



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
شیراز
شیراز

دانشکده بهداشت

عنوان:

ارزیابی اثربخشی، ایمنی و هزینه اثربخشی داروی آتوموکستین در مقایسه با داروی متیل فنیدیت در درمان اختلال بیش فعالی/نقص توجه (ADHD) در کودکان و نوجوانان ۶ تا ۱۸ سال

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد ارزیابی فناوری سلامت

اساتید راهنما:

دکتر سید علیرضا حسینی و دکتر محمد حسن لطفی

اساتید مشاور:

دکتر علی اکبری ساری

دکتر علیرضا اولیایی منش

دکتر سید مجتبی یاسینی اردکانی

نام و نام خانوادگی دانشجو:

گلندام رضایی

نیمسال تحصیلی: تابستان ۹۴

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران تقدیم می نمایم به:

پدر و مادر عزیزم که در سختی ها و دشواری های زندگی همواره یاری دلسوز و فداکار و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده اند.

سپاسگزاری

خدایا ای کسی که اراده‌ات بر این تعلق گرفت که زمین و آسمان و آنچه در اوست را در شش روز بیافرینی و در تجلی شبها و روزها موجودی همچون منی را به عرصه وجود رسانی تا در سایه تعالیم آموزگارانه چشمم را به جهانی که آفریده‌ی توست باز کنم تا از هم‌هی کسانی که در رسیدن به فهم و کمال مرا یاور بوده اند قدردان باشم.

در تقدیم آنچه که پس از سال‌های متمادی درس، بحث و دانشگاه و استاد و دانشجو و... در اوراقی چند صفحه‌ای مجلد نمودیم به کسانی که تا دنیا دنیاست بر آنان دین داریم کاری در خور توجه اما اندک است لیکن چه کنیم که بضاعت ما در این ارائه بیش از این نیست.

با شایسته‌ترین احترامات، مراتب تشکر و قدردانی بی‌پایان خود را به محضر اساتید راهنمای گرانقدر، جناب آقای دکتر سید علیرضا حسینی و دکتر محمد حسن لطفی تقدیم می‌دارم و با سپاس از جناب دکتر علی اکبری ساری، دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر سید مجتبی یاسینی اردکانی، استاد مشاور این پایان نامه که در تهیه، تدوین و تنظیم پایان‌نامه کمک شایان توجهی بوده‌اند کمال تشکر و امتنان را دارم.

از جناب آقایان دکتر قاسم دستجردی و دکتر علیرضا مرادی که با وجود مشغله کاری فراوان قبول زحمت نموده و داوری این پایان نامه را بر عهده گرفتند، تشکر و قدردانی می‌کنم. و تقدیر و تشکر ویژه از جناب آقای دکتر رضا بیدکی به دلیل یاری‌ها و راهنمایی‌های راه‌گشای ایشان و سپاس فراوان از دکتر محمدرضا مبینی زاده و دکتر امین صالحی ابرقویی که مرا در تمام مراحل پایان‌نامه یاری دادند.

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان

خلاصه فارسی

فصل اول: کلیات

۲	۱-۱- بیان مسئله، اهمیت و علت انتخاب موضوع:
۵	۲-۱- اهداف، فرضیات و سوالات
۵	۱-۲-۱- هدف اصلی طرح:
۵	۳-۲-۱- اهداف ویژه طرح:
۵	۴-۲-۱- سوالات پژوهشی:
۵	۵-۲-۱- اهداف کاربردی:
۶	۳-۱- تعریف واژه‌های مورد استفاده در این مطالعه:
۱۰	۴-۱- کلیاتی در مورد اختلال بیش‌فعالی/نقص توجه (ADHD):
۱۲	۱-۴-۱- شیوع اختلال بیش‌فعالی/ نقص توجه در جهان و ایران:
۱۳	۲-۴-۱- تشخیص بیماری:
۱۳	۳-۴-۱- معیارهای تشخیصی DSM-IV برای اختلال بیش‌فعالی/بی‌توجهی:
۱۳	۱-۳-۴-۱- بی‌توجهی:
۱۴	۲-۳-۴-۱- بیش‌فعالی:
۱۴	۲-۳-۴-۱- رفتار تکانشی:
۱۵	۴-۴-۱- آتوموکستین (Atomoxetine):
۱۶	۵-۴-۱- متیل فنیدیت (Methylphenidate):
۱۷	۵-۱- مروری بر مطالعات مشابه:

