

丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病心绞痛的药物经济学评价^Δ

刘洁*, 万楚川, 陈磊, 席晓宇[#](中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R541.4;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2240-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.12

摘要 目的:评估丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液联合常规用药对比常规用药治疗冠心病心绞痛的临床疗效和经济性。方法:以“丹参酮Ⅱ_A磺酸钠”“丹参酮”“心绞痛”“Sodium tanshinone Ⅱ_A sulfonate”“STS”“Danshentong”“Angina pectoris”等为中英文关键词,组合检索万方数据、中国知网、中国生物医学文献数据库、Cochrane 图书馆、Medline、Embase、ISI Web of Science、BIOSIS Previews 等数据库,检索时限均为建库起至2019年4月。筛选文献、提取资料后按照Cochrane系统评价员手册5.2.0偏倚风险工具对纳入的真实世界队列研究进行质量评价,采用Stata 15.0软件进行Meta分析,并对结果进行发表偏倚分析;采用成本-效果分析进行药物经济学评价,并对结果进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。结果:共纳入29篇文献,共计31项研究,2 857例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的临床有效率[RR=1.23, 95%CI(1.18, 1.28), $P<0.001$]、心电图有效率[RR=1.29, 95%CI(1.20, 1.39), $P<0.001$]、心绞痛有效率[RR=1.22, 95%CI(1.15, 1.29), $P<0.001$]均显著高于对照组;两组患者的不良反应均较轻微;上述结果存在发表偏倚的可能性大。成本-效果分析显示,两种方案的增量成本-效果比为72.02;敏感性分析显示上述结果稳健。结论:对于冠心病心绞痛患者,丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液联合常规用药方案对比常规用药方案的疗效更优,成本也略高;当支付意愿高于7 202元时,联合方案更具有成本-效果优势。

关键词 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠;冠心病心绞痛;Meta分析;疗效;成本-效果分析

Pharmacoeconomic Evaluation of Sodium Tanshinone Ⅱ_A Sulfonate in the Treatment of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease

LIU Jie, WAN Chuchuan, CHEN Lei, XI Xiaoyu (National Drug Policy and Pharmaceutical Industry Economic Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy and economics of Sodium tanshinone Ⅱ_A sulfonate injection combined with conventional medication versus conventional medication in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease. METHODS: Using “Sodium tanshinone Ⅱ_A sulfonate” “Danshentong” “angina pectoris” as Chinese keywords and “Sodium tanshinone Ⅱ_A sulfonate” “Danshentong” “Angina pectoris” as English keywords, the studies were retrieved from Wanfang database, CNKI, CBM, Cochrane Library, Medline, Embase, ISI Web of Science and BIOSIS Previews during the inception to Apr. 2019. After literature screening and data extraction, the included real world cohort studies were evaluated with bias risk tool of Cochrane systematic evaluator manual 5.2.0. Meta-analysis was conducted by using Stata 15.0 software, and publication bias of results was analyzed. The cost-effectiveness analysis was used for pharmacoeconomic evaluate, and single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were carried out for the results of pharmacoeconomic evaluation. RESULTS: A total of 29 literatures were included, involving 31 studies and 2 857 patients. Meta-analysis showed that clinical effective rate [RR=1.23, 95% CI(1.18, 1.28), $P<0.001$], ECG effective rate [RR=1.29, 95% CI(1.20, 1.39), $P<0.001$] and angina pectoris effective rate [RR=1.22, 95%CI(1.15, 1.29), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group. The adverse reactions of the two groups were mild. The above results were likely to be biased in publication. Cost-effectiveness analysis showed that ICER was 72.02 of 2 groups. The sensitivity analysis showed that above results were stable. CONCLUSIONS: For patients with angina pectoris of coronary heart disease, therapeutic efficacy of Sodium tanshinone Ⅱ_A sulfonate injection combined with conventional medication is better that of conventional medication, and the cost is also slightly higher. When the willingness to pay is higher than 7 202 yuan, the combination scheme has the advantage of cost-effectiveness.

KEYWORDS Sodium tanshinone Ⅱ_A sulfonate; Angina pectoris of coronary heart disease; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Cost-effectiveness analysis;

^Δ 基金项目:江苏省教育厅高校哲学社会科学研究一般项目(No.2019SJA0062);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY39)

* 硕士研究生。研究方向:卫生经济学与药学服务。E-mail:lj-belle@163.com

[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:卫生经济学与药学服务。E-mail:cpuxixiaoyu@163.com

冠心病心绞痛是由于心肌急剧的、暂时的供氧和需氧不平衡所引起的临床综合征。一项欧洲研究发现,45~54岁的心绞痛患病率女性为0.1%~1%、男性为2%~5%,而65~74岁的患病率则猛增至女性10%~15%、男性10%~20%^[1]。一项针对我国冠心病患者的疾病经济负担研究结果显示,2016年我国居民冠心病的

