

脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的成本-效果分析[△]

解晓帅*,董运茁,潘筱琳,张凤莹,穆殿平[#](天津市第一中心医院药学部,天津 300192)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2962-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.19

摘要 目的:评价脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的有效性和经济性。方法:以“脉络宁注射液”“复方丹参注射液”“注射用复方丹参”“脑梗塞”“脑梗死”“缺血性脑卒中”中文检索词,“Mailuoning injection”“Mompound danshen injection”“Compound salvia miltiorrhiza injection”“cerebral infarction”“cerebral ischemic stroke”为英文检索词,运用逻辑运算符检索,并辅以文献追溯和手工检索等方法,检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed 中从建库起至2018年2月公开发表的脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的随机对照试验(RCT)研究,通过RevMan 5.3软件对两种治疗方案的临床总有效率进行Meta分析,采用决策树模型进行药物经济学分析,计算两种治疗方案的成本-效果比(CER)、增量成本-效果比(ICER),通过下调药品成本20%和临床总有效率上下变动5%进行敏感性分析。结果:共纳入文献7篇,累计510例患者,Meta分析结果显示,脉络宁注射液的临床总有效率优于复方丹参注射液[OR=5.14,95%CI(2.83,9.34), $P<0.001$];决策树模型分析结果显示,复方丹参注射液的成本低于脉络宁注射液(168元 vs. 394元),脉络宁注射液和复方丹参注射液的CER分别为4.18、2.21,脉络宁注射液较复方丹参注射液的ICER为12.4,且ICER小于2016年人均国内生产总值(53 935元)。敏感性分析结果未对结论造成影响。结论:与复方丹参注射液比较,脉络宁注射液治疗缺血性脑卒中的疗效更好,经济性更佳。

关键词 脉络宁注射液;复方丹参注射液;缺血性脑卒中;成本-效果分析;决策树模型

Cost-effectiveness Analysis of Mailuoning Injection and Compound Danshen Injection in the Treatment of Ischemic Stroke

XIE Xiaoshuai, DONG Yunzhuo, PAN Xiaolin, ZHANG Fengying, MU Dianping (Dept. of Pharmacy, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and economical efficiency of Mailuoning injection and Compound danshen injection in the treatment of ischemic stroke. METHODS: Using “Mailuoning injection” “Compound danshen injection” “Compound danshen for injection” “cerebral infarction” and “ischemic stroke” as Chinese keywords, “Mailuoning injection” “Compound danshen injection” “Compound salvia miltiorrhiza injection” “cerebral infarction” and “cerebral ischemic stroke” as English keywords, RCTs about Mailuoning injection and Compound danshen injection in the treatment of ischemic stroke were retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP and PubMed by means of logical operator combined with literature tracing and manual retrieval during the date of database establishment to Feb. 2018. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis of total response rate of 2 kinds of therapy plans. The decision tree model was used for pharmacoeconomics analysis. Cost-effectiveness ratio (CER) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of two therapy plans were calculated. Sensitivity analysis was conducted by reducing 20% cost of drugs and fluctuating by 5% up and down of effectiveness. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 510 patients. The results of Meta-analysis showed that the total response rate of Mailuoning injection was better than that of Compound danshen injection [OR=5.14, 95% CI (2.83, 9.34), $P<0.001$]. Results of decision tree model analysis showed that the cost of Compound danshen injection was lower than that of Mailuoning injection (168 yuan vs. 394 yuan); CER of Mailuoning injection and Compound danshen injection were 4.18 and 2.21; ICER of Mailuoning injection was 12.4, compared with Compound danshen injection. ICER was lower than GDP per capita in 2016 (53 935 yuan). The results of sensitivity analysis did not affect the conclusion. CONCLUSIONS: Compared with Compound danshen injection, Mailuoning injection is more effective for ischemic stroke and more economical.

