

注射用七叶皂苷钠的药品临床综合评价[△]

赵紫楠*, 赵 飞, 李 婷, 张亚同, 金鹏飞#(北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究所, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1109-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.020

摘要 目的:从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度对注射用七叶皂苷钠进行药品综合评价。方法:系统检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库和WebCRD等数据库,通过快速卫生技术评估(HTA)的方法,对注射用七叶皂苷钠的有效性、安全性和经济性进行分析。检索国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站以及各国药典、药品说明书,对注射用七叶皂苷钠的创新性、适宜性和可及性进行分析。结果:(1)有效性与安全性方面,研究人群包括脑出血致脑水肿、脑缺血致脑水肿、手术致肿胀和创伤致肿胀;研究方案为注射用七叶皂苷钠对比甘露醇、注射用七叶皂苷钠对比其他阳性药物和注射用七叶皂苷钠对比空白对照,注射用七叶皂苷钠联合甘露醇对比甘露醇、注射用七叶皂苷钠联合依达拉奉对比依达拉奉、注射用七叶皂苷钠联合依达拉奉对比注射用七叶皂苷钠和注射用七叶皂苷钠联合依达拉奉对比空白对照,研究组与对照组均予以常规治疗。结果显示,注射用七叶皂苷钠单药或与甘露醇等阳性药物联合应用能显著提高治疗有效率、降低药品不良反应发生率。(2)经济学方面,注射用七叶皂苷钠联合甘露醇在创伤致肿胀人群中的应用具有最佳的增量成本-效果比,在脑梗死患者中使用的增量成本-效果比仅次于低分子肝素钠。注射用七叶皂苷钠属于医保乙类药品,存在报销限制。(3)创新性方面,注射用七叶皂苷钠在分析检测方法和制备方法上具有2项专利。(4)适宜性方面,注射用七叶皂苷钠的质量标准为国家标准,注射剂型对药品的使用适宜性具有一定影响。(5)可及性方面,注射用七叶皂苷钠的注册生产企业所在地涉及11个省、直辖市,供应可及性良好。结论:注射用七叶皂苷钠在出血性脑卒中致脑水肿、缺血性脑卒中致脑水肿、手术致肿胀和创伤性肿胀患者中应用,具有较好的临床效果和安全性;单药应用于缺血性脑卒中致脑水肿和创伤致肿胀患者的经济性居中;尚无针对该药在手术致肿胀患者中应用的经济学研究。

关键词 注射用七叶皂苷钠;药品临床综合评价;卫生技术评估

Comprehensive Clinical Evaluation of Sodium Aescinate for Injection[△]

ZHAO Zinan, ZHAO Fei, LI Ting, ZHANG Yatong, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To comprehensively evaluate sodium aescinate for injection from effectiveness, safety, economy, innovation, suitability and accessibility. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI, Wanfang Data and WebCRD were systematically retrieved. The rapid health technology assessment (HTA) was used to analyze the effectiveness, safety and economy of sodium aescinate for injection. National Medical Products Administration, Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration and other professional websites, pharmacopoeia and drug instructions of various countries were retrieved to analyze the innovation, suitability and accessibility of sodium aescinate for injection. **RESULTS:** (1) In terms of effectiveness and safety, the study population included cerebral edema induced by cerebral hemorrhage, cerebral edema induced by cerebral ischemia, swelling induced by surgery and swelling induced by trauma. The study protocol was sodium aescinate for injection versus mannitol, sodium aescinate for injection versus other positive drugs, sodium aescinate for injection versus blank control, sodium aescinate for injection combined with mannitol versus mannitol, sodium aescinate for injection combined with edaravone versus edaravone, sodium aescinate for injection combined with edaravone versus sodium aescinate for injection, sodium aescinate for injection combined with edaravone versus blank control, the study group and the control group were given routine treatment. Sodium aescinate for injection alone or in combination with positive drugs such as mannitol could significantly improve the treatment efficiency and reduce the incidence of adverse drug reactions. (2) In terms of economics, the application of sodium aescinate for injection combined with mannitol in trauma-induced swelling had the best incremental cost-effectiveness ratio, and the incremental cost-effectiveness ratio in patients with cerebral infarction was inferior to low molecular weight heparin sodium. Sodium aescinate for injection was the class B drug under

△ 基金项目:国家重点研发计划课题(No. 2020YFC2008305)

