

格列喹酮对比格列本脲治疗2型糖尿病有效性和经济性的系统评价^Δ

杨蕊*, 崔学艳, 李妍, 王鹏, 李宏建, 苏乐群(山东省千佛山医院药学部, 济南 250014)

中图分类号 R977.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0777-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.20

摘要 目的:系统评价格列喹酮对比格列本脲治疗2型糖尿病的有效性和经济性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库,收集格列喹酮对比格列本脲治疗2型糖尿病的有效性和经济性的随机对照试验(RCT),采用Rev Man 5.2统计软件对有效性进行系统评价,采用Treeage pro 2011软件绘制决策树模型进行成本-效果分析。结果:有效性部分纳入4项RCT,合计150例患者。Meta分析结果显示,格列喹酮与格列本脲治疗2型糖尿病的疗效相当,在改善患者空腹血糖水平[MD=0.67,95%CI(-0.09,1.42), $P=0.08$]和糖化血红蛋白水平[MD=0.25,95%CI(-0.12,0.62), $P=0.18$]方面,差异无统计学意义。经济性研究发现,格列喹酮对比格列本脲的增量成本-效果比为1 159.56元/HbA_{1c}。结论:格列喹酮与格列本脲治疗2型糖尿病的疗效相当,格列本脲的经济性较好。由于纳入研究数量较少,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 格列喹酮;格列本脲;随机对照试验;有效性;经济性;系统评价

Effectiveness and Economy of Gliquidone versus Glibenclamide in the Treatment of Type 2 Diabetes: Systematic Evaluation

YANG Rui, CUI Xue-yan, LI Yan, WANG Peng, LI Hong-jian, SU Le-qun(Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness and economy of gliquidone versus glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Medline, EMBase, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about gliquidone vs. glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes were collected; the effectiveness was evaluated by using Rev Man 5.2 software, and cost-effectiveness analysis was conducted with decision tree model drawn by Treeage pro 2011 software. **RESULTS:** 4 RCT were included, involving 150 patients in total. Results of Meta-analysis showed that therapeutic efficacy of gliquidone was similar to glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes, and there was no statistical significance in the improvement of FPG [MD=0.67, 95% CI(-0.09, 1.42), $P=0.08$] and HbA_{1c} [MD=0.25, 95% CI(-0.12, 0.62), $P=0.18$]. Results of economy study showed, the incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of gliquidone vs. glibenclamide was 1 159.56 yuan/HbA_{1c}. **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy of gliquidone is similar to glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes, glibenclamide has better economical efficiency. Due to the small number of included studies, it remains to be confirmed with large-samples and high-quality RCT.

KEYWORDS Gliquidone; Glibenclamide; Randomized controlled trials; Effectiveness; Economy; Systematic evaluation

糖尿病(Diabetes mellitus)是由遗传和环境因素共同作用而引起的一组以糖代谢紊乱为主要表现的临床综合征。近年来,我国糖尿病患病率显著上升。2010年对我国18岁以上人群糖尿病患病情况的调查显示,糖尿病患病率高达9.7%,其中以2型糖尿病为主,占90%以上,提示糖尿病的防治工作任务艰巨^[1]。目前,2型糖尿病的口服降糖药种类繁多,磺脲类促泌剂仍是降糖治疗的基本药物之一。格列喹酮和格列本脲均属于国家基本药物,本文运用系统评价的方法,从有效性和安全性的角度出发,对两者进行分析评价,以为临床选择有效、经济的治疗药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索PubMed、Medline、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(维普)、万方数字化期刊全文数据库等。英文检索词包括“Gliquidone”“Glibenclamide”“Diabetes”“Randomized controlled trial”等;中文检索词包括“格列喹酮”“格列本脲”“2型糖尿病”“随机对照试验”等。各数据库检索时限为数据库建库起至2013年。

1.2 纳入标准

纳入研究类型为国内外公开发表的临床随机对照试验(Randomized controlled trials, RCT),语种限定为中文和英文。研究对象为符合世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准的患者,性别与年龄不限。试验组患者给予格列喹酮治疗,

^Δ基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0531-89268352。E-mail:xyyxr@163.com

