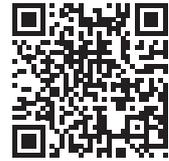


依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的快速卫生技术评估



喻芳^{1,2}, 曾露¹, 魏安华¹, 贡雪芹¹, 王璐¹

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430030)
2. 恩施市中心医院药学部 (湖北恩施 445000)

【摘要】目的 快速评价依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中 (AIS) 的有效性、安全性和经济性, 为临床决策提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库及国内外卫生技术评估 (HTA) 机构官方网站, 搜集依达拉奉治疗 AIS 的 HTA 报告、系统评价 /Meta 分析和药物经济学研究文献, 检索时限均为从建库至 2024 年 10 月 1 日。2 名评价者独立筛选文献、提取资料和质量评价, 汇总结果并定性描述与分析。**结果** 共纳入文献 12 篇, 包括 9 篇系统评价 /Meta 分析、3 篇药物经济学研究。有效性方面, 与安慰剂或常规疗法 (阿替普酶、奥扎格雷) 相比, 依达拉奉单用或联合常规疗法可提高有效率、改善短期神经功能缺损评分和提高患者日常生活能力 ($P < 0.05$)。安全性方面, 依达拉奉与安慰剂、常规疗法或其他神经保护剂相比不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与单用阿替普酶相比, 依达拉奉联用阿替普酶可降低颅内出血发生率 ($P < 0.05$), 而全因死亡率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经济性方面, 依达拉奉短期使用不具备成本-效果优势, 而现有的远期研究显示其可能具有成本-效果优势。**结论** 依达拉奉治疗 AIS 具有较好的有效性和安全性, 但目前研究证据有限, 该结论仍需进一步研究和临床试验予以证实, 经济性方面也有待进一步评估。

【关键词】 依达拉奉; 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

Edaravone in the treatment of acute ischemic stroke: a rapid health technology assessment

YU Fang^{1,2}, ZENG Lu¹, WEI Anhua¹, GONG Xuepeng¹, WANG Lu¹

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

2. Department of Pharmacy, Enshi Center Hospital, Enshi 445000, Hubei Province, China

Corresponding author: WANG Lu, Email: 546701548@qq.com

【Abstract】Objective To rapidly evaluate the effectiveness, safety and economy of edaravone in treating acute ischemic stroke (AIS), and to provide the evidence-based basis for clinical decision-making. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI and WanFang Data databases and the official website of health technology assessment

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407022

通信作者: 王璐, 主管药师, Email: 546701548@qq.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

(HTA) agency were electronically searched to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies of edaravone in the treatment of AIS from the inception to October 1, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, evaluated the quality, summarized the results, and qualitatively described and analyzed the results. **Results** A total of 12 literature were included, involving 9 systematic reviews/Meta-analysis and 3 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, edaravone alone or in combination with conventional therapy (alteplase, ozagrel) increased efficiency, improved short-term neurological deficit scores and improved patients' ability to perform activities of daily living compared with placebo or conventional therapy (alteplase, ozagrel) ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between edaravone and placebo, routine treatment, or other neuroprotectants ($P > 0.05$). Combined with alteplase, it could reduce the incidence of intracranial hemorrhage compared to alteplase alone ($P < 0.05$), with no statistically significant difference in all-cause mortality ($P < 0.05$). Pharmacoeconomic studies showed that, edaravone does not have a cost-effectiveness advantage in the short term, but it may have a cost-effectiveness advantage from limited long-term studies. **Conclusion** Edaravone is effective and safe in the treatment of AIS, but there is limited research evidence and the conclusion still needs to be confirmed by further studies and clinical trials, and the economics need to be further evaluated.