* 主管药师。研究方向:临床药学、循证医学、真实世界研究。E-mail:bellazhao2015@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

medical insurance, which had limitations on reimbursement. (3) In terms of innovation, sodium aescinate for injection had two patents in analysis and detection methods and preparation methods. (4) In terms of suitability, the quality standard of sodium aescinate for injection was the national standard, and the injection dosage form had a certain influence on the suitability of drug use. (5) In terms of accessibility, the registered production enterprises of sodium aescinate for injection were located in 11 provinces and municipalities directly under the central government, and the supply of sodium aescinate for injection was well accessible. CONCLUSIONS: The clinical effectiveness and safety of sodium aescinate for injection in patients with cerebral edema induced by hemorrhagic stroke, cerebral edema induced by ischemic stroke, swelling induced by surgery and swelling of traumatic body are significant. The economy of single drug in patients with cerebral edema induced by ischemic stroke and swelling induced by trauma is medium. There are no economic studies on the use of sodium aescinate for injection in patients with surgical swelling.

KEYWORDS Sodium aescinate for injection; Comprehensive evaluation; Health technology assessment

七叶皂苷钠是从七叶树科植物七叶树或天师栗的干燥成熟种子中提取的一种三萜总皂苷钠盐,具有促进静脉回流、消肿、抗炎和减少液体渗出等作用,被广泛应用于脑水肿、创伤或手术所致肿胀患者中^[1]。相关研究结果显示,七叶皂苷钠可显著减轻脑水肿,并对脑水肿伴随的神经功能缺损障碍具有较好效果,可能与其为类皮质激素样结构相关^[2]。此外,七叶皂苷钠还能减少血脑屏障和功能的破坏,通过增强能量代谢、改善细胞内外钠离子和钾离子分布,减少通过血脑屏障进入脑细胞的水分,从而减轻脑水肿^[3]。创伤或手术后,水肿渗出物和嗜中性粒细胞会在内皮组织上黏附,影响血液流动、加重缺氧,从而引起炎症反应。七叶皂苷钠可阻止水肿渗出物和嗜中性粒细胞的黏附、抑制蛋白聚糖水解,从而避免组织缺氧,减少静脉壁损伤,对创伤或手术后肿胀患者有较好的临床效果^[4]。考虑到单一的原始临床试验或系统评价(SR)/Meta分析不足以全面、系统地证明七叶皂苷钠在以上领域的临床效果与安全性,本研究通过药品综合评价的方法,系统检索、整理、分析相关循证证据,从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度对注射用七叶皂苷钠进行评价,为临床合理用药提供更为全面的证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 有效性与安全性评价:(1)研究对象为脑水肿和创伤或手术所致肿胀的患者。(2)干预措施为注射用七叶皂苷钠单独使用或与其他药物联合应用,给药方案为静脉给药、剂量和疗程不限;对照措施包括其他阳性对照药和空白对照。(3)结局指标包括美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、中国卒中量表(CSS)评分、神经功能缺损评分(NDS)、疗程、死亡率、致残率、生活质量评分、脑水肿体积、脑水肿体积、术后肿胀程度、术后疼痛视觉模拟评分(VAS)、术后C反应蛋白(CRP)水平、不良事件(AE)、药品不良反应(ADR)和临床总有效率,临床总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。(4)研究类型为卫生技术评估(HTA)报告和SR/Meta分析。

1.1.2 经济学评价:纳入评价注射用七叶皂苷钠在脑水肿和创伤或手术所致肿胀患者中经济性的研究。

1.1.3 创新性、适宜性及可及性评价:检索国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站,以及各国药典、药品说明书,对注射用七叶皂苷钠有关创新性、适宜

性和可及性的相关信息进行收集和筛选,去除混杂信息及非相关信息后汇总。

1.2 有效性、安全性及经济性评价方法

1.2.1 检索策略:计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)和WebCRD等数据库,检索国际技术评估协会、卫生技术评估国际等HTA网站。检索词为“sodium aescinate”和“七叶皂苷”。检索时限为从建库至2021年11月。

1.2.2 文献筛选:由2名评价者根据纳入标准背对背独立进行文献筛选工作。针对不同研究类型,预先设计数据提取表并根据纳入研究情况对表格内容进行调整。SR/Meta分析的数据提取内容包括研究类型、基线数据、研究结果以及研究结论;经济学研究的数据提取内容包括基线数据、研究视角和研究结果等。