[△] 基金项目:中国医药教育协会孙思邈中医药科研专项课题 (No. 药教协授字[2016]第164-8号)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-23627075。E-mail:hsxiexiaoshuai@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-23627073。E-mail:ping_md0208@163.com

KEYWORDS Mailuoning injection; Compound danshen injection; Ischemic stroke; Cost-effectiveness analysis; Decision tree model

目前威胁人类生命健康的主要疾病之一就是脑血管疾病,脑血管疾病中最为常见的即为缺血性脑卒中^[1]。缺血性脑卒中旧称脑梗塞,又称脑梗死,是由于脑动脉粥样硬化,血管内膜损伤使脑动脉管腔狭窄,进而使局部血栓形成,动脉狭窄加重或完全闭塞,从而导致脑组织缺血、缺氧、坏死,引起神经功能障碍的一种脑血管病^[2]。缺血性脑卒中在中医学中归属于“中风”范畴,病位在脑,为本虚标实之证,多见于中老年患者。治则以通经活络、祛瘀活血为主^[3]。脉络宁注射液,清热养阴,活血化痰,临床常用于治疗脑血管及其后遗症等病;复方丹参注射液,临床常用于治疗脑血管意外等疾病。本文收集已公开发表的文献资料,对这两种临床常用的治疗缺血性脑卒中的中药注射液的有效性和经济性进行比较,以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“脉络宁注射液”“复方丹参注射液”“注射用复方丹参”“脑梗塞”“脑梗死”“缺血性脑卒中”中文检索词,“Mailuoning injection”“Compound danshen injection”“Compound salvia miltiorrhiza injection”“cerebral infarction”“cerebral ischemic stroke”为英文检索词,运用逻辑运算符检索,并辅以文献追溯和手工检索等方法查全相关文献,检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed中从建库起至2018年2月公开发表的脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的随机对照试验(RCT)研究。

1.1.1 纳入标准 ①诊断为缺血性脑卒中患者的RCT一次文献;②病例符合中华医学会1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的各项脑血管病的诊断要点^[4];③观察指标为缺血性脑卒中临床总有效率,疗效参考1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的标准^[5];④试验中的治疗组和对照组除去基础治疗外的药物,只使用了脉络宁注射液与复方丹参注射液。

1.1.2 排除标准 ①非随机对照试验;②综述性文献;③文献中包含心肌梗死、心肺功能不全、严重肝肾功能不全、凝血功能障碍或严重感染的患者;④对照组仅采用了西医常规治疗或加用的其他中药注射剂。

1.1.3 资料提取 由两名评价员独立研究筛选符合要求的文献,筛除明显不相关文献,而后交叉核对,最终纳入研究的文献有7篇^[6-12],累计510例患者。纳入研究的原始资料见表1。

1.2 成本确定

药物经济学的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本,其中直接成本包括治疗费用、检查费用、住院费用等;间接成本包括误工费等;隐性成本包括疾病引起的担忧、痛苦等。由于后两者有很多不确定因素,例如间接成本的获得常因患者居住地区和职业不同而难以确

表1 纳入研究的原始资料

Tab 1 Original data of included studies

编号	第一作者(年份)	日剂量		有效例数/总例数	
		治疗组(脉络宁, mL)	对照组(复方丹参, mL)	治疗组	对照组
1	郭凤梅(2000)	20	16	22/23	13/23
2	许仁和(2002)	30	16	43/46	30/36
3	吴焕英(2003)	20	16	56/60	42/60
4	刘春杰(2005)	40	20	28/30	22/30
5	于德海(2009)	30	20	29/30	26/30
6	程启友(2012)	30	20	39/41	32/41
7	刘丽(2016)	20	20	28/30	25/30

定,因此本研究只考虑直接成本,此外本研究评估的是两种中药注射液在治疗缺血性脑卒中方面的成本与效果,因此假设2组患者的相关住院费用、检查费用、护理费用、输液耗材等一系列费用没有较大差异,最终根据两种药物的药品费用计算治疗成本。费用按照2018年天津市医疗单位网络采购平台药品零售价为依据,复方丹参注射液每支(10 mL)价格约为6.00元,脉络宁注射液的生产厂家只有南京金陵药业股份有限公司,其每支(10 mL)价格为10.5元。