【Keywords】 Edaravone; Acute ischemic stroke; Efficacy; Safety; Economy; Rapid health technology assessment

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 又名急性脑梗死, 是各种原因导致的脑组织供血障碍引起缺血缺氧性坏死, 进而出现一系列神经功能障碍的临床综合征, 是最常见的卒中类型, 约占脑卒中的 69.6%~72.8%, 是具有高致残率和死亡率的脑血管疾病^[1-2]。近年来有学者推荐神经保护治疗影响缺血瀑布的生化过程来阻断神经细胞死亡, 促进 AIS 患者神经功能恢复^[3-4]。

神经保护剂在国内临床应用广泛, 常用的神经保护剂包括神经节苷脂、依达拉奉、胞磷胆碱、长春西汀等。其中依达拉奉作为非特异性抗氧化剂和自由基清除剂^[5], 2004 年被日本卒中管理指南推荐用于治疗 AIS (B 级推荐)^[6]。《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》^[1] 提出神经保护剂的疗效和安全性尚需要开展更多高质量临床试验进一步探索 (I 级推荐, B 级证据)。2019 年依达拉奉被纳入国家第 1 批重点监控合理用药药品目录, 2023 年延续进入第 2 批目录。鉴于此, 有必要对依达拉奉治疗 AIS 的有效性、安全性和经济性进行全面评估。快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 是一种证据合成的方法, 通过快速获取并分析证据为决策者提供证据支持^[7]。与

传统卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 相比, rHTA 能简化评估流程、缩短评估时间, 具有时效性强等优点。本文基于 rHTA 方法, 多维度评估依达拉奉治疗 AIS 的临床价值, 以期为医疗机构药品遴选及临床药物治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

公开发表的 HTA 报告、系统评价 (systematic reviews, SR) /Meta 分析和药物经济学研究。

1.1.2 研究对象

诊断为 AIS 的患者。

1.1.3 干预措施

对照组给予安慰剂、基础治疗、其他神经保护剂或联合其他常规药物 (阿替普酶、奥扎格雷) 治疗; 干预组给予依达拉奉单用, 或联用与对照组相同的基础治疗和 (或) 其他常规药物治疗。

1.1.4 结局指标

有效性指标包括治疗有效率、显效率、神经功能缺损改善、卒中严重程度、美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of health stroke

scale, NIHSS) 评分、日常生活活动能力 (activity of daily living, ADL) 评分、Barthel 指数 (Barthel index, BI) 评分、神经功能缺损量表 (nervous functional deficiency scale, NDS) 评分、治疗后 90 d NIHSS 评分优良率 (以 NIHSS 评分为 0 或 1 判定为优良) 和 BI 指数评分优良率 (以 BI 评分 ≥ 95 分判定为优良)、治疗后 90 d 致残及死亡率 [以神经功能恢复量表 (modified rankin scale, mRS) 评分 > 2 判定为致残及死亡]; 安全性指标包括全因死亡率、颅内出血发生率、药品不良反应发生率; 经济性指标包括最小成本、增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①重复发表的文献; ②数据缺乏或无法获取全文的文献及摘要; ③非中文、英文文献; ④干预措施或对照措施混乱、无法区分的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of

Science、Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库, 同时检索国际卫生技术评估协会 (International Society of Technology Assessment in Health Care, ISTAHC)、国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、加拿大药物和卫生技术局 (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 等 HTA 机构的官方网站, 搜集关于依达拉奉治疗 AIS 的 HTA 报告、SR/Meta 分析以及药物经济学研究文献。检索时限均为从建库至 2024 年 10 月 1 日。英文检索关键词包括: edaravone、MCI-186、stroke、systematic review、meta analysis、economic 和 cost; 中文检索词包括: 依达拉奉、神经保护剂、卒中、梗死、梗塞、系统评价、Meta 分析、荟萃分析、成本、费用、经济等。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[Title/Abstract]
#2 "edaravone"[MeSH Terms] OR "edaravone"[Title/Abstract] OR "MCI-186"[MeSH Terms] OR "edaravone"[Title/Abstract]
#3 "meta-analysis" [Publication Type] OR "meta analysis" [Title/Abstract] OR "meta analysis" [MeSH Terms]
OR "systematic review" [Title/Abstract] OR "economics"[MeSH Terms] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms]
OR "cost"[Title/Abstract] OR "economic"[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名评价者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 通过讨论或咨询第 3 名评价者确定。文献筛选时先阅读文题, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取的内容包括: 纳入研究的基本信息、研究对象的基本特征、样本量、干预措施、对照措施、关键结局指标和研究结论等。

HTA 报告采用 INAHTA 制定的 HTA 清单^[8]进行评价; SR/Meta 分析采用系统评价评估测量工具 (a measurement tool to assess systematic reviews II, AMSTAR II) 量表^[9]进行质量评价; 药物经济学研究采用 2022 版卫生经济学评价综合报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表^[10]进行质量评价。

