

替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的快速卫生技术评估^Δ

钱晨月^{1*},张晶晶²,谢林俊³,胡展红¹,门 鹏^{4,5},杨毅恒^{4,5},朱建国^{2,6},缪丽燕^{2,6},翟所迪^{4,5},潘 杰^{1,6#}(1.苏州大学附属第二医院药剂科,江苏苏州 215004;2.苏州大学附属第一医院药剂科,江苏苏州 215006;3.苏州市立医院药剂科,江苏苏州 215002;4.北京大学第三医院药剂科,北京 100191;5.北京大学医学部药物评价中心,北京 100191;6.江苏省医疗保险研究会医疗保障与药物评价专业委员会,南京 215004)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1891-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.17

摘要 目的:对替罗非班治疗急性冠脉综合征(ACS)的获益与风险进行评价,为临床药物选择和决策提供循证依据。方法:系统检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据等国内外数据库,检索时限均为建库起至2020年4月。由2名研究人员根据纳入与排除标准独立筛选文献并提取资料。对纳入文献进行质量评价后,基于快速卫生技术评估方法,对提取的结果进行分类评价和描述性分析。结果:共纳入13篇系统评价/Meta分析和1篇药物经济学研究。与安慰剂相比,替罗非班可显著降低ACS患者的全因死亡率[OR=0.68,95%CI(0.54,0.86),P=0.0001]和主要心血管不良事件(MACE)发生率[RR=0.24,95%CI(0.14,0.40),P<0.01],同时可提高患者心肌梗死溶栓治疗(TIMI)3级发生率[OR=5.73,95%CI(2.99,10.97),P<0.01];替罗非班与依替巴肽治疗ACS的疗效相当,但替罗非班会增加ACS患者的TIMI小出血风险的发生率[RR=0.61,95%CI(0.38,0.98),P=0.04]。对于非ST段抬高型ACS患者,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低其MACE发生率[RR=0.76,95%CI(0.61,0.96),P=0.018],但显著增加了出血风险[OR=1.49,95%CI(1.12,1.98),P=0.006],而对其全因死亡率[RR=0.80,95%CI(0.64,1.01),P=0.066]的影响则无统计学意义。对于ST段抬高型ACS患者,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低其全因死亡率[RR=0.61,95%CI(0.35,1.05),P=0.007]和MACE发生率[RR=0.63,95%CI(0.44,0.90),P=0.007];替罗非班联合血脂抽吸亦可显著降低患者的MACE发生率[RR=2.05,95%CI(1.71,2.46),P<0.01],并显著提高其TIMI 3级发生率[OR=3.18,95%CI(2.4,4.22),P<0.01],但对出血风险的影响则无显著性差异(P>0.05)。纳入的药物经济学研究表明,使用比伐芦定治疗的患者可获得10.07 QALYs,采用肝素联合替罗非班治疗的患者可获得9.98 QALYs,比伐芦定相对于后者的增量成本-效果比为28 575.77元/QALYs,低于部分城市人均GDP的3倍。结论:替罗非班治疗ACS的有效性较好,但与依替巴肽和安慰剂相比,该药会增加一定的出血风险。采用国产比伐芦定治疗ACS比替罗非班联合肝素可能更具成本-效果优势。

关键词 替罗非班;急性冠状动脉综合征;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

[8] 李振.新疆汉族与维吾尔族心脑血管疾病患者CYP2C19基因多态性分析[D].石河子:石河子大学,2015.

[9] AMSTERDAM EA, WENGER KW, BRINDIS RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24):e139-e228.

[10] 倪贵华.氯吡格雷代谢相关的基因多态性与脑梗死患者的血小板反应性和缺血性事件的关联研究[D].广州:南方医科大学,2018.

[11] DAI DP, HU LM, GENG PW, et al. In vitro functional analysis of 24 novel CYP2C19 variants recently found in the Chinese Han population[J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(11):1030-1035.

[12] RAGIA G, GIANNAKOPOULOU E, KARAGLANI M, et al. Frequency of CYP₄₅₀ enzyme gene polymorphisms in the Greek population: review of the literature, original findings and clinical significance[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2014, 29(4):235-248.