将两种药物在治疗期间引起的不良反应的治疗成本也纳入该药物的直接成本,包括不良反应开始日期至不良反应结束日期患者因不良反应额外增加的治疗手段、检查手段或延长住院时间等所需要的费用。文献中若未报道或者患者未出现不良反应,以及发生不良反应但无需特殊处理且不影响治疗效果的不计算成本。

1.3 研究方法

采用RevMan 5.0软件进行Meta分析,缺血性脑卒中治疗的临床总有效率作为疗效分析统计量,效应值采用95%置信区间(CI)表示。对纳入研究的各项结果进行异质性分析, $P>0.05$ 和 $I^2<50%$,表示不存在异质性,使用固定效应模型进行Meta分析。

根据脉络宁注射液和复方丹参注射液在RCT中的不同治疗方案构建决策树模型,决策树由决策节点和决策节点所产生的可能结果,即决策分支组成。决策节点是指该药物的临床治疗方案,决策分支是指该治疗方案产生的结果及其概率,即本研究中该药物治疗方案所花费的成本及其所占比例。通过计算成本-效果比(CER)评价脉络宁注射液和复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的有效性和经济性。

用CER对治疗方案进行评价比较时,可能面临6种比较结果:(1)成本相同,效果不同;(2)成本不同,效果相同;(3)成本较低,效果较好;(4)成本较高,效果较差;(5)成本较低,效果较差;(6)成本较高,效果较好。如果出现前四种情况,则无需做进一步的评价,即可判断方案的有效性和经济性。但脉络宁注射液与复方丹参注射液的比较结果属于(5)和(6)的两种情况,虽然CER越低,表明产生1个单位效果所需要的成本越低,该方案实施的意义越大。但由于CER的相对性在该案中互斥,仅

靠CER容易得出错误的评价结论^[13]。为了避免出现错误的结论,笔者对两种中药注射液进行了增量分析,以最低成本方案为参照,其他方案与之比较形成的成本差额与效果差额的比值,即增量成本-效果比(ICER)。

2 结果

2.1 效果分析

纳入的7篇文献中,用脉络宁注射液治疗缺血性脑卒中的患者260例,其中有效患者245例;用复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的患者250例,其中有效患者190例,各研究间不存在异质性($P=0.89, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,脉络宁注射液治疗缺血性脑卒中的临床总有效率优于复方丹参注射液,差异具有统计学意义[比值比(OR)=5.14,95%CI(2.83, 9.34), $P<0.001$]。脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中疗效的Meta分析见图1(图中菱形所在位置表示对于有利结局的分析,菱形完全在右侧表示脉络宁注射液组更有效)。

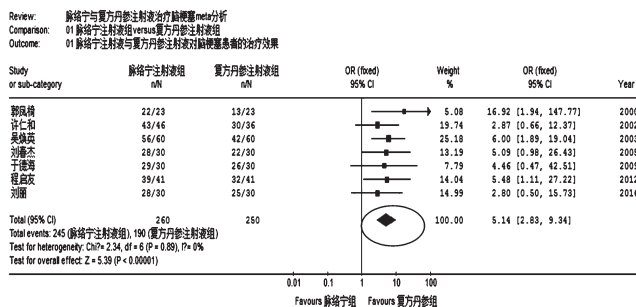


图1 脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中疗效的Meta分析

Fig 1 Meta-analysis of therapeutic efficacy of Mailuoning injection and Compound danshen injection in the treatment of ischemic stroke

2.2 成本分析

脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的成本分析的决策树模型见图2。

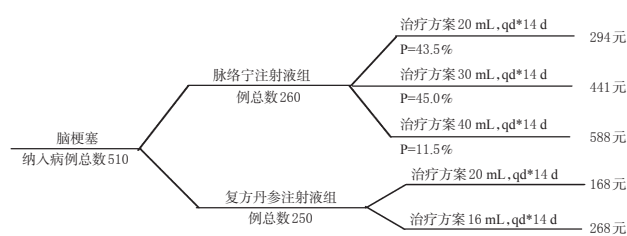


图2 脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的成本分析的决策树模型

Fig 2 Decision tree model of cost analysis of Mailuoning injection and Compound danshen injection in the treatment of ischemic stroke

