

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.023

复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗稳定型心绞痛的 Meta分析及药物经济学评价*

郑盈盈, 王晓丽, 王宪英[△]

(河北医科大学第三医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 系统评价复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗稳定型心绞痛的疗效,并进行药物经济学分析。方法 采用计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库,检索时限为各数据库自建库起至2019年9月1日,提取复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗稳定型心绞痛的随机对照试验,计算复方丹参滴丸组(观察组)与硝酸异山梨酯片组(对照组)症状和心电图改善的有效率;用Review Manager 5.3软件进行Meta分析,并在此基础上采用成本-效果分析法进行经济学评价。结果 观察组与对照组症状改善有效率分别为91.21%和76.56%,心电图改善有效率分别为76.27%和52.19%,Meta分析结果显示,观察组上述两指标的改善效果均明显优于对照组[OR=0.31,95%CI(0.23,0.40), $P<0.000\ 01$],[OR=0.31,95%CI(0.24,0.39), $P<0.000\ 01$]。药物经济学评价结果显示,增量成本-效果比值为566.73元。敏感性分析结果显示,该评价结果稳定性较好。结论 与硝酸异山梨酯片相比,复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛具有良好的有效性和安全性,且有一定的经济优势。临床可根据患者的支付意愿选择治疗方案,若意愿支付值高于566.73元,则复方丹参滴丸具有经济学优势。

关键词:硝酸异山梨酯片;复方丹参滴丸;稳定型心绞痛;成本-效果分析;药物经济学;Meta分析

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)12-0087-05

Pharmacoeconomic Evaluation of Compound Danshen Dripping Pills and Isosorbide Dinitrate Tablets in the Treatment of Stable Angina Pectoris Based on Meta-Analysis

ZHENG Yingying, WANG Xiaoli, WANG Xianying

(The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy of Compound Danshen Dripping Pills and Isosorbide Dinitrate Tablets in the treatment of stable angina pectoris, and to analyze their pharmacoeconomics. **Methods** CNKI, VIP, WanFang, PubMed, Embase, the Cochrane Library and other databases were searched from the inception to September 1st, 2019 to collect the randomized controlled trials(RCTs) of Compound Danshen Dripping Pills (observation group) and Isosorbide Dinitrate Tablets(control group) in the treatment of stable angina pectoris. The effective rates of symptoms and electrocardio-gram(ECG) of patients with stable angina pectoris in the two groups were calculated. Review Manager 5.3 software was used for Meta-analysis, and cost-effectiveness analysis was used to evaluate the economics of the two drugs. **Results** The effective rates of symptom improvement in the observation group and the control group were 91.21% and 76.56%, respectively. The effective rates of ECG improvement in the observation group and the control group were 76.27% and 52.19%, respectively. Meta-analysis results showed that the improvement effect of the above two indicators in the observation group was significantly better than that in the control group[OR=0.31,95%CI(0.23,0.40), $P<0.000\ 01$; OR=0.31,95%CI(0.24,0.39), $P<0.000\ 01$]. The results of the pharmacoeconomic evaluation showed that the incremental cost-effectiveness ratio was CNY 566.73. The results of sensitivity analysis showed that the evaluation result was stable. **Conclusion** Compared with Isosorbide Dinitrate Tablets, Compound Danshen Dripping Pills have good efficacy and safety, and have certain economic advantages. Clinicians can choose the therapy according to the patient's different willingness to pay(WTP) values. If a patient's WTP value is higher than CNY 566.73, Compound Danshen Drop Pills have economic advantages.