1.4 统计学分析

根据纳入的文献研究的类型, 采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总。对同一个结局指标有多个结果数据的, 通过权衡研究质量、发表时间和患者例数等选择最优数据报告。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 437 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 12 篇文献^[3, 11-21], 其中 SR/Meta 分析 9 篇^[3, 11-18]、药物经济学研究 3 篇^[19-21]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价结果

9 篇 SR /Meta 分析^[3, 11-18]主要评价了依达拉奉对比安慰剂、基础治疗方案, 或在此基础上加用其他药物治疗 AIS 的有效性与安全性, 见表 1。

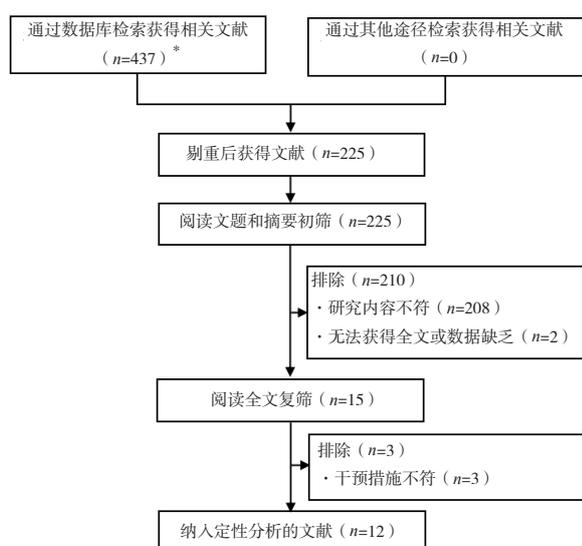


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed ($n=26$)、Embase ($n=36$)、Cochrane Library ($n=27$)、Web of Science ($n=19$)、CNKI ($n=176$)、WanFang Data ($n=153$)。

3篇药物经济学研究^[19-21]中2篇来自中国、1篇来自日本，见表2。

纳入SR/Meta分析的质量评价结果显示，2篇文献^[11, 15]评为高质量；余7篇文献评为低质量，总体质量不高，见表3；纳入经济学的质量评价

结果显示，1篇文献^[19]质量尚可，另2篇文献^[20-21]主要缺陷集中在条目6、8、10、15、27、28等，总体质量不高，见表4。

2.3 有效性评价

4篇Meta分析^[12-14, 18]考察了依达拉奉的有效率，依达拉奉单用或联用基础治疗+奥扎格雷分别与对照组（安慰剂组、基础治疗组或奥扎格雷+基础治疗组）相比，能显著提高有效率（ $P < 0.05$ ）。1篇文献^[13]考察了依达拉奉的显效率，与基础治疗相比，依达拉奉显著提高显效率（ $P < 0.05$ ）。在改善短期神经功能缺损指标和日常生活能力指标方面，7篇文献^[3, 11, 13-14, 16-18]比较了NIHSS评分或NIHSS评分优良率，4篇文献^[3, 11, 13-14]比较了BI评分，结果显示依达拉奉单药或联合基础治疗、奥扎格雷、阿替普酶治疗组在改善AIS患者短期神经功能缺损指标和日常生活能力指标方面分别优于安慰剂组、基础治疗组和不含依达拉奉的奥扎格雷或阿替普酶治疗组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。1篇文献^[15]提示了依达拉奉联合阿替普酶在降低患者卒中严重程度方面优于单用阿替普酶，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

2篇文献^[11, 17]比较了依达拉奉单药组与安慰剂组治疗后90d的致残及死亡率，结果提示2组

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 1. General characteristics of included SR/Meta-analysis