[13] CUI H, LIN S, CHEN X, et al. Correlation between SNPs in candidate genes and verifynow-detected platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel treatment[J]. *Cardio-vasc Drugs Ther*, 2015, 29(2):137-146.

[14] 秦延海,古丽扎尔·买买提明,等.维吾尔族、哈萨克族、汉族人群CYP2C19基因多态性分析[J].*重庆医学*, 2015, 44(33):4632-4634.

[15] 热依汗·依明.汉族、维吾尔族人群氯吡格雷代谢相关CYP2C19基因多态性分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.

[16] 袁园,赵军,郁长治,等.新疆汉族和维吾尔族人群细胞色素P₄₅₀ 2C19*17基因的单核苷酸多态性研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2017, 33(16):1546-1548.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31700722);江苏省药学会-奥赛康医院药学基金项目(No.A201913)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物基因组学、药物经济学。E-mail:qianchenyue0824@foxmail.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学、药物经济学。电话:0512-67783423。E-mail:panypan@163.com

(收稿日期:2020-01-19 修回日期:2020-06-08)
(编辑:张元媛)

Rapid Health Technology Assessment of Tirofiban in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

QIAN Chenyue¹, ZHANG Jingjing², XIE Linjun³, HU Zhanhong¹, MEN Peng^{4,5}, YANG Yiheng^{4,5}, ZHU Jianguo^{2,6}, MIAO Liyan^{2,6}, ZHAI Suodi^{4,5}, PAN Jie^{1,6} (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 3. Dept. of Pharmacy, Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou 215002, China; 4. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 5. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 6. Medical Security and Drug Evaluation Professional Committee, Jiangsu Medical Insurance Research Association, Nanjing 215004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the benefit and risk of tirofiban in the treatment of acute coronary syndrome (ACS), and to provide evidence-based reference for clinical drug selection and decision. METHODS: Retrieved from domestic and foreign database as PubMed, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang database, during the establishment of database to Apr. 2020, two researcher independently screened the literature based on inclusion and exclusion criteria and extracted the data. After the quality evaluation of the included literatures, based on rapid health technology assessment, the extracted results were classifiedly evaluated and comprehensively analyzed. RESULTS: A total of 13 researches of systematic review/Meta-analysis and 1 research of pharmacoeconomics were included. Compared with placebo, tirofiban could significantly reduce all-cause mortality [OR=0.68, 95% CI (0.54, 0.86), $P=0.000$ 1] and the incidence of major adverse cardiac events (MACE) in patients with ACS [RR=0.24, 95% CI(0.14, 0.40), $P<0.01$], and increased the incidence of TIMI 3 [OR=5.73, 95% CI(2.99, 10.97), $P<0.01$]. Tirofiban and eptifibatide had similar therapeutic efficacy in the treatment of ACS, but tirofiban significantly increased the risk of TIMI small bleeding in patients with ACS [RR=0.61, 95% CI(0.38, 0.98), $P=0.04$]. For ACS patients with non-ST elevation (NSTEMI-ACS), compared with placebo, tirofiban significantly reduced the incidence of MACE [RR=0.76, 95% CI (0.61, 0.96), $P=0.018$], but significantly increased the risk of bleeding [OR=1.49, 95% CI (1.12, 1.98), $P=0.006$], while there was no significant difference in its effects on the all-cause mortality of NSTEMI-ACS patients ($P>0.05$). For STEMI patients, compared with placebo, tirofiban significantly reduced the all-cause mortality [RR=0.61, 95% CI(0.35, 1.05), $P=0.007$] and the incidence of MACE [RR=0.63, 95% CI(0.44, 0.90), $P=0.007$]. When combined with liposuction, tirofiban also significantly reduced the incidence of MACE [RR=2.05, 95% CI (1.71, 2.46), $P<0.01$], and significantly increased the incidence of TIMI 3 [OR=3.18, 95% CI (2.4, 4.22), $P<0.01$], but there was no significant difference in its effects on bleeding risk ($P>0.05$). The included pharmacoeconomic study showed that patients treated with bivalutine could get 10.07 QALYs, patients treated with heparin combined with tirofiban could get 9.98 QALYs, and the incremental cost-effectiveness ratio bivalutine compared to the latter one was 28 575.77 yuan/QALYs, which was lower than 3 times of the per capita GDP of some cities. CONCLUSIONS: Tirofiban has good efficacy in the treatment of ACS, but it can increase the risk of bleeding than eptifibatide and placebo. Domestic bivalirudin treating for ACS has a cost-effectiveness advantage over tirofiban combined with heparin.

