的安全性可能较好,但两者缺乏头对头临床研究或真实世界数据的比较,需要进一步研究。联合依达拉奉右莰醇治疗与丁苯酞或阿替普酶单药治疗相比,不良反应主要为胃肠道反应、发热和肝功能异常,未见新增不良反应类型,且其不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。总体来看,依达拉奉右莰醇的安全性良好。

在经济性方面,基于真实世界数据和临床研究数据的经济学研究结果均表明,依达拉奉右莰醇具有经济优势。5 篇药物经济学研究均基于我国卫生体系角度进行分析,研究时间集中于近 3 年,期间依达拉奉右莰醇的价格未见明显调整,研究结果较为适用于当前医疗环境。但相关研究集中于我国卫生体系研究角度进行评价,仅考虑直接医疗成本,而 AIS 属于慢性病范畴,实际治疗中还涉及其他成本,如患者及家属的时间成本、患者丧失劳动能力所导致的劳动力损失等间接成本,这同样是 AIS 患者和社会巨大的经济负担^[24]。后续研究应考虑从全社会角度出发,将相关间接成本纳入考量。

本研究尚有局限性:(1)仅纳入中英文研究进行定性评价,可能存在一定偏倚;(2)纳入的 SR/Meta 分析的质量相对较差,研究缺乏对关键条目的评价,结果可能存在一定偏倚;(3)本研究采用 CHEERS 2022 量表对纳入的经济学研究的完整性和规范性进行评估,该过程可能受到研究者对条目理解差异的影响,具有一定的主观性。

综上所述,依达拉奉右莰醇治疗 AIS 具有良好的有效性、安全性和经济性。但由于纳入的 SR/Meta 分析数量有限且质量相对偏低,依达拉奉右莰醇的有效性和安全性尚需高质量的随机对照研究加以验证;同时,期待更多基于全社会角度和头对头临床研究数据的经济学评价。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

[1] 中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中医学组,中国卒中医学学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急救中国专家共识(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(7):

557-564.

[2] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[3] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL D R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions [J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16.

[4] NI W Y, KUNZ W G, GOYAL M, et al. Quality of life and cost consequence of delays in endovascular treatment for acute ischemic stroke in China[J]. *Health Econ Rev*, 2022, 12(1): 4.

[5] 武明芬,官海静,孙阿宁,等. 5 种神经保护剂在急性缺血性卒中治疗中的应用现状与处方趋势分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2024, 22(4): 32-40.

[6] LYDEN P, BUCHAN A, BOLTZE J, et al. Top priorities for cerebroprotective studies—a paradigm shift: report from STAIR XI [J]. *Stroke*, 2021, 52(9): 3063-3071.

[7] FU Y, WANG A X, TANG R H, et al. Sublingual Edoxone Dextrorotatory for the treatment of acute ischemic stroke: the TASTE-SL randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(4): 319-326.

[8] XU J, WANG A X, MENG X, et al. Edoxone Dextrorotatory versus Edoxone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 772-780.

[9] 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.

[10] INAHTA. A checklist for health technology assessment reports[EB/OL]. (2007-08) [2024-08-19]. https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_English.pdf.

[11] ISPOR. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 resources [EB/OL]. [2024-08-19]. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

[12] 李红兵,杜旭朋,洪术霞,等. 依达拉奉右莰醇和依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中疗效对比 Meta 分析[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(24): 2773-2778.

[13] 刘菁芸. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性卒中疗效与安全性的荟萃分析[J]. *北方药学*, 2023, 20(9): 166-170.

[14] 石岩硕,要凯青,曹格溪,等. 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗急性脑梗死的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(5): 598-601, 605.

[15] 石岩硕,邱学佳,曹格溪,等. 依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(3): 333-336.

[16] 周梦,张卫芳,张赟,等. 依达拉奉右莰醇与神经节苷脂改善急性脑梗死神经功能的间接比较 Meta 分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(2): 242-245, 251.

[17] SHI F H, HE Z X, WANG L, et al. Cost-effectiveness of Edoxone Dextrorotatory versus edoxone for the treatment of acute ischemic stroke in China: based on the TASTE study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938239.

[18] 张美燕,张红楠,武小琦,等. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的药物经济学评价[J]. *中国医院用药评价与分析*,

2023, 23(12): 1499-1503.

- [19] 周莎莎, 陈向凡, 陈霞. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的成本-效用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(1): 68-74.
- [20] LI J C, CAO W H, ZHAO F, et al. Cost-effectiveness of Edaravone Dexborneol versus dl-3-n-butylphthalide for the treatment of acute ischemic stroke: a Chinese health care perspective[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 436.
- [21] CHEN P Y, LUO M J, CHEN Y Q, et al. Cost-effectiveness of Edaravone Dexborneol versus human urinary kallidinogenase for acute ischemic stroke in China[J]. Health Econ Rev, 2024, 14(1): 7.