依据决策树结果分组,两种药物治疗的期望成本与决策树分组一一对应:脉络宁注射液成本=0.435×

294+0.450×441+0.115×588=394元;复方丹参注射液成本=168元。

2.3 成本-效果分析

通过以上结果计算脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的CER,结果见表2。

由表2结果表明,复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中方面的CER低于脉络宁注射液。

表2 脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的成本-效果分析

Tab 2 Cost-effectiveness analysis of Mailuoning injection and Compound danshen injection in the treatment of ischemic stroke

方案	期望成本,元	临床有效率,%	CER
脉络宁注射液	394	94.2	4.18
复方丹参注射液	168	76.0	2.21

2.4 敏感性分析

药物经济学研究中所用的变量常难以准确的测量,很多难以控制的因素对分析结果也有影响,为了验证不同假设或者估算时对分析结果的影响程度,本研究假设两种中药注射液药品费用均下降20%,由于本文纳入的7篇文献的RCT中,相同药物治疗方案的临床有效率亦存在差异,因此以临床有效率上下变动5%来考察结果的稳定性,采用多因素法进行敏感性分析,计算CER。敏感性分析结果见表3。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitivity analysis

方案	成本,元(下调20%)	上调5%		下调5%	
		临床有效率,%	CER	临床有效率,%	CER
脉络宁注射液	315	99.2	3.18	89.2	3.53
复方丹参注射液	134	81.0	1.66	71.0	1.89

由表3结果表明,敏感性分析结果未对之前的结论造成影响,仍然是复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的CER低于脉络宁注射液。

2.5 增量分析

增量分析结果显示,使用复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的CER最小,以其为参照,计算ICER为12.4,即相对复方丹参注射液来说,脉络宁注射液治疗缺血性脑卒中的临床有效率每升高一个百分点,需要多花费12.4元。根据世界卫生组织(WHO)关于药物经济学评价的推荐意见:当ICER<人均国内生产总值(GDP)时提示增加此效果所用的成本完全值得;当人均GDP<ICER<3倍人均GDP时提示增加此效果所用的成本可以接受;当ICER>3倍人均GDP时提示增加此效果所用的成本不值得^[14]。以2016年我国人均GDP 53 935元为参照,得出与复方丹参注射液比较,脉络宁注射液治疗缺血性脑卒中经济学更佳。脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的增量分析结果见表4。

表4 脉络宁注射液与复方丹参注射液治疗缺血性脑卒中的增量分析结果

Tab 4 Result of incremental analysis of Mailuoning injection and Compound danshen injection in the treatment of ischemic stroke

方案	成本,元	增量成本,元	效果,%	增量效果,%	CER	ICER
脉络宁注射液	394	226	94.2	18.2	4.18	12.4
复方丹参注射液	168		76.0			2.21

2.6 不良反应分析

治疗缺血性脑卒中期间,使用脉络宁注射液的患者出现的不良反应主要有发热、皮疹、头痛,使用复方丹参注射液的患者出现的不良反应主要有皮疹、发热、头痛、面色潮红等,所有不良反应均未特殊处理,停用脉络宁注射液或复方丹参注射液后均好转且未影响继续治疗。所有患者在治疗期间均未发生严重不良反应,治疗前后血常规、尿常规、肝功能、肾功能和心电图等检查指标均未见明显异常。

3 讨论

缺血性脑卒中是由于脑组织局部供血血流的突然减少或停止,造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧导致的脑组织坏死软化。缺血性脑卒中是脑血液供应障碍引起脑部病变,并伴有相应部位的临床症状和体征,缺血性脑卒中占全部脑卒中的80%,不仅给人类健康和生命造成极大威胁,而且给患者、家庭及社会带来极大的痛苦和沉重的负担。目前尚没有有效的方法可以降低患者死亡率,临床多以药物治疗为主^[14]。中医认为,缺血性脑卒中的病位主要在脑,与心、肝、脾、肾密切相关,肝肾阴虚、气血衰少为本,风、火、痰、气瘀为标,临床治疗上以活血化瘀类中药为主^[15]。