KEYWORDS Tirofiban; Acute coronary syndrome; Effectiveness; Safety; Economics; Rapid health technology assessment

急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭、继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征^[1]。临床根据心电图有无持续性ST段抬高可将ACS分为ST段抬高型心肌梗死(STEMI)和非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTEMI-ACS)^[2]。血小板活化和聚集在动脉粥样硬化血栓形成的过程中起着关键作用,也是导致ACS的直接原因^[3]。因此,抗血小板治疗是冠状动脉心脏病治疗的关键手段,贯穿整个治疗的过程。

近年来,血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(GPI)在心血管方面的研究与应用逐渐增多。目前,临床应用的GPI主要有替罗非班、依替巴肽和Abciximab(尚未在我国上市)等3种^[4]。盐酸替罗非班注射液与肝素联用,适用于预防不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗死患者心脏缺血事件的发生,同时也适用于冠状动脉缺血综合征患

者进行冠状动脉血管成形术或冠状动脉内斑块切除术,以预防与经治冠状动脉突然闭塞有关的心脏缺血并发症^[4-5]。

《2018年美国急性缺血性卒中早期管理指南》指出,静脉给予替罗非班和依替巴肽的有效性尚不完全确定,需要进一步的临床试验(证据等级:Ⅱb)^[6]。2019年,由国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国药师协会联合发布的《急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第2版)》推荐对于发病时存在呕吐和消化道功能障碍无法口服抗血小板药物的重症STEMI患者,可考虑应用适量替罗非班或依替巴肽(证据等级:Ⅱb)^[7]。2019年中国医师协会急诊医师分会等多机构联合发布的《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》指出,在有效的双联抗血小板及抗凝治疗情况下,不推荐STEMI患者造影前常规应用GPI(证据等级:Ⅱb)^[8]。此外,相对

于其他抗血小板药物,替罗非班的价格较高。可见,在临床选择药物时,需要从药物的有效性、安全性和经济性等多方面对替罗非班进行综合评估。

快速卫生技术评估(Health technology assessment, HTA)通过简化HTA和系统评价的方法和流程,在时间要求较高或条件有限等情况下,可根据当前最佳证据相对快速地进行药品评价^[9-10],有助于相关决策者在短时间内快速、有效地进行药物遴选。本研究在江苏省医疗保险研究会医疗保障与药物评价专业委员会的支持下,进行了替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的快速HTA,就其有效性、安全性和经济性以及临床使用的获益与风险进行初步评估,旨在为替罗非班的临床合理使用和相关决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

系统检索PubMed、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据等中英文数据库,检索时限均为建库起至2020年4月。PubMed数据库检索策略:(tirofiban OR aggrastat) AND((systematic review)OR(meta analysis OR cost OR economic));Cochrane图书馆检索策略:tirofiban OR aggrastat;中国知网、万方数据检索策略:(替罗非班 or 欣维宁 or 艾卡特 or 替洛非巴)并含(系统评价 or 荟萃分析 or meta分析)或含(成本 or 经济 or 费用)。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象 年龄 ≥ 18 岁的ACS患者。

1.2.2 干预措施 试验组患者采用替罗非班单用或联合其他常规药物治疗,剂量、疗程不限;对照组患者给予安慰剂或其他常规药物单药或联合其他常规药治疗。

1.2.3 结局指标 主要有效性指标:①全因死亡率;②主要心血管不良事件(MACE,包括死亡、心肌梗死、血运重建、难治性缺血等)发生率。次要有效性指标:③心肌梗死溶栓治疗(TIMI)3级发生率。安全性指标:④出血风险;⑤TIMI大出血发生率;⑥TIMI小出血发生率;⑦血小板减少症发生率。经济性指标:增量成本和增量成本-效果比(ICER)等。