对照组患者给予格列本脲治疗,单药或与其他药物联合治疗均可。有效性指标包括空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c});经济性指标选择HbA_{1c}的降低值,采用成本-效果法进行评价,具体包括:(1)成本-效果比(C/E),即每产生1个效果所消耗的成本;(2)增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),即每获得1个增加的效果所消耗的增量成本。在成本计算中,为了保持评价的一致性,不考虑直接非医疗成本等,只纳入药品成本和发生不良反应的治疗成本。

1.3 排除标准

研究对象合并严重并发症或其他疾病;重复检出或发表的文献;未公开发表的、只有摘要或研究数据不完整的文献。

1.4 资料提取

根据Cochrane系统评价员手册5.2版设计数据提取表格,按照表格提取资料。由两位研究者分别独立检索、纳入和评价文献。如果二者之间出现矛盾,通过讨论解决,必要时交由第三方决定。资料提取内容包括:(1)患者特征:年龄、性别;(2)干预措施:试验组与对照组的具体用药方案、患者人数及疗程;(3)失访人数;(4)结局指标包括FPG和HbA_{1c}以及相应的经济学指标。

1.5 文献质量评价

文献质量评价采用Cochrane系统评价员手册5.2版的质量评价标准:(1)是否采用随机方法;(2)是否分配隐藏;(3)结果评价者是否对组别分配采用盲法;(4)医疗服务提供者是否采用盲法;(5)受试者是否采用盲法;(6)是否报道退出和失访;(7)是否选择性报道结果。

1.6 统计学方法

在有效性评价中,应用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。采用 χ^2 检验并计算统计量 I^2 ,对纳入的研究数据进行异质性分析。如果 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$,提示各研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,提示存在异质性,则分析差异原因,如果原因可忽略,采用随机效应模型进行分析,如果不可忽略则采用描述性分析。连续性变量采用均数差(MD)分析,运用方差倒数权重法计算;计数资料采用比值比(OR)分析,运用Mantel-Haenszel法计算,以95%可信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

在经济学评价中,以HbA_{1c}降低值作为经济性评价的效果指标,明确相应的药品成本和不良反应治疗成本,采用Treeage pro 2011软件绘制决策树模型,根据决策树中各节点发生率及相应的成本进行成本-效果分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

英文数据库共检索出109篇文献,中文数据库共检索出36

篇文献。经阅读摘要初筛和阅读全文复筛,最终入选4篇(项)RCT^[2-5],均为英文文献,包括150例患者。文献筛选流程详见图1,纳入研究基本信息详见表1。

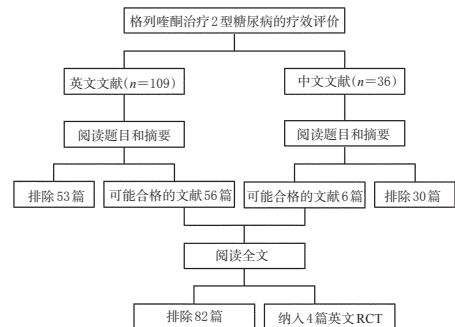


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	组别	例数	干预措施	疗程	结局指标
Borthwick LJ ^[3]	试验组	20	格列本脲初始剂量30 mg, qd; 若餐后1 h 血糖在8.3~15.5 mmol/L之间, 再加15或30 mg; 若超过15.5 mmol/L, 再加30 mg	8周	HbA _{1c} , FPG
	对照组	20	格列本脲初始剂量5 mg, qd; 若餐后1 h 血糖在8.3~15.5 mmol/L之间, 加2.5或5 mg; 若超过15.5 mmol/L, 再加5 mg		
Ciccarone A ^[4]	试验组	22	格列本脲初始剂量30 mg, qd; 然后根据HbA _{1c} 水平调整, 每日最大量为90 mg	4个月	HbA _{1c} , FPG
	对照组	21	格列本脲初始剂量5 mg, qd; 然后根据HbA _{1c} 水平调整, 每日最大量为15 mg		
Harrower AD ^[5]	试验组	22	格列本脲平均剂量70 mg/d(30~120 mg/d)	1年	HbA _{1c}
	对照组	23	格列本脲平均剂量7.5 mg/d(2.5~300 mg/d)		
Nikkilä K ^[2]	试验组	11	格列本脲初始剂量30 mg, qd; 4周后若FPG超过7.5 mmol/L, 剂量增加至30 mg, bid	20周	HbA _{1c} , FPG
	对照组	11	格列本脲初始剂量5 mg, qd; 4周后若FPG超过7.5 mmol/L, 剂量增加至5 mg, bid		

