

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.025

布洛芬注射液用于儿童扁桃体切除术术后镇痛经济学评价*

陈沁敏¹, 邓毅², 周一康¹, 田燕³, 胡明^{1△}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·四川省成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 611731; 3. 四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 610041)

摘要:目的 评价布洛芬注射液用于儿童扁桃体切除术术后镇痛的经济性。方法 从全社会角度出发, 基于一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究, 采用 TreeAge Pro 2011 软件构建短期决策树模型, 应用条件价值评估法收集不同效果指标下患者的意愿支付(WTP)值, 分析试验组[布洛芬注射液 10 mg/kg (不超过 600 mg)联合常规麻醉镇痛]和对照组(0.9% 氯化钠注射液 10 mg/kg 联合常规麻醉镇痛)治疗方案的成本-效果优势, 并采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估模型结果的稳定性。结果 以术后视觉模拟评分(VAS)法评分为效果指标时, 增量成本-效果比(ICER)为 5.68 元/(分·小时), 低于该指标 WTP 阈值 49.81 元/(分·小时), 对 ICER 影响较大的前 5 位因素分别为对照组 VAS 评分、试验组 VAS 评分、试验组镇痛成本、对照组药品不良反应(ADR)成本、试验组 ADR 成本; 以术后不加用芬太尼为有效率指标时, ICER 为 515.39 元, 低于该指标 WTP 阈值 781.94 元, 布洛芬注射液具有成本-效果优势的的概率为 99.50%, 对 ICER 影响较大的前 5 位因素分别为试验组镇痛成本、试验组术后不加用芬太尼的概率、试验组 ADR 的预防费用、对照组 ADR 的预防费用、对照组镇痛成本; 以术后不加用或加用 1 次芬太尼为有效率指标时, ICER 为 276.68 元, 低于该指标 WTP 阈值 293.73 元, 布洛芬注射液具有成本-效果优势的的概率为 64.40%, 对 ICER 影响较大的前 5 位因素分别为试验组不加用或加用 1 次芬太尼后有效的概率、对照组不加用或加用 1 次芬太尼后有效的概率、试验组镇痛成本、试验组 ADR 的预防费用、对照组 ADR 的预防费用。结论 与安慰剂相比, 布洛芬注射液用于儿童扁桃体切除术术后镇痛具有成本-效果优势。

关键词: 布洛芬注射液; 扁桃体切除术; 术后镇痛; 决策树模型; 条件价值评估法; 成本-效果; 药物经济学

中图分类号: R956; R971^{+.1}

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)15-0108-06

Economic Evaluation of Ibuprofen Injection for Postoperative Analgesia in Pediatric Tonsillectomy

CHEN Qinmin¹, DENG Yi², ZHOU Yikang¹, TIAN Yan³, HU Ming¹

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, UESTC · Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611731; 3. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To evaluate the economy of Ibuprofen Injection for postoperative analgesia in the pediatric tonsillectomy. **Methods** From the perspective of the whole society, based on a multicentric, randomized, double-blind clinical study with the placebo as control, a short-term decision tree model was constructed by the TreeAge Pro 2011 software. The willingness-to-pay (WTP) of patients under different effectiveness indicators were collected by the contingent valuation method. The cost-effectiveness advantages of the treatment schemes in the test group (10 mg/kg of Ibuprofen Injection, with no more than 600 mg, combined with conventional anesthesia for analgesia) and the control group (10 mg/kg of 0.9% Sodium Chloride Injection combined with conventional anesthesia for analgesia) were analyzed. The stability of the model was evaluated by the single-factor sensitivity analysis and the probabilistic sensitivity analysis. **Results** When the postoperative visual analogue scale (VAS) score was taken as the effectiveness indicator, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was CNY 5.68/(point·h), which was lower than the WTP threshold of CNY 49.81/(point·h) under this indicator. The top five factors that had a great impact on the ICER were the VAS score in the control group, the VAS score in the test group, the analgesia cost in the test group, the cost of adverse drug reaction (ADR) in the control group and the cost of ADR in the test group, respectively. When no use of fentanyl after operation was taken as the effectiveness indicator, the ICER was CNY 515.39, which was lower than the WTP threshold of CNY 781.94 under this indicator. The probability of the cost-effectiveness advantage of Ibuprofen Injection was 99.50%. The top five factors that had a great impact on the ICER were the analgesia cost in the test group, the probability of no use of fentanyl after operation in the test group, the cost of preventing ADR in the test group, the cost of preventing ADR in the control group and the analgesia cost in the control group, respectively. When no use of fentanyl or use of it once after operation was taken as the effectiveness indicator, the ICER was CNY 276.68, which was lower than the WTP threshold of CNY 293.73 under this indicator. The probability of the cost-effectiveness advantage of Ibuprofen Injection was 64.40%. The top five factors that had a great impact on the ICER were the probability of effectiveness after no use of fentanyl or use of it once in the test group, the