1.2.4 研究类型 综合性HTA报告(以替罗非班为主要评估对象)、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。

1.3 排除标准

(1)患者人群混杂,无法区分出ACS患者数据的文献;(2)GPI类药物作为整类药物合并分析,无法区分出替罗非班的文献;(3)无法获取全文的文献以及会议摘要等。

1.4 数据提取

由2名研究人员独立根据纳入与排除标准筛选文献,所有文献的纳入与否均由2名研究人员共同决定,如遇分歧则通过讨论或咨询第3名研究人员解决。使用预

先设计的数据提取表格进行资料和数据的提取,包括:患者人群、患者例数、干预措施、对照措施、结局指标和研究结果。对药物经济学研究,还应提取研究方法、研究视角、ICER等主要信息。

1.5 文献质量评价

由2名研究人员独立对纳入文献的质量进行评价。对HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的卫生技术评估一览表(HTA checklist)评价其质量;采用系统性评价方法学质量评估表(AMSTAR)评价纳入的系统评价/Meta分析的质量;采用卫生经济评估报告标准量表(CHEERS)评价纳入的药物经济学研究的质量。

1.6 分析方法

对纳入的系统评价/Meta分析和药物经济学文献,提取关键信息进行梳理,综合考量研究年限、文章质量、样本量等因素,进行分类评价和描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共获得文献351篇:经删除重复文献,阅读标题、摘要和全文,根据纳入与排除标准最终纳入文献14篇^[10-23]。其中,系统评价/Meta分析13篇^[11-23],药物经济学研究1篇^[24]。文献筛选流程见图1。

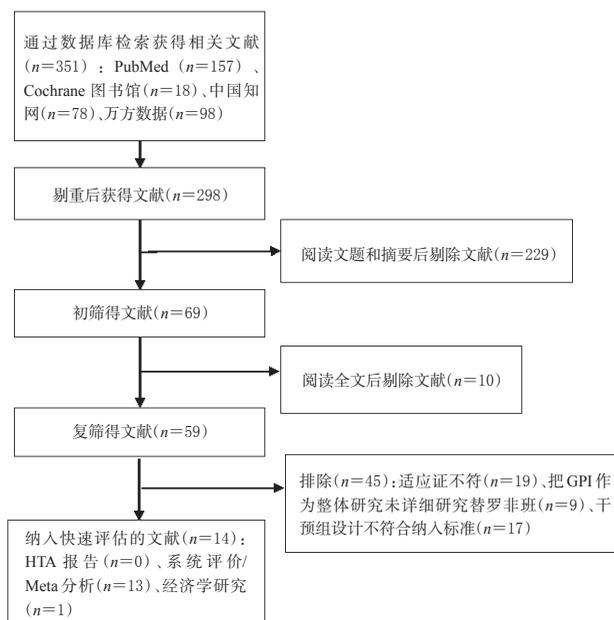


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

本研究纳入了13篇系统评价/Meta分析研究,发表年份为2010—2017年,其中5篇文献^[11-15]的研究对象是ACS患者(未说明ST段是否抬高),5篇文献^[16-20]的研究对象为STEMI患者,3篇文献^[21-23]的研究对象为NSTEMI-ACS患者。大多数研究^[12-23]的对照措施都是安慰剂,Zhou X等^[11]研究的对照措施为依替巴肽,李柏华等^[17]和王现涛等^[18]研究的干预措施为替罗非班联合血脂抽