- [22] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. JAMA, 2021, 325(11): 1088-1098.
- [23] XU J, WANG Y L, WANG A X, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial [J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4(3): 109-114.
- [24] NGUYEN C P, LAHR M M, VAN DER ZEE D J, et al. Cost-effectiveness of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2023, 8(3): 638-646.

(收稿日期:2024-08-25 修回日期:2024-10-11)

(上接第 597 页)

癌的具体用法,从现有的研究可见,注射用雷替曲塞超适应证用药现象不明显^[13]。

尽管超说明书用药具有一定的合理性,对于肝癌、胃癌或其他恶性肿瘤患者十分必要,但是我国对于超说明书用药缺乏统一的管理,且超适应证用药尚无统一标准^[14]。因此,为了提高注射用雷替曲塞抗肿瘤的安全性和有效性,尽可能降低不良反应发生率,临床上应对其用药情况进行分析,从而为注射用雷替曲塞超适应证用药提供循证依据^[15]。马中骏等^[16]的研究结果表明,雷替曲塞联合伊立替康方案用于二线治疗晚期结直肠癌,其客观缓解率、疾病空置率优于 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康(FOLFIRI)方案,不良反应方面仅肝功能异常发生率高于 FOLFIRI 方案,雷替曲塞联合伊立替康方案有望成为晚期结直肠癌二线治疗的理想方案,能为指导临床后续用药提供依据。本研究中,未能检索得到符合要求的指南,仅获得 1 篇符合要求的系统评价,该系统评价于 2017 年发表,涉及 8 项研究(6 项前瞻性队列研究、2 项随机试验),合计样本量为 741 例,AMSTAR 得分为 6 分。经循证医学证据评价,注射用雷替曲塞超适应证用于治疗晚期结直肠癌、晚期胃癌和胆管癌为合理用药,其余超适应证用药为不合理用药。从该结果可以看出,注射用雷替曲塞超适应证用药具有循证证据,且多源于系统评价。但是,系统评价的总体证据以低等级为主,对预测值把握有限,预测值与真实值可能存在偏差,均需要进一步研究与探讨。

参考文献

- [1] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌伴微血管侵犯诊断和治疗中国专家共识(2024 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 153-164.
- [2] 屈中玉, 万里新, 刘扬帆, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗晚期直肠癌的疗效分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(11): 1180-1182, 1186.
- [3] 刘瑾, 王玉华. 雷替曲塞、奥沙利铂与手术联合治疗局部晚期结直肠癌的临床疗效分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(5): 262-264.
- [4] KULKARNI R S, WEISER B P. Effect of uracil DNA glycosylase activity on the efficacy of thymidylate synthase inhibitor/HDAC

inhibitor combination therapies in colon cancer [J]. FASEB J, 2022, 36(S1): R3096.

- [5] 石琪, 张芸. 复方苦参注射液、奥沙利铂联合雷替曲塞对晚期结直肠癌患者的近远期疗效及免疫功能的影响分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(3): 278-282, 286.
- [6] 杜炜玮, 段铮, 马纯政, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂在晚期大肠癌患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2022, 20(12): 1253-1255, 1259.
- [7] 余江跃, 王力群, 吴芳华, 等. 雷替曲塞联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌的临床效果及安全性[J]. 临床合理用药, 2024, 17(17): 107-110.
- [8] 叶云, 马光晔, 张幸国. 雷替曲塞联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的超说明书用药循证评价[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 920-925.
- [9] 王佳蕾, 李进, 秦叔逵, 等. 雷替曲塞或氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心 III 期临床试验[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 6-11.
- [10] 赵天号, 张银旭. 雷替曲塞腹腔热灌注化疗联合 D2 根治性胃切除术治疗局部进展期胃癌疗效和安全性研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(11): 1428-1431.
- [11] 肖家全, 张勇. 术中腹腔灌注雷替曲塞法治疗结直肠癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(6): 811-814.
- [12] 孙鹏, 鲁雯雯. 吨唑替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗耐药结直肠癌的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(17): 81-85.
- [13] 杨微, 张文周, 林晓贞, 等. 雷替曲塞不良反应特点的分析与评价[J]. 广州医药, 2017, 48(5): 50-53.
- [14] 马宇趁, 焦胜春, 李梦晨, 等. 某院住院患者免疫检查点抑制剂超适应证用药现状分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(9): 821-826.
- [15] 戴芳, 吴斌. 2016—2020 年某三甲医院静脉用药调配中心抗肿瘤药物不合理用药横断面调查分析[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(1): 64-68.
- [16] 马中骏, 孙颖琳, 王婧, 等. 雷替曲塞联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(2): 218-221.

(收稿日期:2024-08-14 修回日期:2024-11-21)