Key words: Isosorbide Dinitrate Tablets; Compound Danshen Drop Pills; stable angina pectoris; cost-effectiveness analysis; pharmacoeconomics; Meta-analysis

稳定型心绞痛为冠心病心绞痛中最常见的心绞痛类型,全球约有5400万患者,我国的患病率约为3.6%^[1-3]。其有效治疗方法为手术治疗(冠心病介入治疗或主动脉

冠状动脉旁路移植术)和抗心绞痛药物治疗^[4]。但AL-LAMEE等^[5]的研究表明,冠心病介入治疗后稳定型心绞痛患者并未在总体症状上获益。抗心绞痛药物是治疗

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20180416]。

第一作者:郑盈盈,女,硕士,药师,研究方向为药物经济学评价,(电子信箱)116575218@qq.com。

[△]通信作者:王宪英,女,博士,副主任药师,研究方向为医院药学与药物经济学,(电子信箱)wxylby@sina.com。

稳定型心绞痛的基石,常规治疗药物有硝酸酯类、 β 受体阻滞剂和钙离子通道阻断剂^[4],以硝酸异山梨酯片为代表的硝酸酯类药物因起效快在临床应用广泛。近年的众多研究表明,中药在冠心病心绞痛的治疗上具有重要地位和独特优势^[6]。复方丹参滴丸为我国自主研发的中成药复方制剂,治疗心绞痛具有良好的安全性和有效性^[7-9]。本研究中系统评价了硝酸异山梨酯片与复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛的有效性、安全性及经济性,以便为临床选用治疗药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗稳定型心绞痛的随机对照试验(RCT),无论纳入研究是否采用盲法。研究对象符合世界卫生组织(WHO)制定的稳定型心绞痛的诊断标准^[10],分为观察组与对照组。观察组予复方丹参滴丸干预,每次1粒,每日3次;对照组予硝酸异山梨酯片干预,每次10 mg,每日3次。

排除标准:非 RCT 研究;无法获取全文;同一作者一文多投(只采用1份);干预措施采用其他药物或方案;不符合结局指标和纳入标准;无法获取有效数据;重复发表的文献;综述性文献、硕士和博士学位论文、会议文章、教科书内容等。

1.2 Meta 分析

检索策略:计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库;检索时限为各数据库自建库起至2019年9月1日;中文检索关键词为“硝酸异山梨酯片”“复方丹参滴丸”“消心痛”“稳定型心绞痛”,英文检索关键词为“Isosorbide dinitrate table”“Compound Danshen Dripping Pill”“Xiaoxintong”“Stable angina”。必要时几个检索词之间用“and”或“or”进行二次检索或在检索结果中再检索。

文献筛选与资料提取:由2名研究人员搜索、筛选、提取相关文献并交叉核对,如有分歧,通过讨论解决或征求第三方意见解决。文献筛选流程见图1。提取内容包括纳入文献的基本信息,如作者、发表年份等;研究对象的基线特征,如年龄、病例数等;结局指标,如心绞痛症状改善有效率和心电图改善有效率。其中症状疗效以心绞痛发作次数、程度、持续时间均减少50%以上为有效,心绞痛发作次数减少不足50%为无效;心电图疗效以静息心电图缺血性ST段下降回升0.5 mm以上或主要导联倒置T波变浅50%为有效,静息电位后缺血性ST-T段无明显改善,甚至加重,为无效。

1.3 药物经济学评价

研究角度:常用角度有全社会角度、医疗保健系统角度等^[11],本研究中从医疗保健系统角度分析。

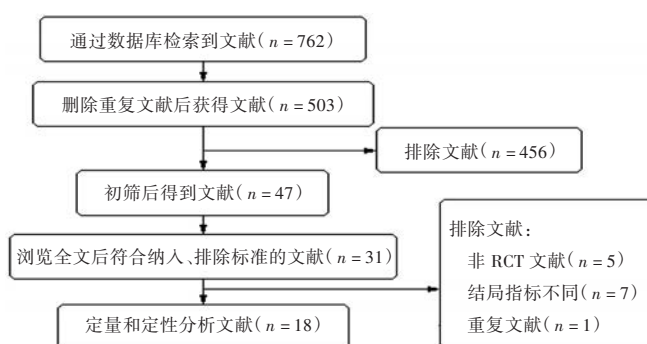


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow chart

成本-效果分析:复方丹参滴丸和硝酸异山梨酯片的价格根据药智网公布的2019年数据取平均值可得;治疗周期为纳入研究疗程的中位数,即56 d。假设除药品成本外的直接成本均基本一致,仅纳入药品成本。由于模拟时间未超过1年,因此无须对成本进行贴现。本研究以Meta分析结果的心绞痛症状改善有效率为疗效评价指标,以是否有效为效果评价指标,有效为1,无效为0。

