

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.23.019

盐酸氟桂利嗪胶囊联合养血清脑颗粒治疗偏头痛经济学评价*

王国珍¹,邱峰¹,王红梅¹,郑晓英¹,李琦¹,高电萨¹,王新²,单雪峰¹,孔令希^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016; 2. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院,重庆 400038)

摘要:目的 评价盐酸氟桂利嗪胶囊联合养血清脑颗粒治疗偏头痛的有效性和经济性。方法 通过 Meta 分析,评价盐酸氟桂利嗪胶囊联合养血清脑颗粒(试验组)与盐酸氟桂利嗪胶囊(对照组)治疗偏头痛的有效性。构建决策树模型,对 2 种方案进行成本-效果分析,并通过成本和有效率分别上下浮动 15% 对经济性评价结果进行敏感性分析。结果 Meta 分析总共纳入 18 篇文献,试验组的临床总有效率优于对照组[RR=1.24,95% CI(1.19,1.29),P<0.000 01]。两组患者在用药过程中均未出现严重药品不良反应。试验组成本-效果比(CER)为 235.81 元,试验组相对于对照组的增量成本-效果比(ICER)为 1 045.00 元。即当支付意愿不超过 1 045.00 元时,最优方案为单用盐酸氟桂利嗪胶囊;当支付意愿大于 1 045.00 元时,最优方案为联合用药;敏感性分析表明,成本-效果分析结果稳健。结论 联用盐酸氟桂利嗪胶囊和养血清脑颗粒治疗偏头痛的临床疗效优于单用盐酸氟桂利嗪胶囊,且安全性良好,医师可根据患者支付意愿选择是否采用联合用药。

关键词:偏头痛;盐酸氟桂利嗪胶囊;养血清脑颗粒;Meta 分析;经济学;成本-效果分析

中图分类号:R956

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)23-0070-04

Economic Evaluation of Flunarizine Hydrochloride Capsules Combined with Yangxueqingnao Granules in the Treatment of Migraine

WANG Guozhen¹, QIU Feng¹, WANG Hongmei¹, ZHENG Xiaoying¹, LI Qi¹, GAO Diansa¹, WANG Xin², SHAN Xuefeng¹, KONG Lingxi¹

(1. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and cost-effectiveness of Flunarizine Hydrochloride Capsules combined with Yangxueqingnao Granules in the treatment of migraine. **Methods** A Meta-analysis was performed to evaluate the efficacy of Flunarizine Hydrochloride Capsules combined with Yangxueqingnao Granules(the experiment group) versus Flunarizine Hydrochloride Capsules(the control group) in the treatment of migraine. A decision tree model was constructed to analyze the cost-effectiveness of the two therapies, and the sensitivity analysis of the economic evaluation results was carried out by the fluctuation of 15% in cost and efficiency respectively. **Results** A total of 18 articles were included in the Meta-analysis, and the total clinical effective rate of the experimental group was better than that of the control group[RR=1.24,95% CI(1.19,1.29),P<0.000 01]. No serious adverse drug reactions were found in both groups during the medication administration process. The cost-effectiveness ratio(CER) of experiment group was 235.81 Yuan and the incremental cost-effectiveness ratio(ICER) of the experiment group compared with the control group was 1 045.00 Yuan, namely when the willingness to pay(WTP)≤1 045.00 Yuan, the optimal scheme was Flunarizine Hydrochloride Capsules alone, and when the WTP>1 045.00 Yuan, the optimal scheme was the combination therapy. Sensitivity analysis shows that the cost-effectiveness analysis results were robust. **Conclusion** The clinical efficacy of Flunarizine Hydrochloride Capsules combined with Yangxueqingnao Granules in the treatment of migraine is better than that of Flunarizine Hydrochloride Capsules alone, and the safety is good. Doctors can choose whether to apply the combination therapy according to the patient's WTP.