治疗费用达1 407.22亿元,占有疾病治疗费用的27.22%^[2]。可见,冠心病已给患者家庭、社会造成了沉重的经济负担。

丹参酮Ⅱ_A磺酸钠(STS)注射液是从丹参中分离的二萜醌类化合物丹参酮Ⅱ_A经磺化所得水溶性物质制成的单体注射剂,被我国《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》推荐用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的治疗^[3]。目前关于冠心病心绞痛药物经济学研究的证据来源大多为临床病例对照试验,病例少,证据质量较低。为此,本研究通过Meta分析和成本-效果分析法,对STS注射液用于冠心病心绞痛治疗的药物经济学效果进行评价,以期临床安全、有效、经济地用药提供参考,也为有关部门药品价格的制定和社会医疗卫生资源的合理配置等提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的真实世界队列研究。

1.1.2 研究对象 冠心病心绞痛住院患者,包括劳累性心绞痛和自发性心绞痛等所有心绞痛类型,符合国际心脏病学会和世界卫生组织(WHO)制定的《缺血性心脏病诊断的命名和标准》^[4]或2007年中华医学会心血管病学分会制定的《不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[5]。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予抗血小板药、β受体阻滞药、降脂药、血管扩张药及其他对症治疗;试验组患者在对照组的基础上给予STS注射液40~80 mg(规格:2 mL:10 mg)加入5%葡萄糖注射液250 mL或者0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注,每日1次。两组患者的疗程均为14~28 d。

1.1.4 排除标准 研究对象非冠心病心绞痛患者的文献;研究对象为门诊患者,或未报告诊疗方式的文献;未设对照组的文献;不能提供有效数据进行分析的文献;二次分析文献,重复发表的文献;其他不符合本研究纳入标准的文献。

1.1.5 结局指标 疗效指标为患者的临床疗效、心电图疗效和心绞痛疗效;安全性指标为不良反应发生率。疗效指标参考《中药新药临床指导原则》^[6]等分为显效、有效、无效3个级别(因本研究最终纳入的均为中文文献,故暂不列出国外文献的相关评价标准)。

1.2 文献检索策略

以“丹参酮Ⅱ_A磺酸钠”“丹参酮”“心绞痛”“Sodium tanshinone II_A sulfonate”“STS”“Danshentong”“Angina pectoris”等为中英文关键词,组合检索万方数据、中国知网、中国生物医学文献数据库、Cochrane图书馆、Medline、Embase、ISI Web of Science、BIOSIS Previews等数据库,检索时限均为建库起至2019年4月。语种、国别

不限,并查阅所有纳入文献的参考文献及所有与本研究对照药物相关的文献。

1.3 资料提取与质量评价

运用Excel 2016软件创建数据提取表,收集纳入文献的基本资料,包括:①受试对象:样本量、各组人数、年龄、性别;②干预措施:常规用药、剂量、用法、疗程;③结局指标:临床疗效、心电图疗效、心绞痛疗效、不良反应发生率等。

采用Cochrane系统评价员手册5.2.0推荐的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险,包括:①随机序列的产生;②分配隐藏;③实施者和参与者的盲法;④结局评估中的盲法;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。针对每篇纳入文献,由两位评价者独立对上述7项做出“低风险”“高风险”“不清楚”的判断^[7]。

1.4 成本数据的来源和计算方法

本研究仅考虑医疗服务过程中产生的直接医疗成本(不考虑医保报销,由于本研究所涉不良反应均较轻,故不考虑不良反应处置费),包括药品费用、住院费用、检查费用等。其中,STS注射液和常规治疗药物的药品价格通过查询米内网公布的药品中标数据(2018—2019年)获得。由于常规治疗药物品种繁多,本研究仅计算纳入文献中使用频率最高的药品。人均用药成本按如下公式计算:人均用药成本=Σ(单位剂量中标均价×日给药剂量×疗程×病例数)/总病例数。

冠心病心绞痛患者的检查项目通常包括血尿常规、血糖、血脂、心电图等各项检查,本研究中的住院费用和检查费用根据本课题组在2019年对江苏省中西医结合医院和南京大学附属鼓楼医院开展的实际调查结果并参考相关专家的意见确定。

1.4 Meta、偏倚风险分析和敏感性分析方法

采用Stata 15.0软件进行Meta分析。二分变量以风险比(RR)及其95%置信区间(CI)表示。采用 I^2 检验分析各研究间的异质性,但考虑到本研究中纳入研究的对照组方案差异较大,故本研究均采用随机效应模型进行分析。考虑到不同研究的样本量差异较大,故本成本-效果分析以各研究的病例数占纳入研究所有病例数的比例进行加权后的有效率进行计算。采用倒漏斗图、Begg's检验、Egger's检验进行发表偏倚分析。考虑到药品价格、疗效的变动对药物经济学评价结果的影响,本研究采用飓风图进行单因素敏感性分析,使用Tree-Age Pro 2019软件绘制成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线进行概率敏感性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共检索到相关文献1 381篇,剔除重复文献并