1.2.3 质量评价:采用“A measurement tool to assess systematic reviews 2”(AMSTAR 2)量表对SR/Meta分析进行质量评价;采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)量表对经济学研究进行质量评价;采用国际卫生技术评估组织协会(INAHTA)制定的“HTA checklist”对HTA报告进行质量评价。

1.2.4 数据分析:采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总与总结。

1.3 创新性、适宜性及可及性评价方法

1.3.1 检索策略:系统检索国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站,以及各国药典、药品说明书,检索词为“七叶皂苷”。

1.3.2 信息筛选:通过人工筛选、分析,对检索的信息进行汇总,并对最终纳入的证据进行整理和分析研究。

2 结果

2.1 有效性、安全性与经济性评价

2.1.1 文献检索结果:根据检索策略共检索得到文献5 954篇,剔除并阅读文题和摘要后初筛得到257篇;进一步获取全文进行复筛,最终纳入11篇文献^[5-15],其中SR/Meta分析9篇,药物经济学研究2篇,见图1。

2.1.2 纳入文献的基本特征和质量评价:共纳入9项SR/Meta分析,研究人群包括脑出血、急性脑梗死、急性脑卒中、术后肿胀和胫腓骨骨折致肢体肿胀患者;纳入2项经济学研究,研究人群分别为胫腓骨骨折致肢体肿胀和脑梗死患者。纳入

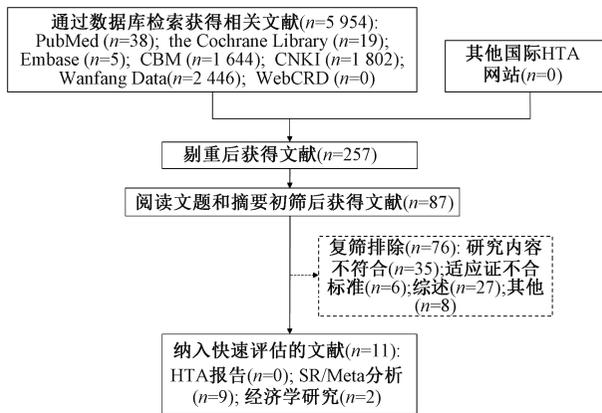


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening flow chart

的9项SR/Meta分析中,6项研究^[5,7,9-10,12-13]的AMSTAR 2量表评分为“低”,提示研究质量中等;3项研究^[6,8,11]的AMSTAR 2量表评分为“极低”,提示研究质量较差。纳入的

表1 纳入的9篇SR/Meta分析的基本特征和质量评价

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of 9 included SR/Meta-analysis

