

复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变的药品综合评价[△]

冯英楠*, 邢晓璇, 李晓曦, 庄伟, 王之舟, 王可, 张兰^{#1}, 董宪喆^{#2} (首都医科大学宣武医院药学部, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1109-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.019



摘要 目的:对复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变进行药品综合评价,为临床用药决策提供证据支持。方法:检索PubMed、中国知网等中英文数据库及药品生产企业和市场情况等,获取相关数据。从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度对复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变进行综合评价。结果:检索到915篇文献,最终共纳入14项随机对照试验研究。有效性方面,与对照药物相比,复方樟柳碱注射液治疗有效率显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);安全性方面,复方樟柳碱注射液与对照药物的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经济性方面,与对照药物相比,复方樟柳碱注射液日治疗费用为17.97元,费用较低。复方樟柳碱注射液为眼科国家三类新药,使用操作无特殊要求,患者可负担性较高。结论:复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变的临床有效率较高,不良反应发生率较低,日治疗费用有一定优势。医护人员操作方便,覆盖地域范围广,可获得性良好。

关键词 复方樟柳碱注射液;前部缺血性视神经病变;药品综合评价

Comprehensive Evaluation on Compound Anisodine Hydrobromide Injection in the Treatment of Anterior Ischemic Optic Neuropathy[△]

FENG Yingnan, XING Xiaoxuan, LI Xiaoxi, ZHUANG Wei, WANG Zhizhou, WANG Ke, ZHANG Lan, DONG Xianzhe (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Disease, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To conduct a comprehensive drug evaluation on compound anisodine hydrobromide injection in the treatment of anterior ischaemic optic neuropathy, so as to provide evidence support for clinical medication decisions. **METHODS:** Related data were obtained by searching Chinese and English databases such as PubMed and CNKI, as well as drug manufacturers and market conditions. Comprehensive evaluation on compound anisodine hydrobromide injection in the treatment of anterior ischaemic optic neuropathy was conducted from six dimensions: effectiveness, safety, economical efficiency, innovativeness, appropriateness and accessibility. **RESULTS:** A total of 14 randomized controlled trials from 915 retrieved papers were finally enrolled. In terms of effectiveness, compared with the control drug, the therapeutic effective rate of compound anisodine hydrobromide injection was significantly higher, with statistically significant difference ($P<0.05$). In terms of safety, the difference in incidences of adverse drug reactions between compound anisodine hydrobromide injection and the control drug was not statistically significant ($P>0.05$). In terms of economical efficiency, compared with the control drug, the daily therapeutic cost of compound anisodine hydrobromide injection was 17.97 RMB, the cost was lower. Compound anisodine hydrobromide injection was national class III new drugs, with no special requirements for application and high affordability. **CONCLUSIONS:** Compound anisodine hydrobromide injection has high clinical effective rate in the treatment of anterior ischaemic optic neuropathy, with low incidence of adverse drug reactions and a certain advantage in daily treatment cost. It is convenient for medical staffs to operate, covers a wide geographic area, and has good accessibility.

KEYWORDS Compound anisodine hydrobromide injection; Anterior ischemic optic neuropathy; Comprehensive drug evaluation

[△] 基金项目:首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-2-2019);北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划项目(No. DFL20190803);中国科学技术协会科技智库青年人才计划项目(No. 20220615ZZ07110070)