吸。纳入的系统评价/Meta分析研究的基本特征见表1。13篇文献的总体质量良好,AMSTAR量表评价结果见表2(表中,各条目如下:1.是否提供了前期设计;2.研究的选择和数据提取是否具有重复性;3.是否进行了全面的文献检索;4.发表情况是否考虑在纳入标准中;5.是否提供纳入/排除文献清单;6.是否描述纳入文献的基本特征;7.是否评价和报道纳入研究的科学性;8.纳入研究的科学性是否恰当地运用在结论的推导上;9.合成纳入研究结果的方法是否恰当;10.是否评估了发表偏倚的可能性;11.是否说明相关利益冲突。“√”表示是,“×”表示否)。由表2可见,11条质量评价项目中,各纳入文献均至少达标8项。

表1 纳入的系统评价/Meta分析研究的基本特征

Tab 1 General characteristics of included systematic review/Meta-analysis

| 第一作者 | 年份 | 患者人群 | 干预措施vs.对照措施 | 纳入研究个数 | 患者例数 | 结局指标 |
|-----------------------------|------|----------|-----------------|--------|-------|--------|
| Zhou X ^[1] | 2017 | ACS | 替罗非班vs.依替巴肽 | 9 | 1256 | ①②③⑤⑥⑦ |
| 苏强 ^[2] | 2013 | ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 8 | 827 | ②③④ |
| Qin T ^[3] | 2013 | ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 10 | 702 | ②③④ |
| 张小卫 ^[4] | 2012 | ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 7 | 909 | ② |
| Valgimigli M ^[5] | 2010 | ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 31 | 20006 | ①④⑦ |
| 刘向芳 ^[6] | 2017 | STEMI | 替罗非班vs.安慰剂 | 9 | 920 | ②③④ |
| 李柏华 ^[7] | 2015 | STEMI | 替罗非班+血脂抽吸vs.安慰剂 | 16 | 3089 | ②③④ |
| 王现涛 ^[8] | 2013 | STEMI | 替罗非班+血脂抽吸vs.安慰剂 | 11 | 1217 | ②③④ |
| 张林叶 ^[9] | 2013 | STEMI | 替罗非班vs.安慰剂 | 4 | 1624 | ①②④ |
| Sethi A ^[10] | 2011 | STEMI | 替罗非班vs.安慰剂 | 6 | 1429 | ②④ |
| 孟亚锋 ^[11] | 2016 | NSTE-ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 11 | 6483 | ④ |
| 赵立志 ^[12] | 2016 | NSTE-ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 19 | 8582 | ①②④ |
| 刘建峰 ^[13] | 2015 | NSTE-ACS | 替罗非班vs.安慰剂 | 23 | 2425 | ② |

表2 纳入的系统评价/Meta分析研究的AMSTAR量表评价结果

Tab 2 Quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis by AMSTAR table

| 第一作者 | 质量评价条目 | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Zhou XQ ^[1] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| 苏强 ^[2] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | × |
| Qin T ^[3] | √ | × | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | × | × |
| 张小卫 ^[4] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | × | × |
| Valgimigli M ^[5] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| 刘向芳 ^[6] | √ | × | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | × |
| 李柏华 ^[7] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | × |
| 王现涛 ^[8] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | × |
| 张林叶 ^[9] | √ | × | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | × |
| Sethi A ^[10] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | × | √ |
| 孟亚锋 ^[11] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | × | × |
| 赵立志 ^[12] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | √ | × |
| 刘建峰 ^[13] | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ | √ | √ | × | × |

本研究纳入了1篇药物经济学研究^[24],作者所在国家为中国,发表于2018年。该研究建立了决策树模型和Markov长期外推模型,采用成本-效果分析法研究了行PCI术的ACS患者使用比伐芦定对比替罗非班+肝素的经济情况,研究角度为患者,研究周期为20年。该研

究总体质量良好,CHEERS量表达标的有18项(总共20项)。

2.2 有效性与安全性指标比较结果

根据纳入的13篇系统评价/Meta分析研究中的患者人群分类,本研究按照ACS、NSTEMI-ACS和STEMI等3种疾病人群进行分组分析。对于同一指标有多篇系统评价/Meta分析研究结果的,以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述;若同等质量仍有多篇文献,则综合考虑纳入文献的发表时间和纳入的样本量大小。