文献	研究人群	纳入研究数/个	病例数	药物治疗方案		常规治疗方案	结局指标	AMSTAR 2量表评分
				研究组	对照组			
刘东亮等 (2020年) ^[5]	脑出血患者	19	1 829	注射用七叶皂苷钠10~20 mg,1日1~2次+20%甘露醇120~250 mL,1日2~4次+常规治疗	20%甘露醇120~250 mL,1日2~4次+常规治疗	降压、护胃、预防感染、镇静、吸氧、心电监护和补液营养支持	临床疗效;神经功能缺损评分;脑血肿体积;脑水肿体积;AE;ADR;病死率	低
才可新等 (2019年) ^[6]	脑出血患者	29	3 015	注射用七叶皂苷钠10~30 mg+20%甘露醇125~250 mL	20%甘露醇125~250 mL	镇静、吸氧、抗感染、降压、控制原发病、纠正酸碱失衡与水电解质紊乱等	神经功能缺损评分;临床疗效;脑血肿体积变化;脑水肿面积或体积变化;ADR	极低
李涌泉等 (2019年) ^[7]	脑出血患者	21	1 975	注射用七叶皂苷钠5~20 mg,1日1~3次+20%甘露醇125~250 mL,每4 h给药1次至1日1次	20%甘露醇125~250 mL,每4 h给药1次至1日1次	心电监护、吸氧、降压、吸痰、护胃、营养神经、预防感染以及补液营养支持治疗	临床效果;NIHSS评分;CSS评分或神经功能缺损评分;总有效率;脑水肿或脑血肿减少体积;ADR	低
郑都等 (2018年) ^[8]	脑出血患者	25	2 108	依达拉奉15~30 mg,1日3次+注射用七叶皂苷钠10~20 mg,1日1~2次+常规治疗	常规治疗;或依达拉奉15~30 mg,1日2次+常规治疗;或注射用七叶皂苷钠10~20 mg,1日1~2次+常规治疗	未做解释	总有效率;神经功能缺损评分;NIHSS或NDS评分;血肿体积;水肿体积;病死率;ADR	极低
赵新才等 (2018年) ^[9]	术后肿胀患者	12	1 615	注射用七叶皂苷钠15~20 mg,1日1次+常规治疗	其他治疗*+常规治疗	皮肤消肿护理或抗感染等常规治疗	总有效率(显效为治疗后肿胀时间<3 d;有效为治疗后肿胀时间3~6 d;无效为治疗后肿胀时间>6 d);术后肿胀程度评分[无水肿0分;轻度水肿(直径<1 cm)1分;中度水肿(直径1~2 cm)2分;重度水肿(直径>2 cm)3分];术后肿胀时间;术后VAS评分;术后CRP水平;ADR	低
刘颖等 (2017年) ^[10]	脑出血患者	13	1 046	依达拉奉30 mg,1日2次+注射用七叶皂苷钠20 mg,1日2次+常规治疗	常规治疗	心电监护、降颅内压、吸氧、脱水、调控血压、吸痰、保持呼吸道通畅性、止血药、脑细胞保护药及抑酸药的应用,调节和纠正酸碱平衡和水电解质失衡、预防感染以及营养支持等综合治疗	神经功能缺损程度;NIHSS、CSS或NDS评分;临床效果(根据治疗后NIHSS/NDS评分减少情况评定,治愈为减少91%~100%;显著进步为减少46%~90%;进步为减少18%~45%;无效为未达到以上标准或死亡);脑水肿减少体积;ADR	低
周冉等 (2015年) ^[11]	胫腓骨骨折致肢体肿胀患者	4	398	注射用七叶皂苷钠20~25 mg,1日1次;或注射用七叶皂苷钠20~25 mg,1日1次+甘露醇250 mL,1日2次	甘露醇250 mL,1日2次至每6 h给药1次	未做解释	有效率;疗程;ADR	极低
陆丽萍 (2011年) ^[12]	急性脑梗死患者	1	116	注射用七叶皂苷钠20 mg,1日1次+降纤酶+常规治疗	降纤酶+常规治疗	营养神经、降压、调脂和防治感染	致死率;死亡率;改良爱丁堡-斯基纳纳维亚评分;脑出血;利尿;皮下瘀斑	低
任晓蕾等 (2011年) ^[13]	急性脑卒中患者	16	1 775	注射用七叶皂苷钠10~30 mg,1日1~2次+常规治疗	常规治疗	甘露醇脱水降颅压、控制血压、血糖,吸氧,维持水、电解质平衡,防治应激性溃疡,防治感染等对症及康复治疗训练等	死亡率;致残率;生存质量评分;神经功能缺损评分(基本痊愈+显著进步+进步)变化;神经功能缺损改善率;颅内血肿吸收情况;临床疗效;严重高血压和中毒脑水肿控制情况;ADR	低

注:“*”其他治疗为地塞米松磷酸钠、丹参川芎嗪、头孢吡辛酯、迈之灵片、20%甘露醇、甲钴胺或芪蓉润肠口服液

Note:“*” other treatments are dexamethasone sodium phosphate, Danshen ligustrazine, cefuroxime axetil, Maizhiling tablets, 20% mannitol, mecobalamin, or Qirong Runchang oral liquid