通过阅读文献标题和摘要进行粗筛,排除不符合标准的文献后剩余 381 篇,再阅读文献全文,根据纳入与排除标准进行筛选,最终共纳入 29 篇(31 项研究)^[8-36],共计 2 857 例患者,其中试验组 1 455 例、对照组 1 402 例。文献筛选流程图见图 1,纳入研究的基本信息见表 1。

2.2 文献质量评价结果

纳入本研究的文献总体质量不高,大多数文献^[8-9,11,13,15-16,18-22,24,26-31,33-35]仅说明试验采用随机方法,但未写明采用何种随机方法,也未提及使用分配隐藏或盲法,纳入文献的质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床有效率 有 19 篇文献^[9-11,16-22,24-25,28,30-31,33-36]报道了两组患者的临床有效率,共计 1 840 例患者,其中试验组 939 例、对照组 901 例。各研究间无统计学异质性($I^2=0, P=0.659$),但考虑各研究实际采用的常规用药方案存在较大差异,故仍采用随机效应模型进行 Meta 分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,试验组患者的临床有效率显著高于对照组[RR=1.23, 95% CI(1.18,

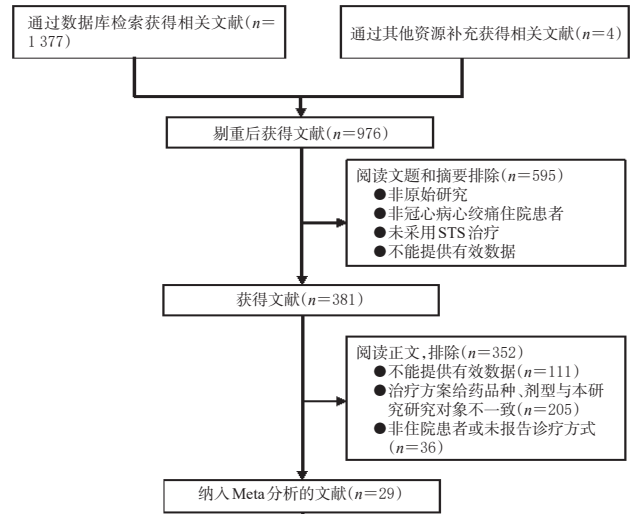


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

1.28), $P<0.001$ 。依照病例数加权计算得到试验组的临床加权平均有效率为 92.01%, 对照组的临床加权平

表 1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	n		年龄或平均年龄,岁		男性/女性,例		STS注射液剂量,mg	疗程,d	临床有效例数		心电图有效例数		心绞痛有效例数		不良反应例数	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
王印 2009 ^[8]	112	112	62	56	89/23	86/26	60	14	-	-	-	-	101	86	0	0
郑德玉 2009 ^[9]	60	60	61	62	-	-	50	14	57	45	-	-	-	-	0	0
魏群 2014 ^[10]	60	60	49.18	52.36	38/22	36/24	60	14	52	42	-	-	-	-	0	-
罗万权 2011 ^[11]	60	57	63.25	60.25	40/20	37/20	50	14	53	42	-	-	-	-	0	0
申小国 2016 ^[12]	46	40	41~78	40~76	22/24	24/16	60	14	-	-	28	22	42	22	0	0
胡杰 2010 ^[13]	36	27	58.2	54.6	23/13	16/11	60	14	-	-	26	17	32	20	0	0
孟莉 2013 ^[14]	41	41	66.93	67.32	14/27	27/14	80	14	-	-	-	-	37	30	0	-
李根玉 2014 ^[15]	39	39	-	-	-	-	50	14	-	-	-	-	36	30	0	0
王政刚 2013 ^[16]	29	24	58	62	18/11	13/11	60	10	26	18	-	-	-	-	0	3
富俊有 2013 ^[17]	30	30	-	-	-	-	40	14	21	20	-	-	-	-	3	0
	30	30	-	-	-	-	60	14	24	20	-	-	-	-	1	0
	50	30	-	-	-	-	80	14	48	20	-	-	-	-	2	0
程志英 2009 ^[18]	65	55	67	66	36/29	30/25	60	14	62	46	52	31	-	-	2	1
何宝玺 2011 ^[19]	40	40	61.5	61	28/12	29/11	60	10	38	31	-	-	-	-	2	1
田元福 2012 ^[20]	34	34	-	-	-	-	20	14	31	21	32	21	-	-	2	0
姜宇河 2010 ^[21]	35	35	41~73	41~73	42/28		20	14	32	24	31	23	-	-	2	0
谢迎春 2017 ^[22]	65	65	61.9	62.2	40/25	39/26	40	14	61	47	61	49	-	-	3	0
时洁 2017 ^[23]	100	100	40~80	40~80	-	-	40	7	-	-	85	71	91	79	3	1
黄玲 2009 ^[24]	32	32	68	68	-	-	40	14	30	25	-	-	-	-	5	0
祝婕 2017 ^[25]	48	48	64.5	63.7	28/20	26/22	60	28	47	40	-	-	-	-	5	4
王军辉 2010 ^[26]	38	38	64.3	63.5	22/16	23/15	60	14	-	-	23	13	34	25	-	-
马国强 2014 ^[27]	30	30	55.77	57.17	17/13	16/14	60	20	-	-	-	-	27	22	-	-
靳占奎 2016 ^[28]	50	50	66.24	64.35	35/15	38/22	60	14	48	42	-	-	-	-	-	-
杨宁 2010 ^[29]	32	32	59	60	18/14	17/15	60	7	-	-	29	19	30	23	-	-
黄定邦 2017 ^[30]	52	52	68.44	68.42	21/31	20/32	40	30	49	41	-	-	-	-	-	-
邓小芹 2013 ^[31]	50	50	62	62	-	-	50	14	45	30	-	-	-	-	-	-
张武 2011 ^[32]	42	42	-	-	-	-	40	14	-	-	39	31	40	32	-	-
程志英 2012 ^[33]	60	60	67.5	66.2	36/24	38/22	60	14	56	48	47	33	-	-	-	-
李润乔 2017 ^[34]	25	25	51~78	50~79	14/11	15/10	40	10	24	18	-	-	-	-	-	-
郑皓 2016 ^[35]	32	32	55.6	52.4	18/14	20/12	50	14	30	17	-	-	-	-	-	-
周松 2017 ^[36]	32	32	50~75	51~75	16/16	17/15	80	14	30	25	-	-	-	-	-	-