中药注射剂是新兴的中药剂型,既在一定程度上保留了中医药的特色,又有着注射液作用迅速和安全的优点。脉络宁注射液是全国首批中医医院急诊科室必备中成药以及国家中药保护品种^[16],其成分中,牛膝通经活血、引血下行,为君药,玄参滋阴清热凉血,辅助君药散结消肿,为臣药,石斛养阴清热生津,与玄参相伍,加强滋养阴液之效,为佐药,金银花既能清脏腑之热,又能治络中风火,通达表里及四肢经隧,故列为使药,四药合用起到活血祛瘀、滋阴清热的作用^[17],临床应用表明脉络宁注射液有明显的扩张血管、改善微循环、增加血流量及抗凝血和溶栓的作用,可有效地保护缺血引起的脑损伤^[18],且静脉滴注脉络宁注射液可明显减少缺血性心脑血管疾病的发生和再发率^[19];复方丹参注射液主要成分为丹参、降香,也为活血化瘀类中药注射液,有扩张血管,增进冠状动脉血流量的作用,对于清除自由基、改善肝损害、降低血浆黏度、改善血液流变学等有较好的疗效。

上述分析结果显示,脉络宁注射液和复方丹参注射

液均可用于治疗缺血性脑卒中。但本研究结果显示,脉络宁注射液用于治疗缺血性脑卒中在临床有效率方面显著优于复方丹参注射液(94.2% vs. 76.0%);且通过决策树模型对两种中药注射液进行药物经济学评价的结果也表明,对于缺血性脑卒中的治疗,脉络宁注射液的经济性也优于复方丹参注射液。

参考文献

- [1] 王茂斌.脑卒中的康复医疗[M].北京:中国科学技术出版社,2006:1.
- [2] 党海燕.脉络宁注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国医药指南,2014,9(26):323-324.
- [3] 王晓凯.脉络宁注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].社区中医药,2010,12(23):151.
- [4] 王新德.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-381.
- [5] 中华医学会全国第四届脑血管病会议.脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [6] 于德海.脉络宁注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].社区医学杂志,2009,7(20):31-32.
- [7] 郭凤椅,倪永莲.脉络宁治疗急性脑梗死23例临床疗效分析[J].中国民政医学杂志,2000,12(5):315.
- [8] 刘丽.脉络宁治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2016,10(2):115-116.
- [9] 许仁和.脉络宁治疗脑梗塞临床疗效观察[J].中华实用中西医结合杂志,2002,2(15):1360-1361.
- [10] 刘春杰,董立珉,刘郁.脉络宁注射液治疗急性脑梗塞疗效观察[J].中国医药研究,2005,3(5):350-352.
- [11] 程启友.脉络宁注射液治疗脑梗死临床分析[J].中国医学工程,2012,20(9):174.
- [12] 吴焕英,王雪云.脉络宁注射液治疗脑梗死临床疗效观察[J].中华今日医学杂志,2003,3(17):48-49.
- [13] 方伟.5种抗菌药物治疗儿童支气管肺炎的药物经济学评价[J].中国药房,2016,27(20):2740-2742.
- [14] 《中国药物经济学评价指南》课题组.中国药物经济学评价指南:2011版[S].2011-04-09.
- [15] 冯容,陈永斌.活血化瘀法治疗急性脑梗死研究概述[J].中国中医急症,2016,25(4):668-669.
- [16] 张蕙,李祥,徐向阳,等.脉络宁注射液化学成分及质量控制研究进展[J].亚太传统医药,2008,4(11):134-135.
- [17] 贝光明,曾红儒.脉络宁注射液对急性脑梗死患者血液流变学的作用及疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):373-374.
- [18] 王海波.脉络宁注射液临床应用进展[J].医药导报,2013,32(10):1333-1336.
- [19] 于锋,金亦涛,蔡春玉,等.脉络宁注射液药理学研究进展[J].中国新药杂志,2002,11(12):920-924.

(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-09-10)

(编辑:邹丽娟)