2项经济学研究的CHEERS量表评分分别为87.5%和83.3%,提示与量表符合程度为适中。纳入的SR/Meta分析和经济学研究的基本特征和质量评价见表1—2。

2.1.3 有效性结局:(1)脑出血致脑水肿。①3项研究^[5-7]对比了注射用七叶皂苷钠联合甘露醇与甘露醇在脑出血患者中的效果,研究组与对照组患者均予以降压、护胃和镇静等常规治疗。结果显示,联合用药在神经功能缺损情况、脑血肿吸收情况和临床有效率方面均显著优于对照组。②2项^[8,10]对注射用七叶皂苷钠联合依达拉奉在脑出血中的效果进行了研究。结果显示,注射用七叶皂苷钠联合依达拉奉较空白对照组可显著提高患者的总有效率,显著改善患者的神经功能缺损评分、脑水肿吸收情况和脑血肿吸收情况。其中1项研究^[8]还比较了联合用药与依达拉奉的效果,结果显示,联合用药在总有效率、神经功能缺损情况及脑血肿吸收情况等方面均显著优于注射用七叶皂苷钠单独使用。(2)脑缺血后脑水肿。1项研究^[12]对比了注射用七叶皂苷钠联合降纤酶与降纤酶在急性脑梗死中的效果,研究组与对照组患者均予以营养

表 2 纳入的 2 篇经济学研究的基本特征和质量评价

Tab 2 Basic characteristics and quality evaluation of 2 included economic studies

文献	所在国家	研究视角	研究人群	药物治疗方案	结局指标	CHEERS 评分/%
魏民等(2004年) ^[14]	中国	医疗机构	胫腓骨折致肢体肿胀患者	A 组:甘露醇组(20%甘露醇 250 mL,1日2次); B 组:注射用七叶皂苷钠组(注射用七叶皂苷钠 25 mg,1日1次);C 组:联合用药组	成本-效果分析[成本:直接成本+间接成本; 效果:总有效率,总有效率=(显效病例数+ 有效病例数)/总病例数×100%]	87.5
宋小骏等(2003年) ^[15]	中国	医疗机构	脑梗死患者	方案 I:复方丹参组;方案 II:注射用七叶皂苷钠组; 方案 III:低分子肝素钠组;方案 IV:那屈肝素钙组	成本-效果分析[成本:直接成本;效果: 有效率]	83.3

神经、降压和调脂等常规治疗。结果显示,联合用药组患者的临床总有效率显著优于对照组。(3)急性脑卒中致脑水肿。1项 Meta 分析^[13]研究了注射用七叶皂苷钠在急性脑卒中患者中的临床效果。结果显示,与空白对照相比,注射用七叶皂苷钠可显著改善患者的神经功能缺损、脑血肿吸收、严重高颅压和中毒性脑水肿控制情况。此外,该研究还对注射用七叶皂苷钠在出血性脑卒中与缺血性脑卒中 2 个人群中的临床效果进行了比较。结果显示,注射用七叶皂苷钠对脑出血致脑水肿的临床效果优于脑梗死致脑水肿。(4)手术致肿胀。1项研究^[9]对比了注射用七叶皂苷钠与激素、营养神经制剂、中成药等其他治疗药物用于术后肿胀的效果,研究组与对照组患者均予以皮肤消肿、抗感染等常规治疗。结果显示,注射用七叶皂苷钠组患者在总有效率、术后肿胀程度评分、术后肿胀时间和术后 VAS 评分等方面均优于对照组,两组患者术后 CRP 水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。(5)创伤致肿胀。1项研究^[11]对比了注射用七叶皂苷钠单独使用与甘露醇单独使用以及注射用七叶皂苷钠联合甘露醇在胫腓骨折致肢体肿胀患者中的效果。结果显示,注射用七叶皂苷钠单独使用以及联合用药在有效率方面均显著高于甘露醇单独使用;而疗程方面,注射用七叶皂苷钠单独使用及联合用药与甘露醇单独使用的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.4 安全性结局:(1)脑出血致脑水肿。①3项研究^[5-7]对比了注射用七叶皂苷钠联合甘露醇与甘露醇在脑出血患者中的安全性。结果显示,3项研究中联合用药组患者的 ADR 发生率均显著低于甘露醇单药组;其中 1 项研究^[5]对 AE 进行了统计,结果显示,两组患者 AE 发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。②由于数据记录有限,纳入的 2 项针对注射用七叶皂苷钠联合依达拉奉的研究^[8,10]均未对 ADR 进行 Meta 分析,仅上述 2 项研究纳入的同一篇随机对照试验(RCT)中描述了 1 例患者出现静脉注射部位疼痛的情况,给予热敷等对症治疗后症状消失。