فصل دوم: روش کار

۲۱ ۱-۲- جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه:
۲۱ ۱-۱-۲- معیارهای ورود مطالعات:
۲۱ ۱-۱-۳- معیارهای خروج مطالعات:
۲۲ ۲-۲- نوع و روش تحقیق:
۲۵ ۲-۲-۱- معیارهای ارزیابی کیفیت کارین:
۲۶ ۲-۲-۲- معیارهای جداد:

فصل سوم: نتایج

۲۹ ۱-۳- نتایج:
۳۵ ۲-۳- همگنی مطالعات:
۳۵ ۱-۲-۳- متاآنالیز:
۳۶ ۲-۲-۳- آنالیز زیر گروهها:
۳۷ ۳-۲-۳- آنالیز حساسیت:
۳۸ ۴-۲-۳- سوگرایی انتشار:
۳۹ ۳-۳- ایمنی داروها:
۴۱ ۴-۳- پتانسیل سوء مصرف:
۴۱ ۵-۳- ارزشیابی اقتصادی:
۴۶ ۱-۵-۳- متغیرهای مدل:
۴۶ ۱-۱-۵-۳- هزینهها:
۴۸ ۲-۱-۵-۳- مقادیر مطلوبیت وضعیت سلامت:
۵۰ ۳-۱-۵-۳- احتمالات انتقال:

۵۳ ۳-۶- نتایج در جمعیت شماره یک:
۵۶ ۳-۷- نتایج در جمعیت شماره دو:
۶۰ ۳-۸- نتایج در جمعیت شماره سه:
۶۱ ۳-۹- نتایج کلی در سه جمعیت:

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۶۵ ۴-۱- بحث:
۷۰ ۴-۱-۱- محدودیت‌ها:
۷۳ ۴-۲- نتیجه‌گیری:

فصل پنجم: منابع

۷۴ فهرست منابع
۷۹ پیوست شماره یک:
۸۳ خلاصه انگلیسی:
۸۴ گزارش ارزشیابی هیات داوران

فهرست جداول

- جدول شماره ۱-۱: تعریف واژه‌های مورد استفاده در این مطالعه..... ۶
- جدول شماره ۱-۳: ویژگی‌های مطالعات خارج شده از متاآنالیز و دلایل حذف آن..... ۳۰
- جدول شماره ۲-۳: ویژگی‌های مطالعات وارد شده به متاآنالیز..... ۳۱
- جدول شماره ۳-۳: خلاصه ویژگی‌های بیماران..... ۳۳
- جدول شماره ۴-۳: شواهد جمع آوری شده مرتبط ایمنی داروی آتوموکستین..... ۳۹
- جدول شماره ۵-۳: شواهد جمع آوری شده مرتبط ایمنی داروی متیل فنیدیت..... ۴۰
- جدول شماره ۶-۳: هزینه اعلام شده داروهای آتوموکستین و متیل فنیدیت از معاونت غذا و دارو در خرداد ۱۳۹۴..... ۴۷
- جدول شماره ۷-۳: هزینه‌های دارو در مدل‌سازی اقتصادی..... ۴۸
- جدول شماره ۸-۳: مقادیر مطلوبیت استخراج شده مطالعه انگلیس..... ۴۹
- جدول شماره ۹-۳: احتمالات اینکه انتقال استفاده شده در فرآیند مارکوف که در جمعیت‌های بیماران متفاوت نباشد..... ۵۰
- جدول شماره ۱۰-۳: احتمالات انتقال مورد استفاده در پروسه مارکوف که در جمعیت بیماران متفاوت است..... ۵۲
- جدول شماره ۱۱-۳: هزینه اثربخشی افزایشی آتوموکستین در مقایسه با متیل فنیدیت در جمعیت یک..... ۵۳
- جدول شماره ۱۲-۳: نتایج حاصل از آنالیز هزینه اثربخشی در جمعیت شماره دو..... ۵۶
- جدول شماره ۱۳-۳: آنالیز حساسیت برای متغیر مطلوبیت عدم درمان دارویی (U_NOTX) در جمعیت..... ۵۸

.....	شماره دو.....
.....	جدول شماره ۳-۱۴: آنالیز حساسیت برای متغیر هزینه آتوموکستین (ATX-COST) در جمعیت شماره
۵۹ دو.....
.....	جدول شماره ۳-۱۵: آنالیز حساسیت برای متغیر مطلوبیت داروی آتوموکستین دارای پاسخ و بدون عوارض
۶۰ جانبی (U-ATX-R-NO) در جمعیت شماره دو.....
۶۱ جدول شماره ۳-۱۶: نتایج حاصل از آنالیز هزینه اثربخشی در جمعیت سه.....
۶۲ جدول ۳-۱۷: خلاصه نتایج حاصل از هزینه اثربخشی در سه جمعیت.....