Key words: migraine; Flunarizine Hydrochloride Capsules; Yangxueqingnao Granules; Meta-analysis; economics; cost-effectiveness analysis

偏头痛为临床常见慢性神经血管性疾病,以发生于颞部的搏动性剧烈疼痛为特点,伴畏光、食欲下降、恶心呕吐等症状,对患者学习、工作及生活质量的影响极大。研究显示,偏头痛患者发生卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、脑梗死的风险更高,反复发作还会影响认知功能,并可能合并癫痫、抑郁症及情感性精神障碍,为最致残的、最致命的慢性疾病之一^[1]。非特异性钙离子拮抗剂氟桂利嗪为当前预防性治疗偏头痛的一线药物,疗效确切,临床应用广泛。近年来,养血清脑颗

粒、天舒胶囊等以养血平肝、活血通络、止痛为组方基础的中成药防治偏头痛的安全性及有效性均得到了肯定^[2-3]。有研究显示,中西医结合的疗效较好,尤其以养血清脑颗粒联合盐酸氟桂利嗪较佳^[4]。联合用药疗效虽提高,但成本也随之增加,是否具有经济性尚值得探讨。本研究中从医疗保健系统角度出发,评价盐酸氟桂利嗪胶囊联合养血清脑颗粒与单用盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的有效性和经济性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

*基金项目:中国卒中学会青年托举工程项目[2017QNRC001];重庆市科卫联合医学科研项目[2019GDRC005,2018ZDXM014]。

第一作者:王国珍,女,大学本科,主管中药师,研究方向为药理学及临床合理用药,(电子信箱)371994922@qq.com。

△通信作者:孔令希,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药理学及医院药学,(电子信箱)kingxi@126.com。

1 资料与方法

1.1 Meta分析

文献检索:检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library,检索时间为自建库至2020年4月。中文检索词为“氟桂利嗪或西比灵”“养血清脑颗粒”“偏头痛”,英文检索词为“Flunarizine OR sibelium”“Yangxue Qingnao Granules”“migraine”。

纳入标准:研究类型为国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。临床试验纳入患者均符合2004年国际头痛学会(IHS)偏头痛诊断标准,在年龄、性别、病程及病情方面一致性较好。试验组患者服用盐酸氟桂利嗪胶囊(10 mg,每晚1次)+养血清脑颗粒(4 g,每日3次);对照组患者仅服用盐酸氟桂利嗪胶囊(10 mg,每晚1次);预防性治疗周期均为30 d。主要结局指标为临床总有效率及不良反应发生率。

排除标准:重复发表的研究;非临床试验研究;回顾性研究;试验设计及结果统计不完整或不清楚的研究。

数据提取及文献质量评价:2名研究人员按纳入标准独立进行文献筛选,先删除重复文献,再根据题目和摘要进行初筛,最后阅读全文进行复筛,有分歧时通过讨论或寻求第3位研究者的意见进行协商。最终,提取出纳入本研究的文献应包括作者、发表年份、病例数、患者年龄、疗程、干预措施、临床总有效率及不良反应发生情况。根据Jadad量表法评价文献质量,评价指标包括是否随机及其分配方法、是否分配隐藏及采用盲法、有无患者失访或退出。

1.2 经济学评价

研究角度:选用医疗保健系统角度,即站在医疗保健服务提供者的立场上来分析某项医疗干预带来的卫生资源的消耗和给患者带来的效益^[5]。

决策树模型:本研究中采用TreeAge Pro 2011软件构建决策树模型对氟桂利嗪胶囊和养血清脑颗粒预防性治疗偏头痛进行成本-效果分析。利用Meta分析法得出有效性和安全性指标,综合评价2种治疗方案的经济性(对照组采用A方案,试验组采用B方案)。

有效率:以Meta分析中各研究所占比重和临床总有效率计算各方案的有效率,A方案有效率 $P_A = \sum_{i=1}^n W_i P_i / \sum_{i=1}^n W_i$,B方案有效率 $P_B = \sum_{i=1}^n W_i P_i / \sum_{i=1}^n W_i$,其中 W_i 为权重, P_i 为各研究的临床总有效率。