(2)脑缺血后脑水肿。1项研究^[12]对注射用七叶皂苷钠在急性脑梗死中的临床效果进行了 Meta 分析,由于纳入的 RCT 未报告注射用七叶皂苷钠相关 ADR,故未进行安全性分析。(3)急性脑卒中致脑水肿。1项 Meta 分析^[13]研究了注射用七叶皂苷钠在急性脑卒中患者中的安全性,包括出血性和缺血性脑卒中,研究组与对照组患者均予以甘露醇脱、水降颅压,控制血压、血糖,吸氧,维持水、电解质平衡,以及防治应激性溃疡等常规治疗;研究组患者在常规治疗基础上联合应用注射用七叶皂苷钠。结果显示,研究组患者的 ADR 显著少于对照组。(4)手术致肿胀。1项研究^[9]对比了注射用七叶皂苷钠与激素、营养神经药、中成药等其他阳性药物在手术致肿胀患者中应用的安全性。结果显示,注射用七叶皂苷钠组患者的 ADR 发生率显著低于对照组。(5)创伤致肿胀。1项研究^[11]对比了注射用七叶皂苷钠单独使用、注射用七叶皂苷钠联合甘露醇和甘露醇单独使用在胫腓骨折致肢体肿胀患者中的安全性。该研究指出,由于纳入 RCT 报道的 ADR 例数较少,未进行 Meta 分析。该研究纳入的

4 项 RCT 均未出现肝肾功能异常、电解质紊乱等严重 ADR;其中 2 项 RCT 报告了注射用七叶皂苷钠静脉给药时出现局部刺激症状,经停药、理疗或硫酸镁局部外敷后症状消失。

2.1.5 经济学结局:(1)脑缺血后脑水肿。1项研究^[15]对注射用七叶皂苷钠在脑梗死患者中应用的经济性进行了分析,研究分为四个方案组,即方案 I 复方丹参组、方案 II 注射用七叶皂苷钠组、方案 III 低分子肝素钠组和方案 IV 那屈肝素钙组,四组患者均予以营养神经药物脑多肽、吡拉西坦、小牛血去蛋白提取物、胞二磷胆碱等以及甘露醇脱水治疗。研究为医院视角,采用直接成本作为研究成本、治疗有效率作为研究效果。成本-效果分析结果显示,在方案 I 的效果基础上每再获得 1 个单位效果,方案 II、III 和 IV 所花费的成本依次为 204.15、113.33 和 265.80 元,即低分子肝素钠最具经济性,其次为注射用七叶皂苷钠。(2)创伤致肿胀。1项研究^[14]对注射用七叶皂苷钠在胫腓骨折致肢体肿胀患者中应用的经济性进行了分析,研究分为三个治疗组,即 A 组(甘露醇组)、B 组(注射用七叶皂苷钠组)和 C 组(联合用药组)。研究为医院视角,采用直接成本+间接成本作为研究成本、总有效率作为研究效果。成本-效果分析结果显示,A 组、B 组和 C 组方案单位效果所需成本分别为 15.06、20.77 和 17.71 元,在 A 组的基础上 B 组、C 组增加单位效果所需成本分别为 98.92、36.25 元,即注射用七叶皂苷钠联合甘露醇的经济性最佳。(3)医保报销情况。注射用七叶皂苷钠于 2009 年首次被纳入国家医保目录,药品类别划分为神经系统用药物,报销类别为乙类。2019 年国家医保目录中,七叶皂苷注射剂型被划分为血管保护剂,为医保乙类,限脑水肿的二线治疗,支付不超过 10 d。2020 年国家医保目录保留了该条目。

2.2 创新性评价

注射用七叶皂苷钠目前有 2 项相关专利授权,包括 1 项针对注射用七叶皂苷钠的分析检测方法的专利和 1 项针对注射用七叶皂苷钠冻干乳剂制备方法的专利。

2.3 适宜性评价

注射用七叶皂苷钠目前的质量标准为国家药品监督管理局颁布的国家药品标准。国标中对七叶皂苷钠的含量、酸度、吸收度、钾盐和热源等给出了明确的检测方法。该药为注射制剂,静脉注射或静脉滴注给药,与七叶皂苷钠口服常释剂型相比,其使用场景相对较窄、依从性降低。

2.4 可及性评价

对注射用七叶皂苷钠的注册生产企业所在地进行统计,包括黑龙江省(6 家企业)、湖北省(6 家企业)、江苏省(5 家企业)、山东省(3 家企业)、北京市(2 家企业)、福建省(2 家企业)、广东省(2 家企业)、湖南省(2 家企业)、吉林省(2 家企业)、重庆市(2 家企业)和辽宁省(1 家企业)11 个省、直辖市,供应可及性良好。