注:“-”指该文献未报告此项结果

Note:“-” means that the document did not report the result

均有效率为75.05%。

表2 纳入文献的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

纳入文献	随机序列的产生	分配隐藏	实施者和参与者的盲法	结局评估中的盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
王印2009 ^[8]	U	U	U	U	L	U	U
郑德玉2009 ^[9]	U	U	U	U	U	U	U
魏群2014 ^[10]	L	U	H	U	U	U	U
罗万权2011 ^[11]	U	U	U	U	L	U	U
申小国2016 ^[12]	L	U	U	U	U	U	U
胡杰2010 ^[13]	U	U	U	U	U	U	U
孟莉2013 ^[14]	L	U	U	U	L	U	U
李根玉2014 ^[15]	U	U	U	U	L	U	U
王政刚2013 ^[16]	U	U	U	U	L	U	U
富俊有2013 ^[17]	L	U	U	U	U	U	U
程志英2009 ^[18]	U	U	H	U	U	U	U
何宝玺2011 ^[19]	U	U	U	U	U	U	U
田元福2012 ^[20]	U	U	H	U	U	U	U
姜宇河2010 ^[21]	U	U	H	U	U	U	U
谢迎春2017 ^[22]	U	U	U	U	U	U	U
时洁2017 ^[23]	L	U	U	U	L	U	U
黄玲2009 ^[24]	U	U	U	U	U	U	U
祝婕2017 ^[25]	L	U	U	U	L	U	U
王军辉2010 ^[26]	U	U	U	U	U	U	U
马国强2014 ^[27]	U	U	H	U	U	U	U
靳占奎2016 ^[28]	U	U	U	U	U	U	U
杨宁2010 ^[29]	U	U	H	U	U	U	U
黄定邦2017 ^[30]	U	U	H	U	L	U	U
邓小芹2013 ^[31]	U	U	U	U	L	U	U
张武2011 ^[32]	H	U	U	U	U	U	U
程志英2012 ^[33]	U	U	U	U	U	U	U
李润乔2017 ^[34]	U	U	U	U	U	U	U
郑皓2016 ^[35]	U	U	U	U	U	U	U
周松2017 ^[36]	L	U	U	U	L	U	U

注：“L”表示低风险；“U”表示不清楚；“H”表示高风险

Note: “L” means low risk; “U” means unclear; “H” means high risk

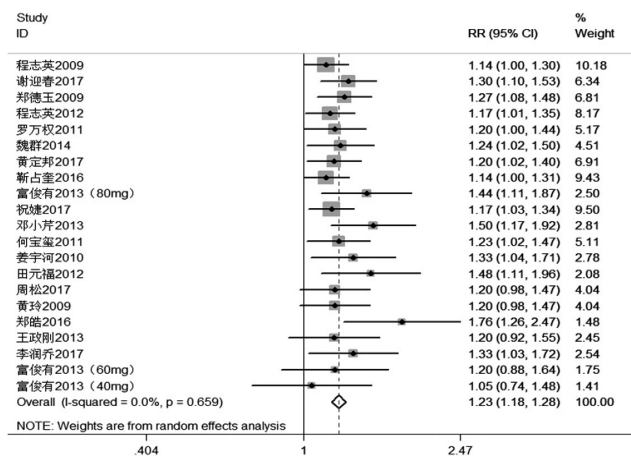


图2 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of clinical efficacy effective rate in 2 groups