* 主管药师。研究方向:药品综合评价、临床中药学。E-mail:fengyingnan88@163.com

通信作者1:主任药师,教授。研究方向:药学及临床药理学。E-mail:xwzhanglan@126.com

通信作者2:副主任药师,副教授。研究方向:药品综合评价。E-mail:dongxianzhe@163.com

前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 是一组严重危害视功能的常见视神经疾病^[1]。该病在任何年龄均可发病, >45 岁患者占 89%, 是危害中老年人视功能的重要原因之一^[2]。目前我国尚无治疗 AION 的指南, 根据《我国非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊断和治疗专家共识 (2015 年)》, 改善微循环药物如樟柳碱可能对 AION 治疗有一定的辅助作用^[1]。复方樟柳碱注射液 (compound anisidine hydrobromide injection, CA) 为复方制剂, 其成分为每 1 mL 含氢溴酸樟柳碱 0.1 mg、盐酸普鲁卡因 10 mg, 通过激活微血管自律运动起到增加局部供血供氧的作用^[3]。CA 治疗 AION 时建议尽早使用, 发病后越早用药疗效越好^[4]。本研究根据《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行)》, 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 CA 治疗 AION 进行综合评价, 为临床用药决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 有效性与安全性评价: (1) 研究对象为诊断为 AION 的患者。(2) 干预措施为 CA 单独使用或与其他药物联合应用, 对照措施只能为其他对照药物不包括空白对照。(3) 有效性指标为治疗有效率、平均视力等。(4) 安全性指标包括不良反应发生率。(5) 研究类型为 Meta 分析、系统评价或随机对照试验 (RCT)。(6) 排除标准: 非中英文研究; 无法获取全文或重要数据的研究。

1.1.2 经济学评价: 纳入评价 CA 治疗 AION 患者的经济性研究。

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药品说明书等, 对 CA 的创新性、适宜性、可及性相关信息进行收集^[5]。

1.2 有效性、安全性与经济性评价方法

1.2.1 检索策略: 系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library 等英文数据库和中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统等中文数据库。英文数据库以“compound anisidine and ischemic optic neuropathy”或“lingguang and ischemic optic neuropathy”作为自由词进行全文检索, 中文数据库以“复方樟柳碱 and 缺血性视神经病变”“灵光 and 缺血性视神经病变”为关键词进行全文检索。检索时间均为建库至 2023 年 6 月 28 日。

1.2.2 文献筛选、资料提取和质量评价: 由 2 名研究人员独立进行文献筛选、资料提取与文献质量评价。若有分歧, 则与第 3 名研究人员协商解决。提取的资料包括研究题目、基线特征、样本量、干预措施、结局指标等。使用改良 Jadad 量表对纳入文献进行质量评价^[6-7]。

1.2.3 统计学方法: 采用 Cochrane 官方网站下载的 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。各研究间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha = 0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性大小。如果纳入的研究结果无异质性 ($P > 0.1, I^2 < 50%$), 则采用固定效应模型分析; 若各研究结果间存在异质性, 采用随机效

应模型进行 Meta 分析, Meta 分析的检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。计数资料选用比值比 (OR) 作为效应指标, 计量资料采用均数差 (MD) 作为效应指标, 二者均计算 95% CI。对于研究数量 > 10 篇的结局指标, 采用 Egger 漏斗图检验发表偏倚。

1.3 创新性、适宜性及可及性评价方法

对“1.1.3”项下收集的内容, 通过人工筛选、分析汇总, 并对最终纳入的证据分析研究。

2 结果

2.1 有效性、安全性评价

2.1.1 文献筛选结果: 通过系统检索获得中文文献 915 篇, 最终纳入 14 篇 RCT 文献^[8-21], 见图 1。14 篇 RCT 文献中, 共涉及患眼 1 094 只, 其中研究组 560 只, 对照组 534 只, 疗程为 20~30 d。其中 3 篇文献为随机分组, 其余 11 篇为随机但未描述随机方法; 14 篇文献均无报道失访、退出的案例, 均无选择性报道; 14 篇文献均未提及盲法和盲法的实施方案, 也均未报道分配隐藏。纳入文献的基线资料及质量评价见表 1。