决策树模型:主要用于评价短期内治疗方案的经济性。本研究中通过Meta分析得到有效性指标,而后通过决策树模型进行药物经济学评价,模型结构见图2。

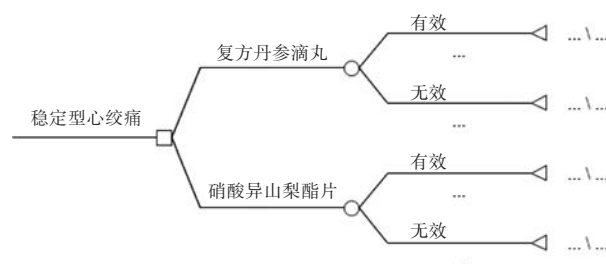


图2 决策树模型结构

Fig. 2 Structure of decision tree model

敏感性分析:采用单因素分析(得旋风图)和概率性分析(得可接受曲线)。成本根据药智网2019年全国不同省份的药品价格计算出最高价和最低价,效果变动范围设定为5%。

1.4 统计学处理

采用Review Manager 5.3软件进行Meta分析,使用Jadad量表评估文献质量。以比值比(OR)为心绞痛症状改善有效率的效应指标,给出其点估计值和95%置信区间(CI)。若各研究间无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型分析。

药物经济学评价中,采用Treeage Pro 2011软件进行决策树模型分析,分别将复方丹参滴丸和硝酸异山梨酯片治疗心绞痛有效率代入模型,进行成本-效果分析。敏感性分析中,单因素敏感分析采用旋风图描述,多

因素敏感分析假设心绞痛症状改善有效率符合 Beta 分布,两组的成本符合正态分布,使用 1 000 次二阶蒙特卡洛模拟进行概率性敏感分析,得到成本-效果可接受曲线。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

检索得到 762 篇文献,初筛后得到 47 篇,最终纳入 18 篇^[7-9,12-26],共计 2 005 例患者。纳入文献中均含有心绞痛患者症状改善有效率,纳入文献基本资料见表 1。

2.2 Meta 分析结果

心绞痛症状改善有效率:观察组有效率为 91.21% (965/1 058),对照组有效率为 76.56% (725/947)。两组间无异质性 ($I^2 = 46\%$),选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组心绞痛症状改善有效率明显优于对照组 [$OR = 0.31, 95\% CI(0.23, 0.40), P < 0.00001$],详见图 3。

心电图改善有效率:11 篇文献含心电图改善情况,共 1 325 例患者,观察组有效率为 76.27% (524/687),对照组有效率为 52.19% (333/638)。两组间无异质性 ($I^2 = 0$),选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组心电图改善有效率明显优于对照组 [$OR = 0.31, 95\% CI(0.24, 0.39), P < 0.00001$],详见图 4。

2.3 药物经济学评价

效果:根据 Meta 分析结果,对心绞痛症状改善有效率进行加权计算^[27]。加权计算后,观察组有效率为 90.10%,对照组为 70.56%。两组药品不良反应均较轻,故在评价时不予考虑。