2.3.2 心电图有效率 有11篇文献^[12-13, 18, 20-23, 26, 29, 32-33]报道了两组患者治疗后的的心电图有效率,共计1 081例患者,其中试验组553例、对照组528例。各研究间无异质性($I^2=0, P=0.638$),但考虑各研究实际采用的常规用

药方案存在较大差异,故仍采用随机效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后的的心电图有效率显著高于对照组[RR=1.29, 95% CI (1.20, 1.39), $P<0.001$]。

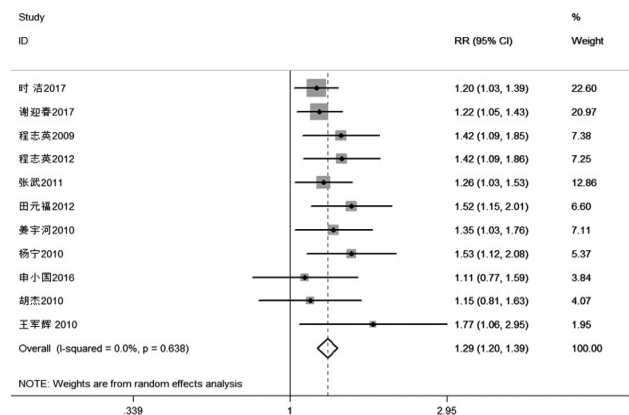


图3 两组患者心电图有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ECG effective rate in 2 groups

2.3.3 心绞痛有效率 有10篇文献^[8, 12-15, 23, 26-27, 29, 32]报道了两组患者治疗后的的心绞痛有效率,共计患者1 017例,其中试验组516例、对照组501例。各研究间无异质性($I^2=0, P=0.646$),但考虑各研究实际采用的常规用药方案存在较大差异,故仍采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后的的心绞痛有效率显著高于对照组[RR=1.22, 95% CI (1.15, 1.29), $P<0.001$]。

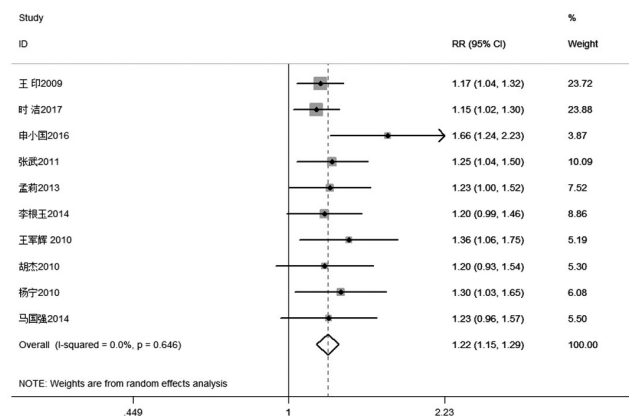


图4 两组患者治疗后心绞痛有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effective rate of angina pectoris in 2 groups

2.3.4 安全性评价 有18篇文献^[8-25]记录了患者的不良反应发生情况,其中8篇文献^[8-15]报道两组患者均未见不良反应发生,10篇文献^[16-25]报道个别患者出现头晕、头胀、颜面部潮红、恶心等不良反应,大多可自行恢复,其中试验组患者的不良反应发生率为2.96%,对照组患者的不良反应发生率为0.73%,两组比较差异有统计学意义($P>0.05$)。

2.4 发表偏倚分析

以临床有效率为指标绘制倒漏斗图(见图5),并进行Begg's、Egger's检验,分析纳入文献的发表偏倚。结果,倒漏斗图不对称,表明纳入研究存在一定程度的发表偏倚。以0.05为检验水准,Begg's检验结果($P=0.005$)和Egger's检验结果($P=0.004$)均表明纳入研究存在发表偏倚。总体而言,本研究结果存在一定程度的发表偏倚,需谨慎解读。

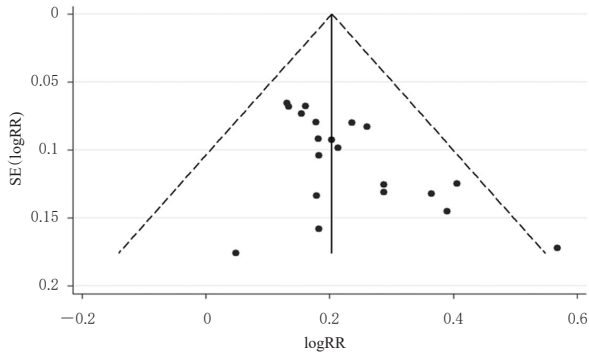


图5 倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel chart

2.5 药物经济学评价

2.5.1 成本计算结果 本研究在测算常规用药成本时,以纳入研究中使用频率较高的药品为准计算。通过查询米内网2018—2019年公布的药品中标数据,计算得到常规用品种和STS注射液的平均中标价,进而算得单日常规用药方案的药品费用为11.00元,STS注射液联合常规用药方案的药品费用为96.80元,详见表3。