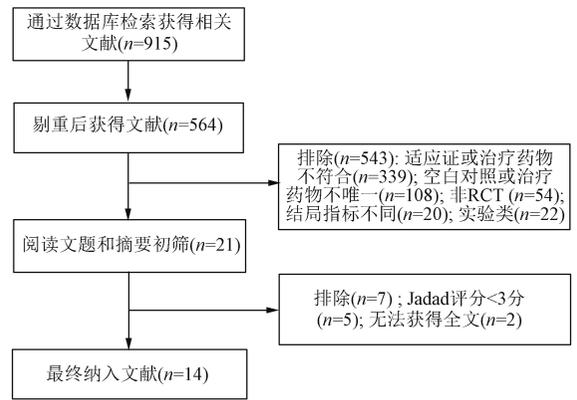


图 1 文献筛选流程

2.1.2 有效性评价: (1) 14 篇文献^[8-21]均报告了有效率, 各研究间存在异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 79%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 研究组患者的有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 2.61, 95% CI = 1.27 \sim 5.38, P = 0.009$), 见图 2。

(2) 6 篇文献^[8-9, 14, 16, 18]报告了对视力的影响, 其中文献^[15]的统计方法不同, 故将其余 5 篇文献中两组患者治疗后的视力结果进行 Meta 分析, 各研究间存在异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 94%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 治疗后, 研究组患者平均视力比对照组高 0.07, 差异无统计学意义 ($MD = 0.07, 95% CI = -0.12 \sim 0.27, P = 0.47$), 两组方案治疗效果相当, 见图 3。(3) 针对有效率进行发表偏倚分析, 漏斗图显示, 研究点存在不对称分布, 提示存在发表偏倚, 见图 4。

2.1.3 安全性评价: 纳入的 14 篇文献中, 仅有 6 篇^[11-15, 20]进行了安全性方面的研究, 其中研究组患者的不良反应表现为轻微口干反应、眼球部分方向转动障碍、眼瞳孔轻度散大、结膜轻度出血^[12, 20]; 对照组患者出现眼球部分方向转动障碍、患眼瞳孔轻度散大、结膜轻度出血^[12]。各研究间存在异质性 ($P = 0.13, I^2 = 56%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($OR = 1.50, 95% CI = 0.14 \sim 15.95, P = 0.74$), 见图 5。另有文献报道, CA 的

表 1 纳入文献的基线资料及质量评价

文献	患眼数/只		两组患者基线资料比较		干预措施		疗程/d	结局指标	Jadad 量表评分/分
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组			
郑茜 (2016 年) ^[8]	35	35	—	—	CA	妥拉苏林	21	①②③	3
秦常军等 (2014 年) ^[9]	32	30	—	—	CA	妥拉苏林	20	①②③	3
周慧萍等 (2012 年) ^[10]	42	37	—	—	CA、肌昔片、维生素 B ₁ 片、甲钴胺片、短期皮质激素	妥拉苏林、肌昔片、维生素 B ₁ 片、甲钴胺片、短期皮质激素	28	①	3
牛社旗等 (2007 年) ^[11]	36	31	—	—	CA、葛根素注射液、维生素类、钙片及肌昔	妥拉苏林、葛根素注射液、维生素类、钙片及肌昔	30	①⑦	3
罗文山 (2014 年) ^[12]	53	52	P>0.05	—	CA、口服维生素、谷维素、能量合剂以及血管扩张剂	银杏叶提取物、口服维生素、谷维素、能量合剂以及血管扩张剂	28	①⑦	4
胡庆华等 (2013 年) ^[13]	29	29	—	—	CA	银杏叶注射液	28	①⑦	4
程实等 (2007 年) ^[14]	26	24	P>0.05	—	CA	血栓通注射液	28	①②④⑦	3
杜敏等 (2014 年) ^[15]	30	30	—	—	CA、维生素 B ₁ 、维生素 B ₁₂	复方丹参注射液、维生素 B ₁ 、维生素 B ₁₂	28	①②④⑦	3
徐怡等 (2019 年) ^[16]	43	44	P>0.05	—	CA、血管扩张剂、能量合剂、营养神经类药物	加味血府逐瘀汤、血管扩张剂、能量合剂、营养神经类药物	28	①②⑤	4
李振波等 (2011 年) ^[17]	26	26	P>0.05	—	CA、复合维生素 B、能量合剂	复方血栓通胶囊、复合维生素 B、能量合剂	20	①	3
冯松福等 (2010 年) ^[18]	60	60	—	—	CA	中药汤剂、针刺	30 d	①②⑥	3
佟晓燕等 (2011 年) ^[19]	38	36	P>0.05	—	CA、肌昔、烟酸、维生素 B ₁	地塞米松、复方丹参注射液、肌昔、烟酸、维生素 B ₁	28	①	3
王淑霞 (2008 年) ^[20]	60	60	—	—	CA、乙酰唑胺、维生素 B ₁ 、谷维素	地塞米松、脉络宁注射液、乙酰唑胺、维生素 B ₁ 、谷维素	28	①⑦	3
郑石洲等 (2007 年) ^[21]	50	40	—	—	CA、维生素 B ₁ 、谷维素	地塞米松、血栓通注射液、维生素 B ₁ 、谷维素	28	①	3