表 1 纳入文献基本资料

Tab. 1 Basic information of included literature

第一作者及发表年份	例数 (T/C)	年龄(岁)		病程(年)		疗程 (d)	Jadad 评 (分)
		T	C	T	C		
许丙汉 2009 ^[20]	68/57	58.5	58.9	1~10	3~12	72	2
罗进光 2008 ^[19]	51/47	59.2		1~4.5		28	2
吴铿 2001 ^[12]	40/40	56±7	55±8	5.2	5.6	56	3
郭丽霞 2001 ^[9]	25/25	56±7	55±8	5.2±1.0	5.6±0.9	56	3
何英泉 2012 ^[17]	84/84	48.96±10.13		3.06±2.15		28	3
薛芳芳 2001 ^[28]	102/90	56±16	57±14	5.4±4.3	5.3±4.4	60	2
焦衡忠 2005 ^[18]	50/50	58.2±8.4	56.8±10.4	5.1±2.2	5.3±2.8	84	2
丁晓明 1999 ^[7]	52/50	46~74		1~3.5		56	4
徐象明 2000 ^[8]	160/140	59.2		1~4.5		56	4
邓国辉 2002 ^[13]	56/30	56.5		1~3		56	1
吴万碧 2003 ^[14]	52/50					56	4
潘昶 2008 ^[15]	50/30	55.6		2~5		42	1
张淑丽 2009 ^[16]	30/30	72.4		68~74		56	2
姚富和 2002 ^[21]	50/50	56.8	55.6	3.6	3.7	60	1
王劲松 2003 ^[22]	56/50	57.2		2.0		60	4
杨善敏 2001 ^[23]	43/40	59.0	57	8.3±3.2	7.8±3.1	56	2
初晓波 2003 ^[24]	35/32	56±15	55±13	4.6±3.5	4.2±3.7	60	1
张华 2010 ^[25]	54/52	59.2		1~4.5		30	2

注:T 为观察组,C 为对照组。

Note: T is the observation group, C is the control group.

成本-效果分析:以药品成本(C)、加权症状改善有效率(E)为参考指标,计算两者比值及增量成本-效果比值,结果后者为 566.73 元,即相对于硝酸异山梨酯片组,使用复方丹参滴丸组治疗稳定型心绞痛患者 1 个疗程每增加 1 个有效病例需花费 566.73 元。详见表 2。

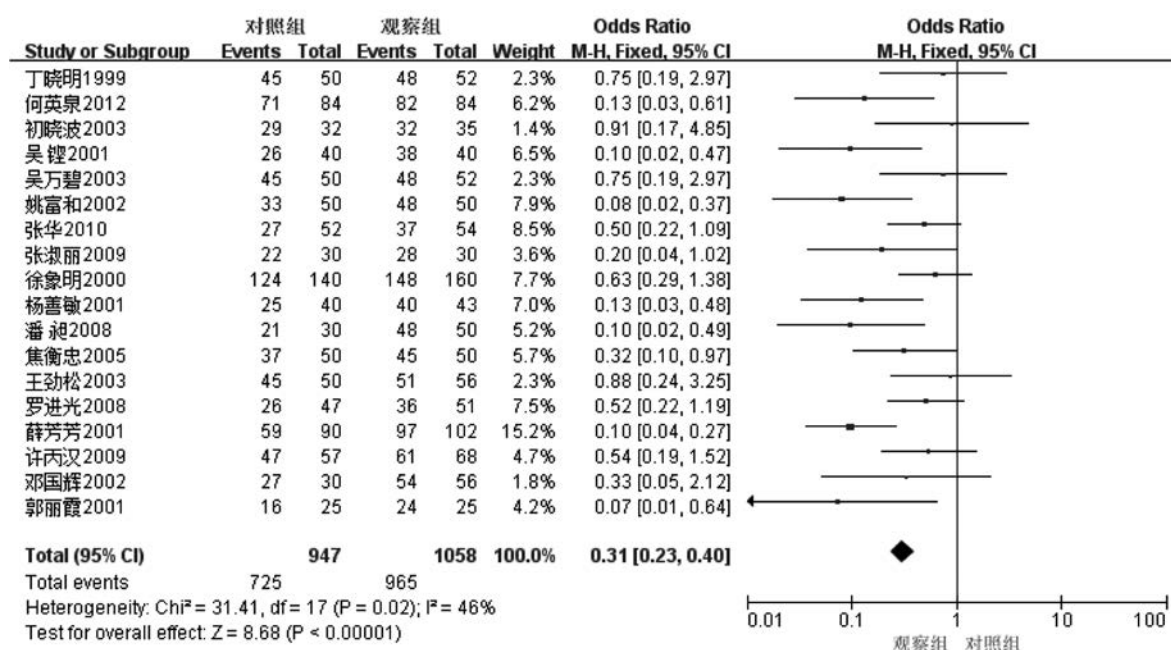


图 3 心绞痛患者症状改善有效率 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis: The effective rate of symptom improvement in patients with angina pectoris