效果指标:以是否有效计算,有效赋值为1,无效赋值为0。

成本数据:药物经济学成本包括直接成本、间接成本和隐形成本,直接成本含直接医疗成本和直接非医疗成本。本研究中从医疗保健系统角度出发,故只考虑直

接医疗成本。患者来源假设均为门诊患者,基本情况及检查项目等一致,故本研究只计算直接医疗成本中的药品成本。由文献可见,2种方案安全性较好,不良反应轻微,可自行缓解,故不考虑不良反应的处理成本。药品价格的成本数据来源于药智网2019年公布的全国各省市的药品中标价格,收集所有中标价格,剔除重复数据,取价格中位数。盐酸氟桂利嗪胶囊和养血清脑颗粒的成本数据见表1。可见,预防性治疗偏头痛30 d后,A,B方案的成本分别为31.20元和219.30元。

表1 药品成本数据

药品	规格	中位数中标价格(元)	用法及用量	日均成本(元)
盐酸氟桂利嗪胶囊	每粒5 mg	0.52	10 mg,每晚1次	1.04
养血清脑颗粒	每袋4 g	2.09	4 g,每日3次	6.27

成本-效果分析:在药物经济学评价中,基础分析使用成本-效果分析法。分别计算A,B方案的成本-效果比(CER),即每获得1个单位效果需花费的成本,增量成本-效果比(ICER),即每增加1个单位效果需额外花费的成本。本研究的模型时间跨度为30 d。

敏感性分析:通过药品价格及有效率上下浮动15%,考察以上成本-效果分析结果是否稳健。

1.3 统计学处理

采用ReMan 5.3统计学软件进行Meta分析,以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示效应量大小,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水平。采用 χ^2 检验进行异质性检验。若 $P < 50\%$,说明研究间无异质性,使用固定效应模型进行分析;反之采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 Meta分析结果

文献纳入情况:共检索出相关文献322篇。通过阅读题目和摘要剔除289篇,剩余33篇。阅读全文,严格按照文献纳入标准和排除标准筛选,排除非随机对照试验、研究对象不符合要求、用药剂量非10 mg、非盐酸氟桂利嗪胶囊为对照或联用其他药物等干预措施的文献,最后共纳入18篇RCT文献,合计1774例患者,其中试验组899例,对照组875例。纳入18篇文献的基本情况见表2。

文献质量评价:18篇文献均为RCT,其中2篇文献^[11,17]报道了随机分组的具体操作和方法,其他文献均未具体描述随机分组方法,所有文献均未叙述是否采用盲法,均未报道是否有患者失访、退出情况。故2篇文献^[11,17]为2分,其他均为1分,纳入文献质量整体不高。

总有效率:18项研究(共1774例患者)均报道了临床治疗总有效率,经异质性检验,各研究结果无异质性($P = 0.91$, $I^2 = 0\%$),故选择固定效应模型进行分析,结果见图1。可见,试验组患者治疗总有效率显著高于对照组 [$RR = 1.24$, 95% $CI(1.19, 1.29)$, $P < 0.00001$]。