3 讨论

脑水肿是物理、化学、生物等多种外源性或内源性有害因素

刺激所导致的一种组织病理学反应^[16]。脑水肿的病因包括颅脑损伤、颅内占位、感染性脑水肿和脑血管病致脑水肿等多种原因。其中,脑血管病致脑水肿分为脑出血和脑梗死 2 种^[17]。

2017 年的《脑出血后脑水肿管理专家共识》^[18]中指出,β-七叶皂苷钠可有效促进肾上腺皮质醇分泌并影响前列腺素代谢,具有抗炎、减少渗出、促进静脉血及淋巴回流、保护血管内皮细胞等作用,用于治疗脑出血后脑水肿作用持久而稳定;此外,β-七叶皂苷钠还能通过清除自由基而有效促进脑功能恢复,适用于需长时间降低颅内压或伴肾功能损伤者。本研究中纳入了 3 项针对注射用七叶皂苷钠在脑出血性脑水肿中的 Meta 分析,结果显示,无论是联合甘露醇还是联合依达拉奉,注射用七叶皂苷钠均显示出较好的临床有效性和安全性。

脑缺血是导致神经元缺血性死亡或损伤的常见疾病,已成为世界上第三大致死原因^[19]。研究结果显示,七叶皂苷钠可抑制炎症或创伤引起的局部毛细血管通透性增加而起到抗渗出、减轻水肿的作用,同时可改善局部微循环,进而有效消除局部组织的水肿^[20]。本研究仅纳入了 1 项针对注射用七叶皂苷钠用于脑缺血致脑水肿的研究,其对比了注射用七叶皂苷钠联合降纤酶与降纤酶单独应用的临床效果与安全性,结果显示,联合用药的效果好,且整体研究均无注射用七叶皂苷钠相关 ADR 发生,安全性良好。此外,本研究还纳入了 1 项注射用七叶皂苷钠用于脑缺血性脑水肿的经济学研究,结果显示,该药的经济性次于低分子肝素钠,优于那屈肝素钙。

本研究纳入的 1 项 Meta 分析对注射用七叶皂苷钠在急性脑卒中整体人群中的效果和安全性进行了分析,与上述研究结果一致,应用注射用七叶皂苷钠在有效性和安全性方面均有显著获益;此外,该研究还对比了注射用七叶皂苷钠在缺血性和出血性脑卒中 2 个人群中的效果,结果显示,该药在脑出血致脑水肿人群的治疗效果更为突出。

肢体肿胀及静脉回流受阻是临床常见的手术或创伤并发症,严重影响伤口及骨折断端愈合^[21]。七叶皂苷钠通过增加肾上腺皮质激素含量、抵抗组胺引起的毛细血管通透性提高作用,从而促进水肿吸收,发挥消肿的作用。本研究结果显示,与甘露醇、激素、营养神经制剂等其他阳性治疗药物相比,注射用七叶皂苷钠对手术和创伤致肿胀患者的治疗效果显著、安全性好;注射用七叶皂苷钠单独使用在创伤致肿胀患者中的经济性次于注射用七叶皂苷钠与甘露醇的联合治疗方案,但优于甘露醇单独使用。

本研究结果显示,注射用七叶皂苷钠的整体安全性良好,无严重 ADR 发生,仅部分研究报告了其在静脉用药时出现的局部疼痛。低 pH 值、药物微粒导致组织缺氧和炎症反应、药物本身的作用是引起局部疼痛的可能因素,通常在热敷、理疗等对症处理后可消失^[22]。

本研究存在一定的局限性。(1)有效性与安全性研究方面:①研究人群较多,每个人群针对性的研究数量有限;②给药方案不统一,导致各研究结果无法合并。(2)经济性研究方面:无较新的经济学研究,本研究纳入 2 篇经济学研究距今已超过 15 年,考虑到经济学研究的时限性,该 2 项经济学研究的结论对当下的参考价值有限。针对以上情况,建议开展更多、更新的基于指南推荐的临床研究,以提高和丰富注射用七叶皂苷钠在各适应证应用的循证医学证据。