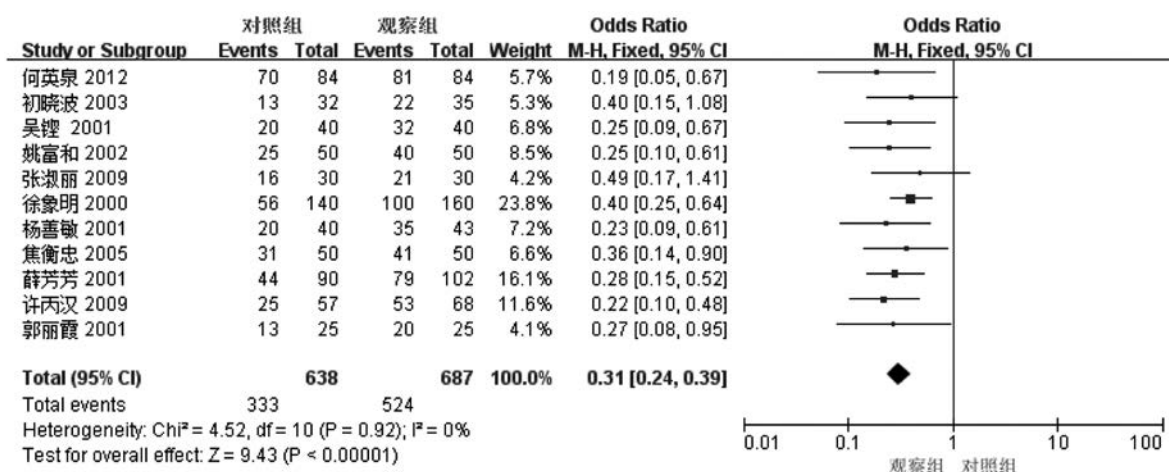


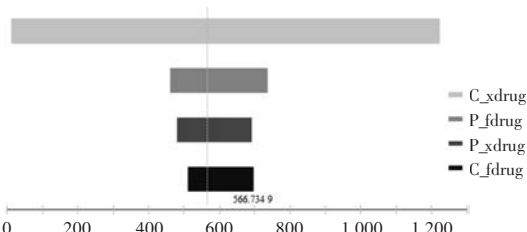
图4 心绞痛患者心电图改善有效率 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis: The effective rate of ECG improvement in patients with angina pectoris

表2 两组患者成本-效果分析结果

组别	C(元)	E	C/E	$\Delta C/\Delta E$
观察组	254.45	0.9010	282.41	566.73
对照组	143.71	0.7056	203.67	-

敏感性分析: 单因素分析所得旋风图见图5。可见, 对结果影响较大的参数为硝酸异山梨酯片的成本、有效率及复方丹参滴丸的有效率。单因素分析结果显示, 以上3个因素发生变化时对结果无影响。



注: C_{xdrug} 为对照组药品成本, P_{fdrug} 为观察组有效率, P_{xdrug} 为对照组有效率, C_{fdrug} 为观察组药品成本。

图5 心绞痛患者症状改善有效率旋风图(纯收益)

Note: C_{xdrug} is the drug cost of the control group, P_{fdrug} is the effective rate of the observation group, P_{xdrug} is the effective rate of the control group, C_{fdrug} is the drug cost of the observation group.