注:①有效率;②平均视力;③视野缺损范围;④视野改善率;⑤视野 dB 值;⑥视野缺损范围比例;⑦不良反应;“—”表示无相关信息。

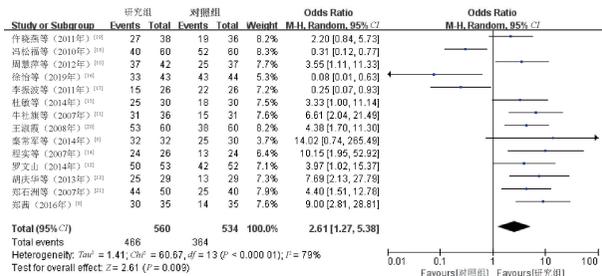


图 2 治疗有效率的 Meta 分析森林图

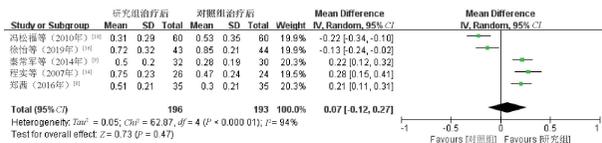


图 3 平均视力变化的 Meta 分析森林图

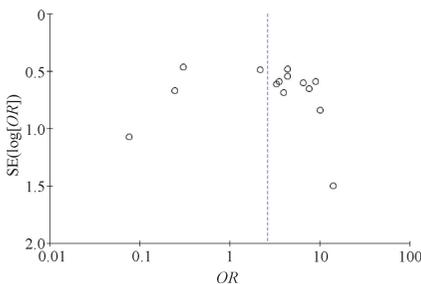


图 4 有效率的发表偏倚漏斗图

安全性较好,其不良反应均较轻微^[22];但也有个别重症多形红斑的严重不良反应报道^[23]。

2.2 经济性评价

未检索到关于 CA 的经济性研究。对于 AION 的治疗,没有明确的一线药物,因此,本研究将 CA 与对照药物进行日治疗费用的比较。参考药品说明书及纳入文献的用法与用量,通过检索药智网,选取比较药品 2023 年的中标价中位数进行对比。CA、妥拉苏林注射液、银杏叶提取物、血栓通注射液、复方

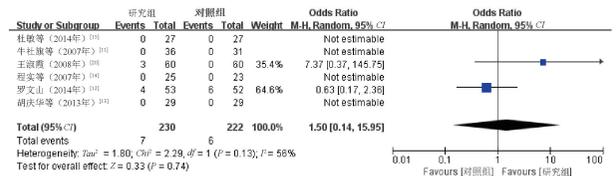


图 5 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

丹参注射液、复方血栓通胶囊、地塞米松+复方丹参注射液、地塞米松+脉络宁注射液、地塞米松+血栓通注射液的日治疗费用分别为 17.97、7.00、24.10 ~ 96.40、4.55、138.00、4.14、157.58、37.78、28.68 元,在 9 种治疗方案中,CA 的日治疗费用排序居第 6 位,费用较低。