2.2 纳入研究质量评价结果

4项研究均采用随机方法分组,并进行了分配隐藏。其中,2项研究采用三盲法^[3-4],另外2项研究未进行盲法试验。4项研究均对失访与退出患者的情况及原因进行了说明,且均未进行选择性结果报道。纳入研究质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究质量评价结果

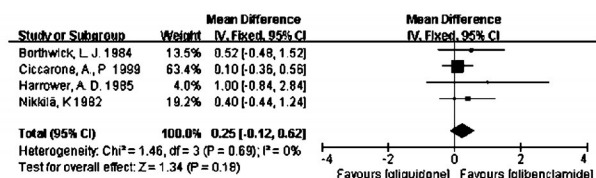
Tab 2 Quality evaluation of included studies

评价项目	Borthwick LJ ^[3]	Ciccarone A ^[4]	Harrower AD ^[5]	Nikkilä K ^[2]
1.是否采用随机方法	是	是	是	是
2.是否分配隐藏	是	是	是	是
3.结果评价者是否对组别分配采用盲法	否	是	是	否
4.医疗服务提供者是否采用盲法	否	是	是	否
5.受试者是否采用盲法	否	是	是	否
6.是否报道退出和失访	是	是	是	是
7.是否选择性报道结果	否	否	否	否
文献质量评分	4	5	6	4

2.3 疗效的Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平 4项研究均报道了HbA_{1c},各研究间无统

计学异质性($P=0.69, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者HbA_{1c}水平比较差异无统计学意义[MD=0.25, 95%CI(-0.12, 0.62), $P=0.18$]。

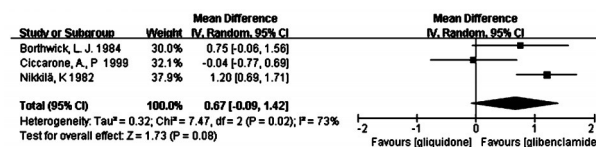


Caption
Review: gliquidone for treating type 2 diabetes
Comparison: gliquidone versus glibenclamide.
Outcome: HbA_{1c}

图2 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} in 2 groups

2.3.2 FPG水平 3项研究报道了FPG^[2-3,5],各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=73%$),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者FPG水平比较差异无统计学意义 [MD=0.67, 95%CI(-0.09, 1.42), $P=0.08$]。



Caption
Review: gliquidone for treating type 2 diabetes
Comparison: gliquidone versus glibenclamide.
Outcome: FPG.

图3 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FPG in 2 groups

2.4 经济性评价

以HbA_{1c}降低值作为经济性评价的效果指标,根据文献中数据的完整性,最终纳入Harrower AD^[4]的研究结果,得到格列喹酮和格列本脲治疗2型糖尿病患者HbA_{1c}的降低值分别为3.6%和2.8%。

2.4.1 药品成本 参考多家省级“三甲”医院实际零售价的中位数确定,格列喹酮片(70 mg)和格列本脲片(7.5 mg)的价格分别为1.28元/片和0.013元/片。

2.4.2 不良反应成本 格列喹酮和格列本脲的常见和严重不良反应是低血糖,而低血糖的治疗成本要根据低血糖程度来区分。轻症患者仅需口服糖果、果汁等含糖食品即可,重症患者需住院治疗。经咨询专家,将低血糖治疗成本定为100元。

2.4.3 模型模拟 使用决策树作为格列喹酮和格列本脲的经济性评价模型,详见图4。根据文献资料,计算各节点不同分支事件的发生率,决策树中参数名称、参数解释、参数用法及赋值详见表3。

2.4.4 成本-效果分析 根据决策树中各节点发生率及相应的成本计算格列喹酮和格列本脲的成本,以HbA_{1c}的降低值为效果指标,计算成本-效果比,详见表4。由表4可知,通过1年的治疗,格列喹酮所需成本为1 017.34元,比格列本脲治疗多花