Fig. 5 Tornado chart: The effective rate of symptom improvement in patients with angina pectoris (net income)

概率性分析: 结果见图6。可见, 当意愿支付值大于600元时, 复方丹参滴丸具有经济优势。当意愿支付值小于600元时, 硝酸异山梨酯片具有经济优势, 所得结果与成本-效果分析结果相近, 说明结果稳定性较好。

3 讨论

药物治疗稳定型心绞痛的目的是改善症状和长期预后。有研究表明, 硝酸异山梨酯片通过扩张静脉、动脉血管, 使回心血量减少, 降低心肌耗氧量; 同时扩张冠状动脉血管, 增加心肌供氧量, 缓解心肌缺氧症状^[28]。复

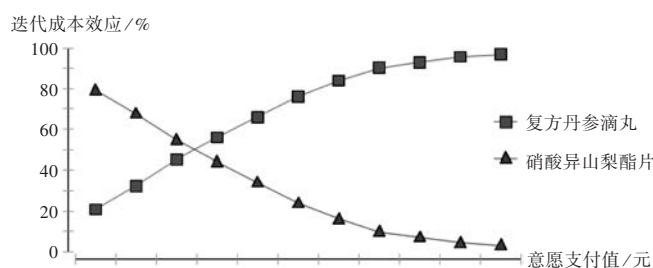


图6 成本-效果分析可接受曲线

Fig. 6 Patients' acceptability profile based on cost-effectiveness analysis

方丹参滴丸临床广泛用于治疗心脑血管疾病, 可扩张冠状动脉, 改善心肌缺血缺氧状态, 拮抗由于心肌缺血导致的钙超载等^[29]。两药的药理作用相似, 但关于两药间经济性评价的文献较少。

Meta 分析结果表明, 观察组心绞痛症状和心电图的改善有效率均明显高于对照组。说明从这两方面综合看来, 复方丹参滴丸具有显著疗效。稳定型心绞痛属中医“胸痹”范畴, 复方丹参滴丸由丹参、三七和冰片组方, 其中丹参和三七为主药, 冰片为辅药。丹参可活血化瘀, 主心腹邪气, 可生新血祛瘀血, 《滇南本草》载其可“补心定志, 安神宁心, 治健忘怔忡, 惊悸不寐”; 三七既可活血又可止血, 有散血止痛功效; 冰片归心、脾、肺经, 可活血散结、引药入络, 效果显著^[30-31]。全方共奏活血化瘀、理气止痛之功效, 使气血调达、瘀血消散, 从而治疗胸痹。

与对照组比较, 观察组的增量成本-效果比值为566.73元, 即每增加1个有效病例平均每天增加成本10.12元。国家统计局的数据显示, 2019年人均国民生产总值为70892元, 即平均每天为194.22元, 结合我国现有国情, 该成本增加值在接受范围内, 复方丹参滴丸具有一定的经济优势。

本研究存在以下局限: 纳入文献数量较少、质量不

高(18篇文献中仅4篇为高质量文献,且得分偏低),缺乏大规模的RCT;成本仅纳入药品成本,患者住院成本、检查成本及误工费等均未考虑,仍需完善;未考虑药品不良反应成本(但这是因为纳入文献中这些不良反应基本可缓解,患者均可耐受,且均较轻微,故所产生的成本可忽略不计)。

综上所述,与硝酸异山梨酯片相比,复方丹参滴丸在治疗稳定型心绞痛方面具有良好的有效性和安全性,且有一定的经济优势,但仍需纳入更多高质量文献进行研究,并对研究加以完善和优化。且复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛与其他抗心绞痛药物相比的安全性、有效性及经济性是否存在优势,仍需进一步探讨,以期临床合理用药和医保决策者探索出更加有效、安全、经济的方案。