表3 两种方案的日均药品费用

Tab 3 Average daily drug costs of two regimens

药品	规格, mg	平均中标价,元	单位剂量中标价,元	单日用药量,mg	日均药价,元
抗血小板药(阿司匹林肠溶片)	100	15.55	0.005	100	0.50
β 受体阻滞药(酒石酸美托洛尔片)	25	6.98	0.01	50	0.50
降脂药(阿托伐他汀钙片)	20	57.45	0.41	20	8.20
硝酸酯类(单硝酸异山梨酯缓释片)	60	15.01	0.03	60	1.80
STS注射液	10	15.60	1.56	55	85.80

根据实际调研情况以及相关专家的意见,本研究最终将冠心病心绞痛患者的日均住院费用确定为57.00元,检查费用确定为590.00元。经计算,试验组的平均疗程为14.26 d,对照组为14.29 d。结果,STS注射液联合常规用药方案的总成本为2 783.19元,常规用药方案的总成本为1 561.72元,详见表4。

表4 两种方案的总成本(元)

Tab 4 Total cost of two regimens(yuan)

项目	STS注射液联合常规用药方案	常规用药方案
检查成本	590.00	590.00
住院成本	812.82	814.53
药物成本	1 380.37	157.19
合计	2 783.19	1 561.72

2.5.2 成本-效果分析 因两组患者不良反应均较

微,无需干预即可好转,故本研究以临床有效率为主要结局指标,两种方案的成本-效果分析结果详见表5。由表5可见,STS注射液联合常规用药方案每多增加1%的临床有效率需要多花费的成本为72.02元,即采用联合方案每多治疗1个患者且达到完全有效的成本费用为7 202元。本研究通过问卷调查形式,询问患者对冠心病心绞痛治疗达到治疗有效愿意支付的成本,患者支付意愿的最小值为6 950元,最大值为22 000元,均值为10 352.54元(高于7 202元),标准差为9 978.21,故STS注射液联合常规用药方案具有成本-效果优势。

表5 临床有效率的成本-效果分析结果

Tab 5 Cost-effectiveness analysis results of clinical response rate

治疗方案	成本,元	临床有效率, %	成本-效果比	增量成本-效果比(ICER)
常规用药	1 561.72	75.05	20.81	
STS注射液联合常规用药	2 783.19	92.01	30.28	72.02

2.6 敏感性分析

2.6.1 单因素敏感性分析 为考察上述结果的稳定性,本研究进行了单因素敏感性分析。假设STS注射液单位剂量价格、住院成本、检查费用的变化范围在点估计值上下浮动20%,假设有效率的变化范围在点估计值上下浮动5%,得到各参数的变化范围,详见表6;据上述参数绘制飓风图,详见图6。由图6可以看出,对结果影响较大的参数包括试验组临床有效率、对照组临床有效率以及STS注射液单位剂量价格。当试验组临床有效率发生变化时,ICER值变化范围为61~106;当对照组有效率发生变化时,ICER值变化范围为63~99;当STS注射液单位剂量价格发生变化时,ICER值变化范围为62~93。单因素敏感性分析结果与基础分析结果基本一致,说明基础分析结果较为稳健。

表6 敏感性分析各参数变化范围

Tab 6 Variation range of each parameter in sensitivity analysis

参数	点估计值	敏感性分析下限	敏感性分析上限
STS注射液单位剂量价格,元	1.56	1.25	1.87
住院成本,元	57.00	45.60	68.40
检查成本,元	590.00	472.00	708.00
试验组临床有效率, %	92.01	87.41	96.61
对照组临床有效率, %	75.05	71.30	78.80

2.6.2 概率敏感性分析 根据国际药物经济学与结果研究学会医学决策制定学会下属的建模研究规范工作组(ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force)关于药物经济学概率敏感性分析的指导意见^[37],临床有效率的参数服从 β 分布,成本参数服从 γ 分布,依据前文各参数的点估计值与参数变化范围,计算出各参数的标准差,详见表7。本研究使用Tree Age Pro 2019软件进行1 000次二阶蒙特卡罗模拟,得到成本-效果散点图,详见图7;绘制成本-效果可接受曲线,详见图8。由图7可见,STS注射液联合常规用药方案的疗效更