فهرست نمودارها

- نمودار شماره ۱-۳: نمودار کیفی مطالعات وارد شده به متاآنالیز..... ۳۵
- نمودار شماره ۲-۳: نمودار هزینه اثربخشی مقایسه آتوموکستین با متیل فنیدیت در جمعیت یک..... ۵۴
- نمودار شماره ۳-۳: آنالیز تورنادو برای تشخیص متغیرهای تاثیر گذار بر نتایج..... ۵۱
- نمودار شماره ۴-۳: آنالیز حسایت دو طرفه بر روی هزینه داروها در جمعیت شماره یک..... ۵۵
- نمودار شماره ۵-۳: هزینه اثربخشی آتوموکستین در مقایسه با "هیچ دارو درمانی" در جمعیت شماره دو..... ۵۷
- نمودار شماره ۶-۳: نمودار تورنادو برای جمعیت شماره دو..... ۵۷
- نمودار شماره ۷-۳: هزینه اثربخشی آتوموکستین در مقایسه با "هیچ دارو درمانی" در جمعیت سه..... ۶۱

فهرست تصاویر

- تصویر شماره ۳-۱: مقالات یافت شده در پایگاه داده‌های جستجو شده..... ۲۹
- تصویر شماره ۳-۲: اختلاف میانگین استاندارد در نمرات ADHD-RS برای آتوموکستین و متیل فنیدیت..... ۳۶
- تصویر شماره ۳-۳: اختلاف میانگین استاندارد در نمرات ADHD-RS برای آتوموکستین و متیل فنیدیت..... ۳۷
- تصویر شماره ۳-۴: اختلاف میانگین استاندارد در نمرات ADHD-RS برای آتوموکستین و متیل فنیدیت
- هنگام خارج کردن مطالعات بدون کورسازی..... ۳۷
- تصویر شماره ۳-۵: اختلاف میانگین استاندارد در نمرات ADHD-RS برای آتوموکستین و متیل فنیدیت
- هنگام خارج کردن مطالعات دارای کورسازی..... ۳۸
- تصویر شماره ۳-۶: ساختار فرایند مارکوف در جمعیت ۱..... ۴۵

خلاصه فارسی

مقدمه و اهداف: این مطالعه یک مرور نظام‌مند، متاآنالیز و ارزشیابی اقتصادی است که به مقایسه مستقیم اثربخشی، ایمنی و هزینه اثربخشی دو داروی متیل فنیدیت و آتوموکستین در کودکان و نوجوانان ۶ تا ۱۸ سال مبتلا به اختلال بیش‌فعالی/نقص توجه می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: معیار انتخاب برای وارد کردن مطالعات برای قسمت مرور نظام‌مند شامل: کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سازی شده و منتشر شده، بدون کارسازی شده و یا دارای کورسازی، که مقایسه اثربخشی و ایمنی دو داروی متیل فنیدیت و آتوموکستین را در بیماران مبتلا به اختلال بیش‌فعالی/نقص توجه در کودکان و نوجوانان می‌باشد که با معیار DSM IV تشخیص داده شده بودند و ارزیابی با پرسشنامه نسخه والدین ADHD RS IV و تحت نظر محقق بوده و امتیاز دادن توسط نمرات کسب شده در این پرسشنامه بود. اختلاف میانگین استاندارد برای اندازه‌گیری اندازه اثر استفاده شد. در قسمت ارزشیابی اقتصادی از فرایند مارکوف و برای تخمین هزینه‌ها و منفعت آتوموکستین در مقایسه با دیگر استراتژی‌های متیل فنیدیت یا "هیچ دارویی" استفاده شده است. هزینه اثربخشی افزایشی به ازای کالی برای آتوموکستین و مقایسه شونده‌ها محاسبه شد. مقادیر مطلوبیت از یک مطالعه پیمایشی از ۸۳ نفر از والدین کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی/نقص توجه استخراج شده است. داده‌های بالینی از طریق کارآزمایی‌های بالینی کنترل دار و دیگر متون بالینی استخراج شده است و هزینه‌ها و پیامدها را با روش کوهورت مارکوف و با طول مدت یک سال و هزینه‌ها از دیدگاه وزارت بهداشت و درمان ایران است.