表2 纳入文献的基本信息

作者 (时间)	总样本量 (C/T,例)	总有效例数 (C/T,例)	年龄 (C/T, $\bar{X} \pm s$, 岁)
张恩伟(2019) ^[6]	75/75	63/70	40.2 $\pm$ 0.8/40.8 $\pm$ 0.2
侯红艳(2017) ^[7]	29/29	19/28	32.29 $\pm$ 6.18/32.25 $\pm$ 6.22
刘茹等(2016) ^[8]	50/50	37/46	44.6 $\pm$ 5.4/45.3 $\pm$ 5.7
李永生等(2016) ^[9]	84/84	61/79	38.12 $\pm$ 5.2/38.12 $\pm$ 5.2
马辉(2016) ^[10]	38/38	30/36	32.71 $\pm$ 2.34/33.04 $\pm$ 2.23
田文静(2016) ^[11]	39/39	31/37	34.6 $\pm$ 5.7/31.8 $\pm$ 4.6
朱晓丽等(2015) ^[12]	49/49	37/45	38.12 $\pm$ 5.27/38.12 $\pm$ 5.27
张强(2015) ^[13]	41/41	29/38	36.8 $\pm$ 7.3/37.3 $\pm$ 6.8
王国君(2015) ^[14]	50/50	38/47	38.9 $\pm$ 2.3/38.9 $\pm$ 2.3
唐祁云(2015) ^[15]	35/35	25/33	50.3 $\pm$ 1.7/51.4 $\pm$ 1.6
李庆全(2014) ^[16]	46/46	34/43	39.2 $\pm$ 6.8/38.4 $\pm$ 6.5
王恒飞(2013) ^[17]	24/24	17/22	2.5 $\pm$ 5.8/2.5 $\pm$ 5.8
吴境等(2013) ^[18]	60/60	41/54	41.2/41.2
魏依斌(2013) ^[19]	80/80	58/74	42.8 $\pm$ 2.2/41.6 $\pm$ 2.1
贾爱军(2012) ^[20]	43/43	32/38	30.8 $\pm$ 5.4/30.6 $\pm$ 3.5
苏锦兴(2011) ^[21]	52/56	38/50	36/36
杨富强等(2009) ^[22]	40/60	31/57	29.8 $\pm$ 5.5/29.6 $\pm$ 5.4
王梅(2007) ^[23]	40/40	35/39	38.9/38.3

注: C 为对照组, T 为试验组; 干预措施, 对照组为西比灵胶囊(10 mg, 每晚 1 次), 试验组为西比灵胶囊(10 mg, 每晚 1 次) + 养血清脑颗粒(4 g, 每日 3 次); 疗程均为 30 d; 结局指标均为临床总有效率。

安全性: 18 篇文献中仅 1 篇详细描述了药品不良反应, 其中对照组共发现 2 例, 1 例头晕, 1 例视物模糊; 试验组发现 2 例, 1 例头晕, 1 例嗜睡。有 2 篇文献报道研究中均未发现药品不良反应, 其他文献未提及不良反应发生情况。

2.2 经济学评价结果

成本-效果分析: 效果数据来源于 Meta 分析结果,

P_A 为 75.4%, P_B 为 93.1%, 成本-效果分析结果见表 3。可见, 与 B 方案比较, A 方案的成本较低, 但其临床总有效率也较低。从成本-效果值来看, A 方案 CER (41.60 元) 小于 B 方案 (235.81 元); 从 ICER 来看, B 方案为 1 045.00 元, 即 B 方案相对于 A 方案增量成本-效果比为 1 045.00, 这表示增加 1 个单位的治疗效果, B 方案比 A 方案需多花费 1 045.00 元。因此, 根据增加单位治愈病例所愿意支付的金额 (即支付意愿, WTP) 不同, 可能存在不同的最优方案。当 $WTP \leq 1 045.00$ 元时, 最优方案为 A 方案; 当 $WTP > 1 045.00$ 元时, 最优方案为 B 方案。

表3 成本-效果分析结果

治疗方案	C(元)	E	CER(C/E, 元)	ΔC (元)	ΔE (元)	ICER($\Delta C/\Delta E$, 元)
A	31.20	0.75	41.60			
B	219.30	0.93	235.81	188.10	0.18	1 045.00

敏感性分析: 药品成本和临床总有效率的浮动对各方案的成本-效果分析结果影响较小, 结果基本稳健。药品成本及临床总有效率上下浮动 15% 后的成本-效果分析结果见表 4 及表 5。

表4 成本上下浮动 15% 的成本-效果分析结果

治疗方案	范围	C(元)	E	CER(C/E, 元)	ΔC (元)	ΔE (元)	ICER($\Delta C/\Delta E$, 元)
A	下限	26.52	0.75	35.36			
	标准	31.20	0.75	41.60			
	上限	35.88	0.75	47.84			
B	下限	186.41	0.93	200.44	159.89	0.18	888.28
	标准	219.30	0.93	235.81	188.10	0.18	1 045.00
	上限	252.20	0.93	271.18	216.32	0.18	1 201.78