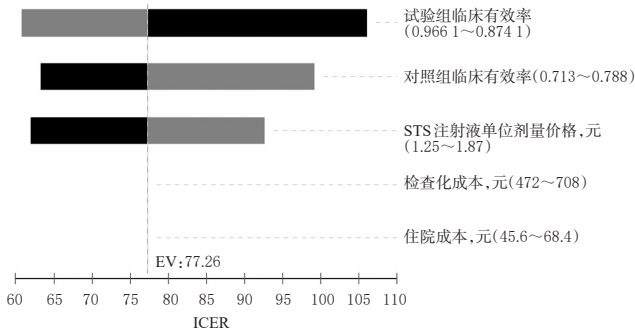


图6 单因素敏感性分析飓风图

Fig 6 Hurricane chart of single factor sensitivity analysis

好,同时成本也更高;由图8可见,成本-效果可接受曲线交点为78,即STS注射液联合常规用药方案每多增加1%的临床有效率需要多花费的成本为78元,每多治疗1个患者且达到完全有效的成本费用为7800元。故当支付意愿不低于7800元时,STS注射液联合常规用药成为优势方案的概率始终维持在50%以上,STS注射液联合常规用药成为优势方案的概率超过常规用药方案。可见,概率敏感性分析结果与基础分析结果基本一致,说明上述成本-效果分析结果较为稳健。

表7 模型输入参数和分布情况

Tab 7 Model input parameters and distribution

参数	分布	均值	标准差
STS注射液单位剂量价格,元	γ 分布	1.56	0.31
住院成本,元	γ 分布	57.00	11.40
检查成本,元	γ 分布	590.00	118.00
试验组临床有效率,%	β 分布	92.01	0.05
对照组临床有效率,%	β 分布	75.05	0.04

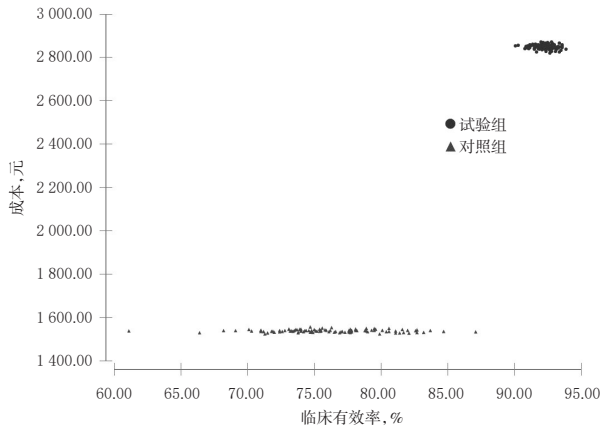


图7 成本-效果分析散点图

Fig 7 Cost-effectiveness scatter plot

3 讨论

STS是从丹参中分离的二萜醌类化合物丹参酮II_A经磺化而得的一种水溶性物质,其可扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流量;减慢心率,增加心肌收缩力,改善缺氧后引起的心肌代谢紊乱及心功能障碍;抗动脉粥样硬化,降低心肌耗氧量,缩小心肌梗死面积;同时还具有抗

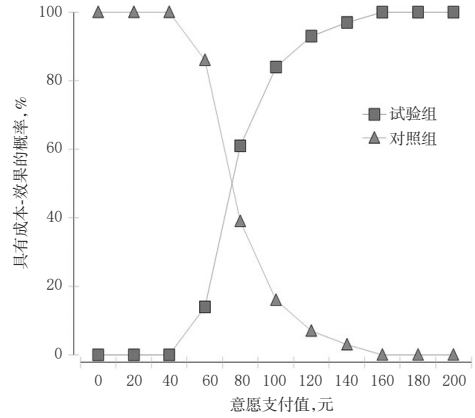


图8 成本-效果可接受曲线

Fig 8 Cost-effectiveness acceptance curve

凝、抑制血栓形成、促进组织修复、降低血脂等多种心血管药理活性。临床上一般用作冠心病、心绞痛、心肌梗死的辅助治疗,能够显著改善治疗效果。

本文Mate分析结果显示,试验组患者的临床有效率、心电图有效率和心绞痛有效率均显著优于对照组,表明STS注射液联合常规用药在各个疗效指标方面均优于常规用药组。

对于冠心病心绞痛患者,STS注射液联合常规用药方案对比常规用药方案,前者的疗效略好,但成本也略高。以临床有效率作为药物经济学评价的疗效指标,当每提升1%的疗效的支付意愿高于72.02元时,即联合方案每多治疗1个患者且达到完全有效的成本费用为7202元;若支付意愿高于7202元,联合方案相对具有成本效果优势。

本研究结果尚存在多处不足,第一,纳入文献的质量并不高,且存在发表偏倚;第二,常规用药方案不尽相同,本研究使用的是大多数临床研究采用的药品种和疗程进行估计;第三,本研究缺乏对患者生存质量的评估,仅能开展成本-效果分析;第四,本研究尚未对支付意愿进行严格测定,且本研究只考虑当前治疗药物价格水平的正常变动,未考虑政策变化所导致的药品价格明显浮动;第五,考虑到纳入研究的文献中对不良反应的报道较少,药物安全性信息可能尚不全面,故无法对两者安全性进行比较;第六,本研究纳入的文献存在一定程度的发表偏倚,这可能与Meta分析纳入研究的样本量小、阳性结果容易发表有关。

综上所述,对于冠心病心绞痛患者,STS注射液联合常规用药方案对比常规用药方案的疗效更优,成本也略高;当支付意愿高于7202元时,联合方案更具有成本-效果优势。

参考文献

- [1] European society of cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (11):13-18.