纳入研究	纳入研究类型	分析类型	纳入研究数量	研究对象	纳入患者数 (依达拉奉组)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
王凯 2020 ^[3]	RCT	网状Meta分析	56	AIS	-	依达拉奉+基础治疗 vs. 丁苯酞+基础治疗 vs. 神经节苷脂+基础治疗 vs. 长春西汀+基础治疗 vs. 胞磷胆碱+基础治疗 vs. 基础治疗或安慰剂	③④
Zhao 2022 ^[11]	RCT	SR/Meta分析	13	AIS	2 102 (1 150)	依达拉奉 vs. 安慰剂, 或 依达拉奉+阿替普酶 vs. 阿替普酶	③④⑦⑧⑨
马爱霞 2013 ^[12]	RCT	Meta分析	23	AIS	1 820 (909)	依达拉奉+奥扎格雷+基础治疗 vs. 奥扎格雷+基础治疗	①⑥
何建丽 2020 ^[13]	RCT	Meta分析	18	AIS	3 176 (2 009)	依达拉奉 vs. 基础治疗	①②③④⑧
张竞文 2022 ^[14]	RCT	Meta分析	20	2型糖尿病合并AIS	1 629	依达拉奉+安慰剂或其他神经保护剂 vs. 安慰剂或其他神经保护剂	①③④⑧
Hu 2021 ^[15]	RCT	Meta分析	17	AIS	1 877 (939)	依达拉奉+阿替普酶 vs. 阿替普酶	⑤⑨⑩

续表1

纳入研究	纳入研究类型	分析类型	纳入研究数量	研究对象	纳入患者数 (依达拉奉组)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Chen 2021 ^[16]	RCT	Meta分析	7	AIS	2 069	依达拉奉+基础治疗 vs. 基础治疗	③⑧⑩
Yang 2013 ^[17]	RCT	Meta分析	16	AIS	1 807 (909)	依达拉奉 vs. 安慰剂或基础治疗	③⑦
Yang 2014 ^[18]	RCT	网状Meta分析	145	AIS	-	依达拉奉vs..安慰剂	①③

注: RCT. 随机对照试验; ①有效率; ②显效率; ③治疗后NIHSS评分; ④BI评分; ⑤卒中严重程度; ⑥NDS评分; ⑦死亡或残疾 (mRS评分 > 2) 率; ⑧药品不良反应发生率; ⑨颅内出血发生率; ⑩全因死亡率。

表2 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 2. General characteristics of included pharmacoeconomic research

纳入研究	国家/地区	研究方法	研究视角	货币	时限	研究对象	干预措施 vs. 对照措施
Shinohara 2013 ^[19]	日本	成本-效果分析	日本医疗支付方	日元	5年、10年	AIS	依达拉奉 vs. 奥扎格雷钠
毛玉芳 2014 ^[20]	中国	成本-效果分析	未提及	人民币	14 d	AIS	依达拉奉 vs. 长春西汀
刘国恩 2012 ^[21]	中国	成本-效果分析	未提及	人民币	14 d	AIS	依达拉奉+对照措施 vs. 神经节苷脂+对照措施 vs. 马来酸桂哌齐特+对照措施 vs. 对照措施

表3 纳入SR/Meta分析的质量评价结果

Table 3. Quality evaluation results of included SR/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
王凯 2020 ^[3]	是	否	否	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	低
Zhao 2022 ^[11]	是	是	是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
马爱霞 2013 ^[12]	是	否	否	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
何建丽 2020 ^[13]	是	否	否	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	低
张竞文 2022 ^[14]	是	否	是	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
HU 2021 ^[15]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Chen 2021 ^[16]	是	否	是	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Yang 2013 ^[17]	是	否	是	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Yang 2014 ^[18]	是	否	是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低

注: 1. 研究问题和纳入标准是否基于PICOS; 2. 是否声明在SR前制定研究方案; 3. 研究设计的选择依据是否给予解释; 4. 采用了全面的检索策略; 5. 研究筛选是否具有可重复性; 6. 数据提取具有可重复性; 7. 提供了排除文献清单以及排除原因; 8. 详细描述了纳入的研究基本信息; 9. 纳入研究的偏倚风险评估方法是否合理; 10. 报告纳入各项研究的基金资助信息; 11. 如进行了Meta分析, 是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析; 12. 如进行了Meta分析, 是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响; 13. 讨论和解释SR结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险; 14. 是否对研究结果存在的异质性进行合理的解释和讨论; 15. 考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响; 16. 报告了所有潜在利益冲突的来源。

表4 纳入药物经济学研究的质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of included pharmacoeconomic research

纳入研究	评价条目																													
	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		
Shinohara 2013 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否
毛玉芳 2014 ^[20]	是	是	是	是	是	否	是	否	否	是	是	是	是	否	否	否	是	否	否	是	是	是	是	是	是	否	是	否	否	否
刘国恩 2012 ^[21]	是	是	是	否	是	否	是	否	否	是	是	是	是	否	否	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是	否	是	否	否	否