3 讨论

本研究在 2 种方案疗效对比的 Meta 分析结果基础上构建决策树模型进行了经济学评价, 方法可靠。从研究结果来看, 联合用药疗效更好, 但成本高于单独用

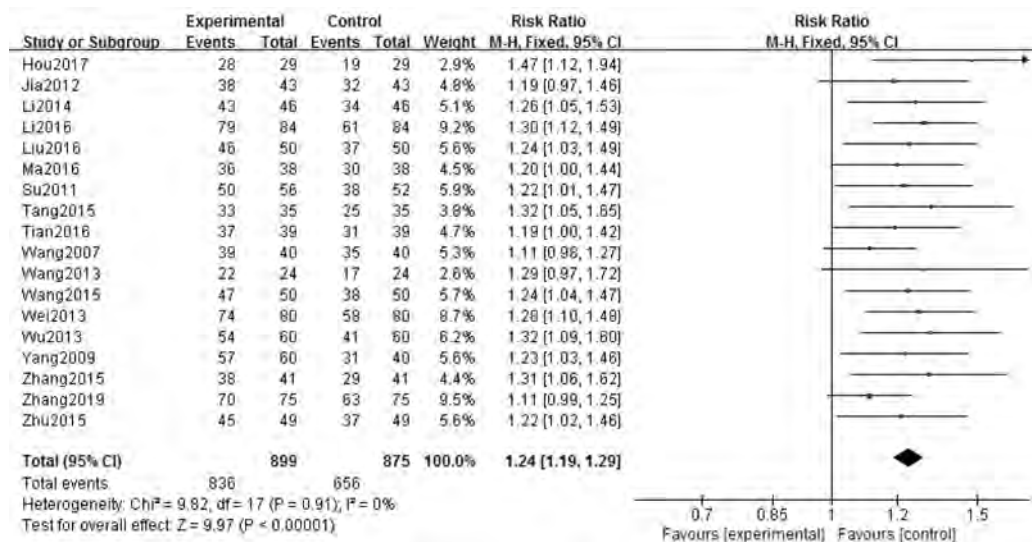


图1 总有效率 Meta 分析森林图

表5 总有效率上下浮动15%的成本-效果分析结果

治疗方案	范围	C(元)	E	CER(C/E,元)	ΔC(元)	ΔE(元)	ICER(ΔC/ΔE,元)
A	下限	31.20	0.64	48.75			
	标准	31.20	0.75	41.60			
	上限	31.20	0.86	36.28			
B	下限	219.30	0.79	277.60	188.10	0.15	1254.00
	标准	219.30	0.93	235.81	188.10	0.18	1045.00
	上限	219.30	1.07	204.95	188.10	0.21	895.71

药,经成本-效果分析结果提示,应按照WTP的高低来确定最优策略:当WTP≤1 045.00元时,单用盐酸氟桂利嗪胶囊为最优策略;当WTP>1 045.00元时,盐酸氟桂利嗪胶囊联合养血清脑颗粒为最优方案。故临床医师在这2种偏头痛治疗方案的选择中,兼顾疗效的同时应充分结合患者的WTP。

本研究中对使用盐酸氟桂利嗪胶囊联合养血清脑颗粒及仅用盐酸氟桂利嗪胶囊预防性治疗偏头痛的研究进行了Meta分析,对比了2种方案治疗偏头痛的疗效。结果显示,联合治疗方案总有效率显著高于单用,且2种方案安全性均较好,治疗过程均未出现严重药品不良反应。氟桂利嗪为钙离子通道阻断剂,可有效阻止细胞缺血造成的钙离子过量释放和内流引起的细胞破坏,减缓因钙离子内流引起的血管扩张,阻止缺血神经细胞因钙超载所致的致痛物质释放,提高脑细胞对缺氧的耐受能力。此外,氟桂利嗪能抑制5-羟色胺的释放与血小板聚集,改善微循环和脑血管痉挛^[24]。养血清脑颗粒以四物汤(组方为当归、川芎、白芍、熟地黄)中的补血类药物为主,辅以决明子、夏枯草、珍珠母等,具有祛风止痛、平肝潜阳、滋阴补血作用,对头昏、头痛、脑供血不足、眩晕等症状均有效,其作用的发挥可能是通过改善内皮血管、扩张血管、抑制血小板聚集黏附、改善循环等而实现^[25-26]。盐酸氟桂利嗪胶囊与养血清脑颗粒的中西药合用在药理方面一定程度上可达到增效目的,可更有效地缓解偏头痛所致剧烈疼痛、恶心呕吐等症状^[26]。