2.2.1 ACS患者 与安慰剂相比,替罗非班可以显著降低ACS患者的全因死亡率[OR=0.68,95%CI(0.54,0.86),P=0.0001]^[15]和MACE发生率[RR=0.24,95%CI(0.14,0.40),P<0.01]^[13];同时,可显著提高TIMI3级发生率[OR=5.73,95%CI(2.99,10.97),P<0.01]^[13];但两组患者出血风险比较差异无统计学意义[RR=1.04,95%CI(0.66,1.64),P>0.05]^[16]。

与依替巴肽相比,替罗非班对ACS患者的全因死亡率[RR=0.69,95%CI(0.26,1.86),P=0.47]、MACE发生率[RR=0.41,95%CI(0.15,1.12),P=0.08]、TIMI3级发生率[RR=1.04,95%CI(0.82,1.31),P=0.75]、TIMI大出血发生率[RR=0.70,95%CI(0.28,1.75),P=0.45]和血小板减少症发生率[RR=1.43,95%CI(0.24,8.60),P=0.69]的影响均无统计学意义;但是,依替巴肽较替罗非班可显著降低患者的TIMI小出血发生率[RR=0.61,95%CI(0.38,0.98),P=0.04]^[11]。

2.2.2 NSTEMI-ACS患者 与安慰剂相比,替罗非班可显著降低NSTEMI-ACS患者的MACE发生率[RR=0.76,95%CI(0.61,0.96),P=0.018],但显著增加了出血风险[OR=1.49,95%CI(1.12,1.98),P=0.006],而对其全因死亡率[RR=0.80,95%CI(0.64,1.01),P=0.066]的影响则无统计学意义^[22]。

2.2.3 STEMI患者 与安慰剂相比,单用替罗非班可显著降低STEMI患者的全因死亡率[RR=0.61,95%CI(0.35,1.05),P=0.007]和MACE发生率[RR=0.63,95%CI(0.44,0.90),P=0.007];但对出血风险[RR=1.21,95%CI(0.67,2.16),P=0.53]的影响则无统计学意义^[19]。与安慰剂相比,替罗非班联合血脂抽吸可显著降低STEMI患者的MACE发生率[RR=2.05,95%CI(1.71,2.46),P<0.01],显著增加其TIMI3级发生率[OR=3.18,95%CI(2.4,4.22),P<0.01];但对出血风险[RR=1.21,95%CI(0.56,2.59),P>0.05]的影响则无统计学意义^[17]。

2.3 药物经济学评价结果

本研究纳入的1项经济学研究^[24]通过建立决策树模型及Markov长期外推模型,模拟计算使用比伐芦定或替罗非班+肝素治疗ACS患者的调整质量生命年(QA-

LYs)及治疗成本。结果,比伐芦定与替罗非班+肝素的治疗总成本分别为46 404.8元和43 552.14元,使用比伐芦定患者可获得10.07 QALYs,采用替罗非班+肝素联合治疗的患者可获得9.98 QALYs。进一步分析可知,采用比伐芦定可提高患者的健康效益,但同时增加了治疗成本,其相对于替罗非班+肝素ICER为28 575.77元/QALYs,低于人均GDP(以2015年我国国民经济和社会发展统计公报显示的人均GDP 49 351元为准)的3倍,表明在当时的经济环境下,采用比伐芦定治疗ACS比替罗非班联合肝素更具经济性。该研究还采用概率敏感度分析的方法同时评估了研究周期、贴现率以及药物成本这三项参数的不确定性对分析结果的影响,结果显示,在1 000次随机取样的模拟计算中,绝大多数的模拟结果均提示比伐芦定为优势方案,表明上述成本-效果分析的结果稳定、可靠。