注: 1. 题目; 2. 摘要; 3. 背景和目的; 4. 卫生经济学分析计划; 5. 研究人群; 6. 研究现场和地点; 7. 研究对象; 8. 角度; 9. 时间范围; 10. 贴现率; 11. 结果指标选择; 12. 研究指标测量; 13. 结果评估; 14. 资源与成本的测量与评价; 15. 币种、价格日期与兑换; 16. 模型的基本原理与描述; 17. 分析与假设; 18. 描述异质性; 19. 描述分布效应; 20. 描述不确定性; 21. 描述患者或其他受影响人群参与与研究方法; 22. 研究参数; 23. 主要结果总结; 24. 不确定性影响分析; 25. 患者和其他相关人群参与与研究影响; 26. 研究结果、局限性、普遍性和当前知识; 27. 资金来源; 28. 利益冲突。

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1项网状Meta分析^[3]间接比较了依达拉奉、神经节苷脂、丁苯酞、长春西汀和胞磷胆碱5种临床常见神经保护剂治疗在提高ADL与治疗

7 d、14 d和28 d的NIHSS评分变化,结果提示依达拉奉与神经节苷脂效果相当 ($P > 0.05$),但显著优于基础治疗 ($P < 0.05$)。有效性评价见表5。

表5 依达拉奉治疗AIS患者的有效性评价

Table 5. Effectiveness evaluation of edaravone in the treatment of acute ischemic stroke

项目	效应量及其95%CI	P	文献*
有效率	OR=3.75, 95%CI (2.49, 5.64) ^[14]	<0.001 ^[14]	[12-14, 18]
显效率	OR=2.35, 95%CI (1.94, 2.84) ^[13]	<0.01 ^[13]	[13]
治疗后90 d NIHSS评分优良率	RR=1.54, 95% CI (1.27, 1.87) ^[16]	<0.01 ^[16]	[13-14, 16-18]
ADL评分	MD=12.24, 95%CI (8.91, 15.57) ^[14]	<0.05 ^[14]	[13-14]
卒中严重程度	MD=3.95, 95%CI (2.92, 4.99) ^[15]	<0.001 ^[15]	[15]
治疗后7 d NIHSS评分	WMD=-2.5, 95%CI (-3.8, -1.1) ^[3]	<0.05 ^[3]	[3]
治疗后14 d NIHSS评分	WMD=-3.4, 95%CI (-4.3, -2.6) ^[3]	<0.05 ^[3]	[3, 11]
治疗后14 d NDS评分	WMD=-4.436, 95%CI (-5.534, -3.337) ^[12]	<0.001 ^[12]	[12]
治疗后14 d BI评分	MD=23.95, 95%CI (18.48, 29.41) ^[11]	<0.001 ^[11]	[3, 11, 13-14]
治疗后28 d NIHSS评分	MD=-4.40, 95%CI (-5.49, 3.31) ^[11]	<0.001 ^[11]	[3, 11]
治疗后90 d BI评分	MD=17.20, 95%CI (3.10, 31.30) ^[11]	0.02 ^[11]	[3, 11, 13-14]
长期随访NIHSS评分	MD=-1.81, 95% CI (-6.03, 2.41) ^[11]	0.40 ^[11]	[11]
治疗后90 d致残及死亡率	RR=0.75, 95% CI (0.45, 1.23) ^[11]	0.25 ^[11]	[11, 17]

注: *若某一结局指标有多篇文献报道,采用量表评定质量最优研究中的结果进行描述。

2.4 安全性评价

4篇文献^[11, 13-14, 16]考察了药品不良反应发生率,结果显示依达拉奉与安慰剂、基础治疗或其他神经保护剂相比,药品不良反应发生率差异无统计学意义 ($P=0.43$)^[16]; 2篇文献^[15-16]考察了全因死亡率,结果显示,与单用阿替普

酶或基础治疗组相比,依达拉奉联合阿替普酶或联合基础治疗组患者的全因死亡率差异无统计学意义 ($P=0.87$)^[15]。与单用阿替普酶相比,依达拉奉联合阿替普酶治疗患者的颅内出血发生率较低,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)^[15],见表6。