综上所述,注射用七叶皂苷钠在出血性脑卒中致脑水肿、缺血性脑卒中致脑水肿、手术致肿胀和创伤致肿胀患者中应用

具有较好的临床效果和安全性,单药应用于缺血性脑卒中致脑水肿和创伤致肿胀患者的经济性居中。尚无针对其在手术致肿胀患者中应用的经济学研究。该药属于医保乙类药品,存在报销限制。创新性方面,该药在分析检测方法和制备方法上具有 2 项专利。适宜性方面,该药的质量标准为国家标准,注射剂型对药品的使用适宜性具有一定影响。可及性方面,该药的注册生产企业所在地涉及 11 个省、直辖市,供应可及性良好。

参考文献

- [1] WANG B, YANG R X, JU Q, et al. Clinical effects of joint application of β-sodium aescinate and mannitol in treating early swelling after upper limb trauma surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 3320-3322.
- [2] HIAI S, YOKOYAMA H, OURA H. Effect of escin on adrenocorticotropin and corticosterone levels in rat plasma[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1981, 29(2): 490-494.
- [3] 谢晓利, 刘云会, 薛一雪. 七叶皂苷钠抗大鼠脑出血后脑水肿作用及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(2): 173-177.
- [4] MAGLIULO E, CARCÒ F P, GORINI S, et al. Research in vivo and in vitro of the antiphlogistic action of escine[J]. *Arch Sci Med (Torino)*, 1968, 125(6): 207-218.
- [5] 刘东亮, 段娟琴, 余辉云, 等. 七叶皂苷钠联合甘露醇治疗脑出血有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 76-82.
- [6] 才可新, 常李荣, 郭宏举, 等. 七叶皂苷钠联合甘露醇治疗脑出血有效性和安全性的荟萃分析[J]. *药学服务与研究*, 2019, 19(3): 216-221.
- [7] 李涌泉, 沈有碧, 薛道金, 等. 七叶皂苷钠联合甘露醇治疗脑出血的系统评价[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(1): 130-136.
- [8] 郑都, 薛道金, 沈有碧, 等. 依达拉奉联合七叶皂苷钠治疗脑出血的 Meta 分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(19): 2786-2793.
- [9] 赵新才, 杨全军, 卢进, 等. 注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(14): 1983-1987.
- [10] 刘颖, 苏娜, 胡巧织, 等. 七叶皂苷联合依达拉奉治疗脑出血有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(5): 314-318.
- [11] 周冉, 段文. 七叶皂苷钠治疗胫腓骨折所致肢体肿胀的 Meta 分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(12): 2397-2400.
- [12] 陆丽萍. 急性脑梗死降颅压药治疗疗效及安全性的系统评价[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- [13] 任晓蕾, 张海英, 李玉珍. 七叶皂苷钠治疗急性脑卒中有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(11): 1029-1032.
- [14] 魏民, 段冬梅. 胫腓骨折肢体肿胀的 3 种药物治疗方案的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2004, 15(5): 285-287.
- [15] 宋小骏, 黄隼. 脑梗塞 4 种药物治疗方案的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2003, 14(2): 87-89.
- [16] KRISHNAMURTHY S, LI J. New concepts in the pathogenesis of hydrocephalus[J]. *Transl Pediatr*, 2014, 3(3): 185-194.
- [17] ROLAND E H, HILL A. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus: current and potential future interventions[J]. *Clin Perinatol*, 1997, 24(3): 589-605.
- [18] 《脑出血后脑水肿管理专家共识》专家组. 脑出血后脑水肿管理专家共识[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(8): 1-6.
- [19] LEE R H C, LEE M H H, WU C Y C, et al. Cerebral ischemia and neuroregeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(3): 373-385.
- [20] 苏楠, 韩亚平, 李耀威. 七叶皂苷钠凝胶在体外循环绕动脉穿刺处应用的效果观察[J]. *内蒙古医学杂志*, 2016, 48(3): 349-351.
- [21] 杨萍, 尹小慧, 陆立芳. 骨折科创伤性疾病术后七叶皂苷钠治疗的临床护理[J]. *西部中医药*, 2012, 25(9): 108-110.
- [22] 马燕, 陶如华, 丁梅, 等. 七叶皂苷钠引起静脉炎的原因分析与护理对策[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(5): 152-153.

(收稿日期:2021-11-30 修回日期:2022-03-17)