3 讨论

本研究共纳入13篇系统评价/Meta分析和1篇药物经济学研究,文献总体质量良好。根据这些文献的研究结果可知,在ACS患者中,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低ACS患者的全因死亡率和MACE发生率,同时可提高ACS患者的TIMI 3级发生率,但其对出血风险的影响有待进一步研究。与依替巴肽相比,替罗非班对ACS患者的全因死亡率、MACE发生率、TIMI 3级发生率等指标的影响相当;但在安全性方面,替罗非班可显著增加TIMI小出血的发生风险。在NSTE-ACS患者中,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低其MACE发生率,但会显著增加其出血风险。在STEMI患者中,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低STEMI患者的全因死亡率和MACE发生率;与安慰剂相比,替罗非班联合血脂抽吸可显著降低STEMI患者的MACE发生率,增加其TIMI 3级发生率。由上述结果可知,在这三类人群中,替罗非班的有效性与依替巴肽相当,显著优于安慰剂;但在安全性方面,替罗非班的使用可能会增加患者的出血风险。

国内的1项药物经济学的研究结果显示,采用比伐芦定治疗ACS比替罗非班联合肝素更具经济性。值得一提的是,该经济学研究中所采用的药物成本是2015年我国某二级城市的单位成本,该研究中使用的国产比伐芦定价格为2 980元/0.25 g^[24]。根据2020年江苏省某三级甲等医院的药品价格公示可知,目前国产比伐芦定有2种,价格分别为2 375元/0.25 g和2 525元/0.25 g(平均降价530元/0.25 g,降幅为17.8%);替罗非班的价格也由357.4元/5 mg降至280.17元/5 mg(降低77.23元/5 mg,降幅为21.6%),肝素由3.6元/12 500单位增加至6.5元/12 500单位。因此,相对于替罗非班联合肝素的抗凝方案,比伐芦定的ICER较文献[24]发表时可能更低,在

我国现有经济环境下,采用国产比伐芦定治疗比替罗非班联合肝素可能更具成本-效果优势。

由于本研究为快速HTA,对纳入的文献主要作定性分析,且纳入的文献数量较少,结果具有一定的局限性;且随着我国药品带量采购政策的进一步推进,药品价格可能会发生进一步的变化,因此未来有必要针对我国国情对替罗非班的药物经济学效果作出新的评价。

综上,替罗非班治疗ACS效果较好;在安全性方面,与依替巴肽和安慰剂相比,该药会增加患者的出血风险;在经济性方面,采用国产比伐芦定比替罗非班联合肝素可能更具有成本-效果优势。

参考文献

- [1] 于波.中国血管内影像学研究的进展与展望[J].中华心血管病杂志,2019,47(9):722-725.
- [2] 田洪森,赵梦华,杨永忠,等.非ST段抬高急性冠状动脉综合征心肌梗死溶栓试验危险评分的临床验证[J].中华老年心脑血管病杂志,2008,10(5):341-343.
- [3] 黄石,周峰,张颖冬.替罗非班在急性缺血性卒中中的研究进展[J].中国脑血管病杂志,2018,15(11):601-606.
- [4] 潘鹏克.替罗非班在急性缺血性脑卒中的应用及研究进展[J].中国处方药,2018,16(5):17-18.
- [5] KING S, SHORT M, HARMON C. Glycoprotein II b/III a inhibitors: the resurgence of tirofiban[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016. DOI:10.1016/j.vph.2015.07.008.
- [6] POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3):e46-e110.
- [7] 国家卫计委合理用药专家委员会,中国药师协会.急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南:第2版[J/CD].中国医学前沿杂志:电子版,2019,11(1):40-65.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南:2019[J].中华急诊医学杂志,2019,28(4):421.
- [9] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.
- [10] 王颖,谭湘萍,门鹏,等.卡贝缩宫素预防剖宫产后出血的快速卫生技术评估[J].临床药物治疗杂志,2019,17(6):14-18.
- [11] ZHOU X, WU X, SUN H, et al. Efficacy and safety of eptifibatide versus tirofiban in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2017, 10(2):136-144.
- [12] 苏强,李浪,黄万众,等.替罗非班防治老年人经皮冠状动脉介入治疗术后无复流效果的Meta分析[J].中国老年学杂志,2013,33(23):5785-5787.