- [2] 张毓辉,翟铁民,柴培培,等.我国心脑血管疾病治疗费用核算及预测研究[J].中国卫生经济,2019,38(5):18-22.
- [3] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等.急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J].中国中西医结合杂志,2018,38(3):272-284.
- [4] 徐济民.缺血性心脏病诊断的命名及标准:国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床合理标准化专题组的联合报告[J].国外医学:心血管疾病分册,1979(6):365-366.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:1.
- [7] JULIAN H, JAMES T. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL].(2019-06)[2019-12-21]. <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
- [8] 王印.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠联合单硝酸异山梨酯治疗心绞痛112例疗效观察[J].中国医药导报,2009,6(18):74,77.
- [9] 郑德玉,杜慧珍.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠辅助治疗心绞痛临床观察[J].医学理论与实践,2009,22(6):654-655.
- [10] 魏群,沈晓君.丹参酮Ⅱ_A对冠心病心绞痛患者临床症状及血管衰老因子的影响研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(6):783-785.
- [11] 罗万权,李敏莉.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J].中国医药科学,2011,1(11):50,54.
- [12] 申小国,郭银燕.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病心绞痛患者疗效观察[J].中国民康医学,2016,28(09):68-70.
- [13] 胡杰.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病心绞痛临床观察[J].辽宁医学院学报,2010,31(3):216-218.
- [14] 孟莉.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者血小板活化功能的影响[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [15] 李根玉.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液联合阿司匹林在冠心病不稳定型心绞痛中的疗效观察[J].药物与人,2014,27(12):84-85.
- [16] 王政刚,赵芯铭.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗冠心病心绞痛29例[J].中国民间疗法,2013,21(5):40-41.
- [17] 富俊有,梁彬强.不同剂量丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗不稳定型心绞痛临床观察[J].亚太传统医药,2013,9(9):164-165.
- [18] 程志英,刘晓军,吴芳.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液辅助治疗冠心病心绞痛65例[C]//《医药导报》第八届编委会成立大会暨2009年度全国医药学术交流会议论文集.武汉:中国药理学会,2009:39-40.
- [19] 何宝玺.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠联合小剂量硝酸酯治疗稳定性心绞痛40例[J].吉林医学,2011,32(17):3461-3462.
- [20] 田元福.丹参酮治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].求医问药(下半月),2012,10(9):382-383.
- [21] 姜宇河,刘春英,李伟东,等.丹参酮注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中国实用医药,2010,5(23):192-193.
- [22] 谢迎春.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液佐治冠心病心绞痛疗效观察[J].临床合理用药杂志,2017,10(10):53-54.
- [23] 时洁,耿晓康.丹参酮Ⅱ_A注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(10):1268-1271.
- [24] 黄玲.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗冠心病心绞痛64例临床观察[J].中国社区医师,2009,11(11):151.
- [25] 祝婕,董薇,林建华.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠联合尼可地尔治疗冠心病稳定型心绞痛的临床疗效及其对血脂和血清同型半胱氨酸水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(2):107-110.
- [26] 王军辉.丹参酮Ⅱ_A治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(22):158-159.
- [27] 马国强,杜永良.丹参酮Ⅱ_A对稳定性心绞痛疗效观察[J].中国保健营养(下旬刊),2014,24(3):1586-1587.
- [28] 靳占奎.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗不稳定型心绞痛100例疗效观察[J].中国医药指南,2016,14(23):177-178.
- [29] 杨宁,任付先.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗不稳定型心绞痛的临床应用研究[J].中国现代医生,2010,48(21):47-49.
- [30] 黄定邦.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病心绞痛的临床应用优势分析[J].中外医学研究,2017,15(16):138-140.
- [31] 邓小芹.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗冠心病心绞痛临床分析[J].中国医学工程,2013,21(7):175.
- [32] 张武.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液辅助治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效观察[J].中国当代医药,2011,18(35):72-73.
- [33] 程志英,张蕊.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].药物流行病学杂志,2012,21(7):313-315.
- [34] 李润乔.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗不稳定型心绞痛效果分析[J/OL].中西医结合心脑血管病电子杂志,2017,5(16):52-53.
- [35] 郑皓,贾永廉.冠心病心绞痛患者采用丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗的临床疗效分析[J].临床医学研究与实践,2016,1(26):50-51.
- [36] 周松,黄玲芳.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗不稳定性心绞痛的临床疗效观察及其机制探究[J].重庆医学,2017,46(3):343-344.
- [37] BRIGGS AH, WEINSTEIN MC, FENWICK EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force6[J]. *Value Health*, 2012, 15(6):835-842.
(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-07-16)
(编辑:孙冰)