表6 依达拉奉治疗AIS患者的安全性评价

Table 6. Safety evaluation of edaravone in the treatment of acute ischemic stroke

项目	效应量及其95%CI	P	文献*
全因死亡率	OR=0.43, 95%CI (0.13, 1.42) ^[15]	0.87 ^[15]	[15-16]
颅内出血发生率	OR=0.44, 95%CI (0.29, 0.66) ^[15]	<0.001 ^[15]	[15]
药品不良反应发生率	RR=0.83, 95%CI (0.51, 1.34) ^[16]	0.43 ^[16]	[11, 13-14, 16]

注: *若某一结局指标有多篇文献报道,采用量表评定质量最优研究中的结果进行描述。

2.5 经济学评价

1篇药物经济学研究^[19]来自国外,从日本医疗支付方角度出发,基于临床试验数据构建Markov模型,比较了依达拉奉与奥扎格雷对AIS患者的远期经济性,以质量调整生命年(quality adjust life years, QALY)作为效果指标,结果显示,研究时限为5年时,依达拉奉与奥扎格雷分别获得2.9、2.7 QALYs;研究时限为10年时,依达拉奉组每例患者获得4.5 QALY,奥扎格雷组

为4.1 QALY,因此依达拉奉与奥扎格雷相比可减少总成本和提高QALY,具有成本-效果优势。2篇经济学研究^[20-21]来自国内,其中毛玉芳等^[20]采用成本-效果分析方法比较依达拉奉和长春西汀治疗AIS的经济性,结果显示长春西汀更具有成本-效果优势。刘国恩等^[21]通过间接比较的方法分析依达拉奉、神经节苷脂和马来酸桂哌齐特治疗AIS的成本-效果,得出各组有效率分别为97.15%、91.15%和81.64%,直接医疗成本分

别为 7 276、9 616 和 3 636 元，与神经节苷脂相比，依达拉奉具有成本 - 效果优势；因缺乏明确外部参考值，未能确定其与马来酸桂哌齐特相比的结果。现有的关于依达拉奉经济学评价文献，主要以早期国内研究为主，且评价时间较短，2 项研究未明确评价角度，因此不能完全体现出最新的经济学评价结果。

3 讨论

AIS 是以高发病率和死亡率受到广泛关注的一类脑血管疾病，在其治疗方面，关于神经保护剂的使用推荐意见尚不一致，因此也成为当下研究热点之一^[1]。国家卒中登录库的数据显示，我国 AIS 患者临床使用神经保护剂占 76%~77%^[22]。依达拉奉是我国临床广泛使用的一种自由基清除剂类神经保护药，本研究有效性分析结果显示，依达拉奉单药或联合治疗可提高 AIS 患者有效率、改善神经缺损功能和 ADL 评分，Yang 等^[17]进一步提出依达拉奉具有改善短期神经损伤的优势。神经保护剂间接比较结果发现，依达拉奉与神经节苷脂疗效相当，且优于基础治疗^[21]。整体来看，依达拉奉在改善短期神经损伤具有较好的有效性，但长期疗效指标改善不明显。安全性方面，依达拉奉与安慰剂、基础治疗和其他神经保护剂相比，药品不良反应发生率相似^[16]；优势在于联合阿替普酶溶栓药时可降低患者颅内出血发生率^[15]；研究^[11]报道依达拉奉常见不良反应包括肝功能异常、肾功能异常、皮疹、头晕等，但在治疗期间或治疗后均有恢复，有研究^[23]表明依达拉奉在治疗过程中均未出现严重的药品不良反应。综合而言，依达拉奉治疗 AIS 安全性较好。

经济性方面，1 篇来自日本经济学研究^[19]中，远期结果显示依达拉奉可提高患者生活质量，改善预后，其可能更具有成本 - 效果优势。国内开展的关于依达拉奉的药物经济学研究以早期文献为主，评价的时间范围均较短，集中在 14~30 d，2019 年母立峰等^[24]对已发表的有关依达拉奉药物经济学研究进行了综述，结果提示依达拉奉与多种药物相比处于劣势，但因缺乏国外研究数据，且国内依达拉奉经济性研究存在模型应用较少，缺少远期经济性研究等局限性，而 AIS 患者预后对生活质量影响较大，残疾或死亡将带来更大的疾病负担和损失，有必要开展测量