نتایج: تعداد ۱۱ مطالعه با تعداد ۲۷۷۲ نفر به مطالعه ما وارد شدند. متاآنالیز هیچگونه تفاوت آماری معناداری در اثربخشی بین آتوموکستین و متیل فنیدیت ($Z= 1.18$, $95\% \text{ CI } -0.06, 0.25$) ($\text{SMD}= 0.09$) ($p=0.24$) یافت نشد، آنالیز زیرگروه‌ها معناداری آماری به نفع متیل فنیدیت به فرم پیوسته رهش ($\text{SMD}= 0.31$) ($Z= 3.91$, $P < 0.0001$) $95\% \text{ CI } 0.16, 0.47$ را نشان داد. فرم رهش معمولی متیل فنیدیت نسبت به آتوموکستین برتر نیست ($Z= 0.68$, $p= 0.49$) ($\text{SMD}= -0.05$, $95\% \text{ CI } -0.20, 0.10$). خارج کردن مطالعات بدون کورسازی هیچگونه تفاوتی در اختلاف میانگین استاندارد را ایجاد نکرد ($\text{SMD}= 0.10$, $95\% \text{ CI } -0.02$) ($Z= 1.17$, $p=0.09$).

در این مطالعه ناهمگنی بین مطالعات معنادار بود ($p = 0.003$, $I^2 = 63\%$). آنالیز زیرگروه‌ها نشان دهنده ناهمگنی به علت مطالعات بدون کورسازی بود ($p = 0.009$, $I^2 = 79\%$). بیمارانی که مصرف کننده محرک‌ها هستند و هیچ‌گونه منع مصرف به محرک‌ها را ندارند (جمعیت یک)، هزینه اثربخشی افزایشی به ازای کالی به دست آمده آتوموکستین ۶۳۲،۷۹۱،۱۶۷ ریال (در مقایسه با فرم معمولی متیل فنیدیت) برآورد شد. برای بیمارانی که در گذشته شکست درمان با داروهای محرک را تجربه کرده‌اند (جمعیت دو) یا منع مصرف به محرک را دارند (جمعیت سه)، هزینه افزایشی به ازای کالی به دست آمده آتوموکستین در مقایسه با گزینه "هیچ دارویی"، ۴۳۰،۷۱۳،۱۲۳ ریال و ۴۲۰۲۶۴۹۲۸ ریال به دست آمد.

بحث: بطور کلی، آتوموکستین و متیل فنیدیت دارای اثربخشی یکسان در درمان اختلال بیش‌فعالی/نقص توجه از نظر آماری هستند، با این حال فرم پیوسته رهش متیل فنیدیت از نظر معناداری بالینی اثربخش‌تر است ولی فرم معمولی رهش متیل فنیدیت از نظر معناداری بالینی اثربخش‌تر نیست. مدل‌سازی اقتصادی نشان داد که آتوموکستین در یک طیف از جمعیت بیماران مبتلا به بیماری بیش‌فعالی/نقص توجه گزینه هزینه اثربخش است و در ارتباط با هزینه‌های بالاتر درمان در اختلال بیش‌فعالی/نقص توجه است.

نتیجه‌گیری: در مورد ایمنی دو دارو هیچ‌گونه معناداری آماری در رابطه با اقدام به خودکشی یافت نشد و از نظر پتانسیل سوءمصرف داروی آتوموکستین دارای هیچ‌گونه پتانسیل سوءمصرف نبود در حالیکه داروی متیل فنیدیت دارای پتانسیل سوءمصرف می‌باشد. عوارض جانبی دو داروی مذکور، از نظر تاثیر بر کیفیت زندگی مبتلابان مشابه است (جز در مورد عارضه بی‌خوابی). بطور کلی استراتژی درمان با آتوموکستین مرتبط با هزینه‌های بالاتر و پیامدهای بهتر سلامت از دیدگاه کیفیت زندگی برای افق زمانی یک سال در مقایسه با استراتژی‌های هیچ درمان دارویی و متیل فنیدیت می‌باشد.

واژگان کلیدی: آتوموکستین، متیل فنیدیت، کودکان و نوجوانان، اثربخشی، ایمنی، هزینه اثربخشی