2.3 创新性评价

CA 是由我国已故的著名眼科学专家宋琛教授发明的专门治疗各种缺血性眼病的专利化学药复方制剂,为眼科三类新药。

2.4 适宜性评价

在医护层面,CA 的药品说明书中明确了用法与用量及疗程;无需使用特殊溶剂和注射器具,无需特殊的治疗药物监测或相关生理指标检测,对临床医师、护士具有相对较好的适宜性。在患者层面,该药为注射剂型,需到医院由医护人员皮下注射操作,在一定程度上降低了患者使用的适宜性。

2.5 可及性评价

(1)可负担性:以治疗费用占比进行评价,根据 2022 年国家统计局数据,城镇和农村居民使用 CA 的治疗费用占比分别为 0.51% 和 1.2%,治疗费用占比均较小,可负担性较高。(2)可获得性:通过药智网检索,CA 的销售范围覆盖全国 29 个省级行政区。覆盖医疗机构情况,以北京地区为例,通过北京医保公共服务平台检索,北京地区共有 43 家医疗机构配备该药。

3 讨论

CA 可以提高超氧化物歧化酶活性,减少丙二醛,清除氧自由基等炎症细胞因子,对组织缺血缺氧起到很好的保护作用^[24]。近年来的研究结果证实,CA 可以抑制内皮素-1 的过度

释放^[25];同时可通过激活缺血区域微血管自律运动,迅速增加微循环的血液供应,效率明显高于单独使用氢溴酸樟柳碱或盐酸普鲁卡因^[26]。临床研究也证实,CA在注射后30 min内就可增加缺血患者视神经乳头及视网膜供血,还可增加青光眼患者睫状后短动脉的血流速度^[27-28]。

CA在缺血性眼病中的应用较多,对如缺血相关视神经病变中前部缺血性视神经病变、外伤性视神经病变、青光眼性视神经病变、视神经炎、视神经萎缩,缺血性视网膜病变中糖尿病视网膜病变、视网膜动静脉阻塞,以及缺血性脉络膜病变均有一定的治疗作用^[4]。

尽管CA在临床应用广泛,但研究证据稍显不足。本研究旨在从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,较全面地评价CA治疗AION的临床价值。结果显示,与妥拉苏林、活血化瘀类中药注射剂、活血化瘀类中药注射剂联合地塞米松等治疗药物相比,CA可提高AION患者的平均视力,临床治疗效果好。对于治疗缺血性视神经病变,相关系统评价^[29]和Meta分析^[22]结果显示有较好的作用。此外,CA的不良反应发生率及日均费用均较低。

本研究存在一定的局限性:(1)虽然本次评价对纳入文献制定了严格的纳入与排除标准,但纳入的14篇文献中有11篇的Jadad量表评分为3分,其余3篇为4分,可能影响结果的准确性;且有效性结局指标的检验提示发表偏倚无法规避,可能影响结果的可靠性。(2)未检索到CA相关的经济性研究,且对于AION无标准治疗方案,故本研究仅比较了日治疗费用,后续仍需进一步开展经济学的研究。

综上所述,与目前主要治疗药物相比,CA治疗AION的有效性显著提高,临床效果较好;不良反应发生率较低,且较轻微;在经济性方面,其日治疗费用有一定优势;医护人员操作方便,覆盖地域范围广,可获得性良好。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 我国非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊断和治疗专家共识(2015年)[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(5): 323-326.
- [2] HAYREH S S. Ischemic optic neuropathy [J]. Prog Retin Eye Res, 2009, 28(1): 34-62.
- [3] 张坚,杨明峰,刘明明,等. 复方樟柳碱对大鼠缺血微动脉血流灌注和自律运动的影响[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(3): 1-5.
- [4] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组, 中国医药教育协会眼科专业委员会, 复方樟柳碱临床应用专家共识专家组. 复方樟柳碱注射液在常见缺血性眼病中应用专家共识(2020版)[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(7): 553-561.
- [5] 赵紫楠,赵飞,李婷,等. 注射用七叶皂苷钠的药品临床综合评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(9): 1109-1113.
- [6] 马捷,刘莹,钟来平,等. Jadad量表与Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417-422.
- [7] 邹清梅. 加入改良Jadad法评价超说明书用药的合理性:以纳洛酮为例[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(1): 61-64.
- [8] 郑茜. 复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(12): 143-144.