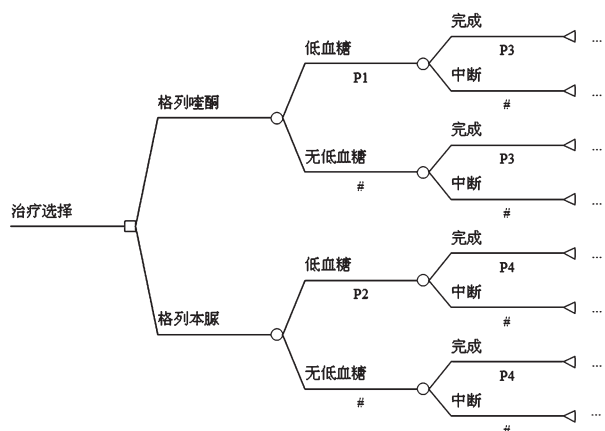


图4 格列喹酮与格列本脲的决策树模型

Fig 4 Decision tree model of gliquidone and glibenclamide

表3 决策树各参数列表

Tab 3 Parameters of decision tree

参数代码	参数名称	参数解释	参数用法	赋值
P ₁	格列喹酮低血糖发生率	使用格列喹酮的患者发生低血糖的概率	估算分支“低血糖”的发生概率	1.67%*
P ₂	格列本脲低血糖发生率	使用格列本脲的患者发生低血糖的概率	估算分支“低血糖”的发生概率	16%*
P ₃	格列喹酮疗程完成率	使用格列喹酮患者完成疗程的概率	估算结局“完成”的概率	86.36%
P ₄	格列本脲疗程完成率	使用格列本脲患者完成疗程的概率	估算结局“完成”的概率	82.61%
格列喹酮	格列喹酮价格	单片格列喹酮的价格	格列喹酮全疗程成本的基本构成部分	1.28元
格列本脲	格列本脲价格	单片格列本脲的价格	格列本脲全疗程成本的基本构成部分	0.013元
低血糖	低血糖治疗成本	发生低血糖事件治疗成本的估算值	估算不良事件处置成本的主要构成部分	100元

注: *表示纳入的文献中,未提及低血糖事件的发生。此处不良反应发生率是结合我国人群特点,参考相关文献^[6-11]得到

Note: * the incidence of hypoglycemia between gliquidone and glibenclamide, which were not mentioned in included literatures, were gained from references^[6-11] in accordance with the characteristics of population in our country
927.65元;HbA_{1c}降低值为3.6%,比格列本脲多降低0.8%;成本-效果比(Cost effectiveness ratio, CER)为282.59元/HbA_{1c},增量成本-效果比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为1 159.56元/HbA_{1c},即每增加1个HbA_{1c}单位,格列喹酮需要多付出1 159.56元。

表4 按决策树模型计算的格列喹酮和格列本脲的成本-效果分析

Tab 4 The cost-effectiveness analysis of gliquidone and glibenclamide with decision tree model

药品	成本,元	ΔHbA _{1c} , %	CER	ICER
格列喹酮	1 017.34	3.6	282.59	1 159.56
格列本脲	89.69	2.8	32.03	

3 讨论

格列本脲、格列喹酮分别属于第一代、第二代磺脲类促泌剂,均为国家基本药物。本研究通过系统评价的方法考察两药在有效性和经济性方面的差异,旨在为我国《国家基本药物

目录》的优化遴选提供依据。通过分析纳入的4项RCT,结果发现格列喹酮与格列本脲的有效性差异无统计学意义。在经济性评价中,鉴于其中3项RCT数据无法满足经济性评价指标的要求,只纳入了1项RCT评价格列喹酮和格列本脲的经济性差异。结果显示,格列喹酮降低HbA_{1c}的强度优于格列本脲,但成本也增加,两者的增量成本-效果比为1 159.56元/HbA_{1c},这个指标对于医疗保险遴选用药目录、确定药品报销比例有一定意义,需结合国家对于糖尿病支付意愿值来评价。对于增量分析的结果,决策部门在决定前还需要一定的外部判断标准,不同群体的判断标准也有差异,如医保部门和糖尿病患者是不同的。

由于文献质量的限制,4项RCT均未详细提及低血糖的发生情况,因此未进行安全性方面的Meta分析。通过查阅相关文献,发现格列本脲的不良反应发生率大大高于格列喹酮。对于糖尿病患者,评价治疗方案优劣的首要标准不是血糖降低值,而是不良反应低血糖的发生率,因此需要进一步的随机对照研究来评价两者的安全性差异,以为临床用药提供依据。