左卡尼汀单药治疗男性不育症有效性的Meta分析^Δ

谢春丽*, 卢惠, 张凌霄, 赵星, 沈家慧, 马燕琳(海南医学院第一附属医院海南省人类生殖与遗传重点实验室/生殖医学科, 海口 570102)

中图分类号 R979.2*3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1896-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.18

摘要 目的:系统评价左卡尼汀单药治疗男性不育症的临床疗效,为临床治疗男性不育症提供循证参考。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学数据库、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆,检索时限为各数据库建库起至2020年4月12日。收集左卡尼汀单药对比其他化学药单药治疗男性不育症有效性的随机对照试验(RCTs)。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用改良Jadad标准进行质量评价后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计520例患者。Meta分析结果显示,与其他化学药单药比较,左卡尼汀可显著提高男性不育症患者精液量[MD=0.55,95%CI(0.20,0.91), $P=0.002$]、精子活动率[MD=1.60,95%CI(0.50,2.69), $P=0.004$],差异均有统计学意义;在提高精子数量[MD=4.00,95%CI(-3.15,11.15), $P=0.27$]、前向运动精子百分比[MD=12.58,95%CI(-3.87,29.03), $P=0.13$]、致女方怀孕率[OR=0.85,95%CI(0.47,1.52), $P=0.58$]方面,差异均无统计学意义。结论:左卡尼汀单药治疗可显著提高男性不育症患者精液量、精子活动率,但在提高精子数量、前向运动精子百分比、致女方怀孕率方面与其他化学药单药效果相当。

关键词 左卡尼汀;单药治疗;男性不育症;Meta分析

Effects of L-carnitine Monotherapy in the Treatment of Male Infertility: A Meta-analysis

XIE Chunli, LU Hui, ZHANG Lingxiao, ZHAO Xing, SHEN Jiahui, MA Yanlin (Hainan Provincial Key Laboratory for Human Reproductive Medicine and Genetic Research/Dept. of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

- [13] QIN T, XIE L, CHEN MH. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013. DOI: 10.3389/fnins.2019.00472.
- [14] 张小卫,白锋,王满才,等.经皮冠状动脉介入治疗中应用替罗非班的疗效及安全性的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(3):194-198.
- [15] VALGIMIGLI M, BIONDI-ZOCCAI G, TEBALDI M, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1):35-49.
- [16] 刘向芳,刘幸,王璐,等.盐酸替罗非班氯化钠注射液与心血管介入术后对急性心肌梗死患者安全性的Meta分析[J].抗感染药学,2017,14(3):520-525.
- [17] 李柏华,莫云秋,王铁华,等.血栓抽吸联合替罗非班治疗急性ST段抬高型心肌梗死疗效及安全性的Meta分析[J].海南医学,2015,26(21):3239-3245.
- [18] 王现涛,苏强,李浪,等.血栓抽吸联合替罗非班在急诊经皮冠状动脉介入术中的有效性和安全性的Meta分析[J].中国全科医学,2013,16(22):2000-2005.
- [19] 张林叶,方五旺,柏战,等.替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗前应用的Meta分析[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(7):650-655.
- [20] SETHI A, BAHEKAR A, DOSHI H, et al. Tirofiban use with clopidogrel and aspirin decreases adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(5):548-554.
- [21] 孟亚锋,范春雨,刘锦.盐酸替罗非班治疗非ST段抬高型ACS的系统评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1266-1269.
- [22] 赵立志,苟冬梅.替罗非班对非ST段抬高型急性冠脉综合征疗效与安全性的Meta分析[J].临床心血管病杂志,2016,32(10):998-1005.
- [23] 刘建峰,朱莹,王晓玮,等.国产替罗非班对中国人非ST段抬高急性冠脉综合征有效性与安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2015,15(1):90-98.
- [24] 吴玥,戎佩佩.比伐芦定对比肝素联合替罗非班用于PCI围手术期抗凝治疗的药物经济学[J].中国医院药学杂志,2018,38(12):1315-1319.

^Δ 基金项目:海南省重大科技计划项目(No.ZDKJ2017007);海南省基础与应用基础研究计划项目(No.818QN315)

* 主管护师。研究方向:妇产科、生殖科护理。电话:0898-66779780。E-mail:18976232899@163.com

(收稿日期:2020-03-16 修回日期:2020-05-14)

(编辑:孙冰)