本研究结果可为两者的联用提供一定的循证学依据,但仍存在一定的局限性。首先,Meta分析中,本研究中纳入的文献虽全为RCT,但大部分病例数较少,且文献质量整体不佳,研究结果存在偏倚可能;其次,成本-效果分析中仅考虑药品成本,未计算其他医疗成本,结果与真实值可能有偏差;另根据模型设计进行经济学评价时,时间仅设定为30d,故所得结果仅适用于偏头痛的短期预防治疗。

参考文献:

- [1] 李舜伟,李焰生,刘若卓,等. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. 中国疼痛医学杂志,2011,17(2):65-86.
- [2] 朱文利,于明,韩薇,等. 天舒胶囊治疗偏头痛疗效的Meta分析[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(4):282-285.

- [3] 王岩,林宏. 中成药治疗偏头痛临床应用新进展[J]. 内蒙古中医药,2017,36(21):217-218.
- [4] 李崇亮. 养血清脑颗粒合氟桂利嗪治疗偏头痛45例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(7):787-789.
- [5] 《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)[J]. 中国药物经济学,2011(3):6-9.
- [6] 张恩伟. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛临床观察[J]. 中国保健营养,2019,29(28):152.
- [7] 侯红艳,狄宝安. 养血清脑颗粒+西比灵在偏头痛患者中的应用及安全性研究[J]. 中国妇幼保健研究,2017,28(S3):458.
- [8] 刘茹. 偏头痛患者应用养血清脑颗粒联合西比灵治疗的效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(55):178-179.
- [9] 李永生,冯英,古丽松. 养血清脑颗粒联合氟桂利嗪治疗偏头痛168例疗效观察[J]. 农垦医学,2016,38(3):252-253.
- [10] 马辉. 联用养血清脑颗粒和西比灵治疗偏头痛的效果探讨[J]. 当代医药论丛,2016,14(7):22-23.
- [11] 田文静. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛的疗效观察[J]. 中国医药指南,2016,14(6):14-15.
- [12] 朱晓丽,张宁. 养血清脑颗粒联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,12(24):128-129.
- [13] 张强. 养血清脑颗粒联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效探讨[J]. 中外医疗,2015,34(20):142-143.
- [14] 王国君. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛的临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2015,2(3):412.
- [15] 唐祁云. 养血清脑颗粒预防和治疗偏头痛的应用意义探究[J]. 中国保健营养,2015,25(8):19.
- [16] 李庆全. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛的疗效观察[J]. 中医临床研究,2014,6(24):31-32.
- [17] 王恒飞. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛24例[J]. 中国药业,2013,22(20):96-98.
- [18] 吴境,肖本利. 养血清脑颗粒加盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(18):39-40.
- [19] 魏依娥. 养血清脑颗粒联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效观察[J]. 山西医药杂志,2013,42(4):448-449.
- [20] 贾爱军. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(7):883.
- [21] 苏锦兴. 养血清脑颗粒加盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛疗效[J]. 中国医药导报,2011,8(19):157-158.
- [22] 杨富强,杨瑞玲. 养血清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2009,12(9):59-60.
- [23] 王梅. 养血清脑颗粒治疗偏头痛的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2007,7(3):228-229.
- [24] 鲁文琴,尹航. 盐酸氟桂利嗪胶囊的临床研究与药理作用[J]. 中国现代药物应用,2012,6(19):130-131.
- [25] 夏冬琴,李荣亨. 养血清脑颗粒在神经系统疾病治疗中的应用研究进展[J]. 实用中医药杂志,2017,33(10):1228-1230.
- [26] 赵佩,牛争平,雷小峰. 养血清脑颗粒对头痛防治作用的研究进展[J]. 中国社区医师,2013,29(47):27-28.

(收稿日期:2020-06-17)