远期结局、比较远期获益的研究。从国家政策层面分析，2022 年 10 月依达拉奉注射液（扬子江药业，规格：20 mL : 30 mg × 2 支）被纳入第 7 批国家集中采购药品，中选价格 12.00 元，药费的下调促进经济性获益，但以医保方面考虑，依达拉奉医保限定的适应证仅有肌萎缩侧索硬化，治疗 AIS 则为自费药品，导致其经济性欠佳，因此未来还需要开展更多基于当下实情的高质量药物经济性研究。

本研究存在一定局限性：① rHTA 评估方法只能对纳入研究进行定性描述性分析；②尚缺乏相关的 HTA 报告，且纳入的文献中仅有 2 篇为高质量等级，部分文献质量较低；③来自国外的经济学研究仅 1 篇，且因国内外政策的变化，现有文献不能完全体现最新的经济性，故得出结论需谨慎判断；④缺乏神经保护剂间头对头的比较。总体而言，目前研究证据有限，尚需要更多更高质量研究进一步完善论证。

综上所述，依达拉奉治疗 AIS 具有一定的有效性，适用于改善短期神经功能损伤，但鉴于目前神经保护剂治疗 AIS 的临床意见尚不一致，且目前研究证据有限，该结论仍需进一步研究和临床试验予以证实。其安全性也较好，经济性方面有待进一步开展基于国内外最新数据的经济学研究。值得注意的是，依达拉奉作为国家重点监控药品，临床决策首要考虑用药合理性，避免滥用。

参考文献

- 1 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. 中华神经科杂志，2024，57(6): 523-559. [Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. Chinese Journal of Neurology, 2024, 57(6): 523-559.] DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- 2 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心，中国医师协会急诊医师分会，世界中医药学会联合会急症专业委员会，等. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. 中国急救医学，2018，38(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001.
- 3 王凯，张学琴，杨珍珍，等. 神经保护剂改善急性缺血性脑卒中神经功能的网状 Meta 分析[J]. 中南药

- 学, 2020, 18(4): 685–693. [Wang K, Zhang XQ, Yang ZZ, et al. Network Meta-analysis of neuroprotective agents for improving neurological function in acute cerebral infarction[J]. *Central South Pharmacy*, 2020, 18(4): 685–693.] DOI: [CNKI:SUN:ZNYX.0.2020-04-035](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.06.033).
- 4 杜亚明, 赵志刚. 神经保护药治疗急性缺血性脑卒中的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(6): 725–727. [Du YM, Zhao ZG. Current status of neuroprotective agents in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 34(6): 725–727.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.06.033](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.06.033).
 - 5 Yamashita T, Deguchi K, Nagotani S, et al. Vascular protection and restorative therapy in ischemic stroke[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(1): 95–97. DOI: [10.3727/096368910X532800](https://doi.org/10.3727/096368910X532800).
 - 6 Shinohara Y, Yamaguchi T. Outline of the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 and Subsequent Revision[J]. *Int J Stroke*, 2008, 3(1): 55–62. DOI: [10.1111/j.1747-4949.2008.00178.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2008.00178.x).
 - 7 李文萍, 邓平阳, 杨林. 右美托咪定用于ICU机械通气患者的快速卫生技术评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(4): 441–448. [Li WP, Deng PY, Yang L, et al. Dexmedetomidine for sedation in the ICU patients on mechanical ventilation: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(4): 441–448.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202311046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202311046).
 - 8 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. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
 - 9 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
 - 10 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 10–31. DOI: [10.1016/j.jval.2021.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008).
 - 11 Zhao K, Li GZ, Nie LY, et al. Edaravone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(12): e29–e38. DOI: [10.1016/j.clinthera.2022.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.11.005).
 - 12 马爱霞, 马骏捷, 徐丹妮. 我国依达拉奉联合奥扎格雷与单用奥扎格雷治疗急性缺血性脑卒中疗效比较的 Meta 分析 [J]. *药品评价*, 2013, 10(4): 12–18. [Ma AX, Ma JJ, Xu DN. The comparison of curative effects of treating cerebral ischemic stroke on edaravone and ozagrel and on ozagrel only in China--the meta analysis[J]. *Drug Evaluation*, 2013, 10(4): 12–18.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2809.2013.04.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2013.04.004).
 - 13 何建丽, 宣仙君, 蒋敏海. 依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中有疗效及安全性的荟萃分析 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(2): 164–170. [He JL, Xuan XJ, Jiang MH, et al. Meta-analysis on effectiveness and safety of edaravone for acute ischemic stroke[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2020, 42(2): 164–170.] DOI: [CNKI:SUN:ZJYE.0.2020-02-020](https://doi.org/CNKI:SUN:ZJYE.0.2020-02-020).
 - 14 张竞文, 陈頔, 赵紫楠, 等. 依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性和安全性系统评价 [J]. *中国药业*, 2022, 31(3): 108–114. [Zhang JW, Chen D, Zhao ZN, et al. Efficacy and safety of edaravone in the treatment of diabetes mellitus complicated with acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *China Pharmaceuticals*, 2022, 31(3): 108–114.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2022.03.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2022.03.027).
 - 15 Hu R, Guo Y, Lin Y, et al. Safety and efficacy of edaravone combined with alteplase for patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(2): 109–113. DOI: [10.1691/ph.2021.0949](https://doi.org/10.1691/ph.2021.0949).
 - 16 Chen C, Li M, Lin L, et al. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 907–917. DOI: [10.1111/jcpt.13392](https://doi.org/10.1111/jcpt.13392).
 - 17 Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: meta-analyses of data from randomized controlled trials[J]. *Dev Neurorehabil*, 2015, 18(5): 330–335. DOI: [10.3109/17518423.2013.830153](https://doi.org/10.3109/17518423.2013.830153).
 - 18 Yang B, Shi J, Chen X, et al. Efficacy and safety of therapies for acute ischemic stroke in China: a network meta-analysis of 13289 patients from 145 randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88440. DOI: [10.1371/journal.pone.0088440](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088440).
 - 19 Shinohara Y, Inoue S. Cost-effectiveness analysis of the neuroprotective agent edaravone for noncardioembolic cerebral infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(5): 668–674. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasd](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasd)