- [9] 秦常军,吴怡. 复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变的疗效观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(7): 1363-1364.
- [10] 周慧萍,陈海兵,曹冬彬. 复方樟柳碱治疗原发性眼前部缺血性视神经病变疗效观察[J]. 海峡药学, 2012, 24(3): 168-169.
- [11] 牛社旗,毛艳民. 复方樟柳碱联合葛根素治疗前部缺血性视神经病变[J]. 中国厂矿医学, 2007, 20(2): 119-120.
- [12] 罗文山. 伤眼侧颞浅动脉旁皮下注射复方樟柳碱注射液治疗前段缺血性视神经病变疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 110-111.
- [13] 胡庆华,吴丽琴,胡敏. 复方樟柳碱治疗前部缺血性视神经病变之疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2013, 26(1): 35-36.
- [14] 程实,张分队. 复方樟柳碱治疗前部缺血性视神经病变的疗效观察[J]. 医学新知杂志, 2007, 17(5): 280-281.
- [15] 杜敏,邵玲,闫淑,等. 复方樟柳碱治疗前部缺血性视神经病变疗效观察[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2014, 24(3): 1070-1071.
- [16] 徐怡,尹靓瑶,李景翠. 加味血府逐瘀汤结合西医常规疗法治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(8): 821-824.
- [17] 李振波,张杰,孙先勇,等. 复方血栓通胶囊治疗前部缺血性视神经病变疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2011, 34(3): 237-238.
- [18] 冯松福,吴雪梅,周至安. 针刺联合疏肝行气法治疗缺血性视神经病变的临床研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(5): 550-551.
- [19] 仵晓燕,简彪,张冉. 复方樟柳碱颞浅动脉旁皮下注射治疗前部缺血性视神经病变30例观察[J]. 总装备部医学学报, 2011, 13(2): 106-107.
- [20] 王淑霞. 复方樟柳碱治疗前部缺血性视神经病变的临床分析[J]. 中国医药导报, 2008, 5(32): 37-38.
- [21] 郑石洲,颜海弟,杨熙,等. 复方樟柳碱颞浅动脉旁皮下注射治疗前部缺血性视神经病变50例[J]. 广东医学院学报, 2007, 25(1): 58-59.
- [22] 廖良,王妍,韦企平. 复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变有效性和安全性的Meta分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(7): 645-650.
- [23] 肖锐,仝彤,孟伟. 复方樟柳碱注射液致重症多形红斑1例[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(5): 465-466.
- [24] 宋琛,李星星,张骥远,等. 复方樟柳碱治疗快中子辐射性视网膜损伤——血清与视网膜SOD、MDA变化实验研究之二[J]. 实用眼科杂志, 1992, 10(7): 31-34.
- [25] 王润生,吕沛霖,张玉磊,等. 光动力诱导大鼠缺血性视神经病变血浆ET-1浓度变化及药物调控作用[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(12): 1079-1083.
- [26] 张坚,杨明峰,刘明明,等. 复方樟柳碱对大鼠缺血微动脉血流灌注和自律运动的影响[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(3): 1-5.
- [27] 石一宁,苏婷,贺金刚. HRF在监测复方樟柳碱注射前后视网膜脉络膜血供变化影响的初步研究[J]. 临床眼科杂志, 2006, 14(6): 536-538.
- [28] 林裕舜,窦宏亮,李敬府,等. 复方樟柳碱对青光眼患者眼血流的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(2): 175-183.
- [29] 周贤刚,钟渠,许明德. 复方樟柳碱注射液治疗缺血性视神经病变的系统评价[J]. 临床眼科杂志, 2006, 14(3): 229-234.

(收稿日期:2023-12-29 修回日期:2024-04-23)