2型糖尿病患者一般需要长期服药,时间可长达十几年甚至几十年,本次系统评价纳入的研究时限在4周~1年,因此本研究结果对于指导长期用药存在一定的缺陷。对于糖尿病患者来说,生命质量年较实验室指标更有说服力,其对评价患者的长期预后亦更有意义。而纳入的研究中,评价指标均是一些短期指标,这样的研究结果具有一定的局限性。另外,在研究中发现,针对传统第一、二代磺脲类降糖药,如格列本脲、格列喹酮等的文献报道多集中发表于20世纪80年代,考虑与药品的上市时间相关,而近年的研究热点多集中于第三代磺脲类(如格列美脲)和新型制剂方面。但鉴于格列喹酮和格列本脲均为国家基本药物,因此对其进行分析评价以及进一步的研究仍具有相当的临床意义。

由于本次系统评价纳入的RCT质量不高,要得出具有说服力的结论,还有待于进行设计严谨的大规模、多中心的RCT,以减少和降低可能存在的偏倚及提供更有价值的参考。

基本药物的遴选要符合临床必需、安全有效、价格合理、使用方便等原则。我国在进行基本药物遴选时要同时考虑药物的安全性、有效性和经济性的循证证据,在参考WHO基本

药物目录的基础上结合我国实际,制订出科学、合理的基本药物目录。

参考文献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948.
- [2] Borthwick LJ, Wilson S. Diabetic control with gliquidone: a short acting sulphonylurea[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984, 26(4):475.
- [3] Ciccarone A, Cecchetti P, Orsini P, *et al.* Effects of gliquidone and glibenclamide on metabolic response and insulin receptor interaction in monocytes from patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Current Therapeutic Research*, 1999, 60(6):314.
- [4] Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas[J]. *Curr Med Res Opin*, 1985, 9(10):676.
- [5] Nikkilä K, Groop L. Glibenclamide and gliquidone in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Acta Med Scand*, 1982, 211(1/2):13.
- [6] 廖彩霞, 骆松梅, 陈剑峰. 格列喹酮与格列齐特的临床疗效及不良反应比较[J]. *临床医药*, 2011, 20(3):52.
- [7] 马清智, 李娟, 杨如香. 格列喹酮与阿卡波糖联合治疗老年糖尿病的疗效观察[J]. *药物与临床*, 2008, 5(19):71.
- [8] 王素如. 格列喹酮2种片剂治疗2型糖尿病的比较[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(5):417.
- [9] 郭美华, 马满玲, 董慧贤, 等. 1 861例抗糖尿病药物所致不良反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2012, 9(5):284.
- [10] 邹瑜红, 王国俊, 姚欣宇. 格列本脲的不良反应文献分析[J]. *华西医学*, 2009, 24(11):2 974.
- [11] 郭美华, 邱晓红, 马满玲, 等. 格列本脲致低血糖反应的文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(7):424.

(收稿日期:2014-07-04 修回日期:2015-01-05)

(编辑:申琳琳)

国家卫生计生委副主任崔丽赴长沙市调研卫生应急和医改工作

本刊讯 2015年1月28日,国家卫生计生委副主任崔丽带队赴长沙市调研卫生应急和医改工作。调研组实地走访考察了湖南省疾病预防控制中心、中南大学湘雅医院、四方坪毛家桥家禽批发市场、东风路街道社区卫生服务中心以及湖南省卫生应急物资储备中心;召开医改工作座谈会,听取湖南省卫生计生委关于卫生应急和医改工作进展情况汇报,并就相关问题进行了深入交流。

崔丽对于湖南省在积极推动卫生应急、医改工作方面取得的积极进展给予了充分肯定。崔丽强调,当前要重点加强

本地区H7N9流感和埃博拉出血热疫情的防控工作,要进一步加强活禽市场管理,采取有效措施,严防严控H7N9流感。崔丽指出,卫生应急能力建设是长期任务,下一步要做好“十三五”规划的顶层设计,进一步加强省、市、县三级卫生应急体系和专业队伍建设;要全面推进公立医院改革,加大力度稳步落实各项改革任务,争取早日取得成效。

国家卫生计生委应急办主任许树强、专员张国新,机关党委常务副书记王雪凝,体改司副司长姚建红,以及湖南省卫生计生委书记詹鸣、副主任方亦兵等陪同调研。