- is.2012.04.002.
- 20 毛玉芳. 依达拉奉和长春西汀治疗急性脑梗死的药物经济学评价 [J]. 河北医学, 2014, 20(6): 946-949. [Mao YF. Pharmacoeconomic Evaluation on Edaravone and Vinpocetine in Treatment of Acute Cerebral Infarction[J]. Hebei Medicine, 2014, 20(6): 946-949.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6233.2014.06.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2014.06.023).
- 21 刘国恩, 张玉哲, 范丽亚, 等. 急性缺血性脑卒中三种常用神经保护药物成本-效果分析 [J]. 中国卫生经济, 2012, 31(8): 62-65. [Liu GE, Zhang YZ, Fang LY, et al. Cost-Effectiveness of 3 Common Neuroprotective Agents for Acute Ischemic Stroke[J]. Chinese Health Economics, 2012, 31(8): 62-65.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-0743.2012.08.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0743.2012.08.021).
- 22 张世洪, 叶凯丽. 缺血性脑损伤神经保护剂应用现状与研究进展 [J]. 内科理论与实践, 2017, 12(2): 83-87. DOI: [10.16168/j.issn.1673-6087.2017.02.002](https://doi.org/10.16168/j.issn.1673-6087.2017.02.002). DOI: [10.16138/j.1673-6087.2017.02.002](https://doi.org/10.16138/j.1673-6087.2017.02.002).
- 23 Sinha M, Shukla R, Garg RK, et al. A randomized controlled clinical trial to compare the safety and efficacy of edaravone in acute ischemic stroke[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2011, 14(2): 103-106. DOI: [10.4103/0972-2327.82794](https://doi.org/10.4103/0972-2327.82794).
- 24 母立峰, 戎佩佩, 宋金春. 依达拉奉治疗急性缺血性卒中的药物经济学研究综述 [J]. 中国药师, 2019, 22(2): 318-321. [Mu LF, Rong PP, Song JC. Review of pharmacoeconomic studies on edaravone in the treatment of ischemic stroke[J]. China Pharmacist, 2019, 22(2): 318-321.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.033).

收稿日期: 2024 年 06 月 17 日 修回日期: 2024 年 08 月 25 日
 本文编辑: 杨燕 周璐敏