参考文献

- [1] 王晓峰,张雪娟,王 硕,等. 理气活血滴丸治疗冠心病慢性稳定型心绞痛安全性及有效性的前瞻性、单臂、多中心Ⅳ期临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(5):641-647.
- [2] LI Y,ZHANG L,LYU SZ,et al. Efficacy and safety of oral Guanxinshutong capsules in patients with stable angina pectoris in China: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):363.
- [3] MA D, SAKAI H, WAKABAYASHI C, et al. The prevalence and risk factor control associated with noncommunicable diseases in China, Japan, and Korea[J]. J Epidemiol, 2017, 27:568-573.
- [4] BRESS AP, DODSON JA, KING JB, et al. Clinical and Economic Outcomes of Ranolazine Versus Conventional Antianginals Users Among Veterans With Chronic Stable Angina Pectoris[J]. The American Journal of Cardiology, 2018, 122(11):1809-1816.
- [5] AL-LAMEE R, THOMPSON D, DEHBI HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10115):31-40.
- [6] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3):193-206.
- [7] 丁晓明,贾利中,王昌华. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛的疗效比较[J]. 苏州医学院学报,1999,19(5):512-513.
- [8] 徐象明. 复方丹参滴丸治疗心绞痛160例临床疗效观察[J]. 中草药,2000,31(1):44-45.
- [9] 郭丽霞,李士新,张卫海. 复方丹参滴丸抗心绞痛临床观察[J]. 临沂医专学报,2001,23(2):113-115.
- [10] 国际心脏病学会和世界卫生组织临床命名标准化联合专题组织. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1):75-76.
- [11] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读(2015版)[M]. 北京:科学出版社,2016:3.
- [12] 吴 铿,陈华萍,韦 冰,等. 复方丹参滴丸和消心痛抗心绞痛耐药性对比研究[J]. 中国现代应用药学杂志,2001, 18(6):493-494.
- [13] 邓国辉,何俊泰,李炳亮. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛[J]. 天津药学,2002,14(4):48.
- [14] 吴万碧,郭晓玲. 复方丹参滴丸和消心痛治疗稳定型心绞痛的疗效比较[J]. 中华医药荟萃杂志,2003,4(2):23-24.
- [15] 潘 昶. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 天津药学,2008,20(4):56-57.
- [16] 张淑丽. 复方丹参滴丸治疗老年稳定性心绞痛疗效观察[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(1):89.
- [17] 何英泉,曹中有,李阿平,等. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛84例疗效观察[J]. 中国结合医学杂志,2012,10(6):746.
- [18] 焦衡忠. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2005,15(22):3485-3487.
- [19] 罗进光. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国医药导报,2008,5(22):82.
- [20] 许丙汉. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效的观察[J]. 现代医药卫生,2009,25(4):527-528.
- [21] 姚富和,张义善,黄麦华,等. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛50例[J]. 山东中医杂志,2002,21(3):147-149.
- [22] 王劲松,元西霖,赵兴永. 复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗冠心病心绞痛的临床对比研究[J]. 中国中医信息杂志, 2003, 10(3):58-59.
- [23] 杨善敏,黄 涛,王海文. 复方丹参滴丸和消心痛抗心绞痛疗效观察[J]. 皖南医学院学报,2001,20(3):198.
- [24] 初晓波,耿 嘉. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛的临床分析[J]. 黑龙江中医药,2003,32(4):16-17.
- [25] 张 华. 复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗冠心病稳定型心绞痛的疗效对比观察[J]. 中国保健营养,2010(7):233-234.
- [26] 薛芳芳,刘松林. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛临床观察[J]. 湖南中医学院学报,2001,21(2):36-38.
- [27] 管 欣,李洪超,姚嘉奇,等. 药物经济学评价中Meta分析结果应用方法的比较与选择[J]. 中国循证医学杂志,2018, 18(11):1224-1231.
- [28] 贺红英. 复方丹参滴丸联合硝酸异山梨酯片治疗冠心病心绞痛的效果[J]. 医学信息,2016,29(10):94-95.
- [29] 陈吴英. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的临床效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(53):151-154.
- [30] 吴志军,谢意多,谭 斌. 复方丹参滴丸治疗冠心病稳定型心绞痛120例疗效观察[J]. 求医问药:学术版,2012, 10(6):690-691.
- [31] 沈明锋. 复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(16):3662-3663.

(收稿日期:2020-08-26;修回日期:2021-02-11)