*基金项目: 国家自然科学基金[71473170]。

第一作者: 陈沁敏, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物政策与药物经济学, (电话)028-85501387(电子信箱)daisycqm@163.com。

△通信作者: 胡明, 女, 教授, 博士, 研究方向为药物政策与药物经济学, (电子信箱)huming@scu.edu.cn。

probability of effectiveness after no use of fentanyl or use of it once in the control group, the analgesia cost in the test group, the cost of preventing ADR in the test group and the cost of preventing ADR in the control group, respectively. **Conclusion** Compared with placebo, Ibuprofen Injection has a cost-effectiveness advantage for postoperative analgesia in the pediatric tonsillectomy.

Key words: Ibuprofen Injection; tonsillectomy; postoperative analgesia; decision tree model; contingent valuation method; cost-effectiveness; pharmacoeconomics

手术后疼痛(简称术后痛)是机体受到手术所致伤害性刺激和组织损伤后的一种生理、心理和行为上的反应,也是临床最常见、最需紧急处理的急性疼痛形式^[1]。研究显示,36%~40%的患者在住院期间有中度到重度疼痛,75%的患者存在术后镇痛不全^[2-3]。术后痛会增加氧耗量,影响患者全身多个器官/系统的正常生理功能、心理情绪和睡眠^[4]。若未及时、有效干预,还会影响术后恢复,降低生活质量,延长住院时间,增加医疗费用^[5]。阿片类镇痛药被认为是围术期控制疼痛的一线药物,但存在恶心呕吐、便秘、镇静过度、嗜睡、呼吸抑制等副作用,易形成耐受性及成瘾性。以非甾体抗炎药(NSAIDs)为基础,减少阿片类药物用量的多模式镇痛方案已成为疼痛管理的主流趋势^[6-10]。该方案将作用于疼痛传导通路不同部位的药物或方法联合应用,实现镇痛效应的协同作用,以达到最佳镇痛效果,使不良反应降到最低^[4]。布洛芬注射液通过抑制环氧合酶、减少前列腺素和血栓素的合成而发挥镇痛作用^[11-12]。与口服制剂相比,布洛芬注射液起效更快,止痛效果更明显,持续时间更长,且由于静脉给药不直接刺激胃肠道,不良反应更少,主要用于术后不能口服或口服NSAIDs疗效不佳的患者。对于6个月及以上儿科术后需经静脉镇痛的患儿,布洛芬注射液是目前国家药品监督管理局批准的临床唯一可应用的注射用NSAIDs。目前,国内外暂无布洛芬注射液用于术后镇痛的经济学评价研究。本研究中通过构建决策树模型,评价了布洛芬注射液用于儿童扁桃体切除术术后镇痛的成本-效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料与干预方案

纳入标准:计划行扁桃体切除术;年龄6~17岁;患儿监护人签署知情同意书。

排除标准:静脉通路不畅;严重认知功能障碍;临床处于哮喘活动期;对布洛芬注射液、NSAIDs、阿司匹林(或相关产品)、环氧合酶-2抑制剂或芬太尼的任何成分过敏或有过敏史;先天性出血病史(如血友病)或任何活动性大出血史;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;临床试验给药前30 d内使用过本研究中所用药物;拒绝提供和披露健康信息;研究者认为不适合本研究。

数据选择与分组:基于一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究^[13],依据干预方案分为试验组(86例)和对照组(99例)。

干预方案:试验组予布洛芬注射液10 mg/kg(不超过600 mg)联合常规麻醉镇痛治疗,对照组予0.9%氯化钠注射液10 mg/kg联合常规麻醉镇痛治疗。镇痛期间,采用视觉模拟评分(VAS)法评估疼痛程度,大于30 mm时静脉注射芬太尼0.5 μg/kg,必要时重复使用。VAS评分根据“10 mm=1分”进行换算。由于术后疼痛发生的时间较短暂,故研究时间为术后2 h。

1.2 研究角度与评价指标

从全社会角度出发进行药物经济学评价,采用TreeAge Pro 2011软件构建短期决策树模型(图1)。根据临床研究结局指标,以是否术后VAS评分≤3分及是否发生药品不良反应(ADR)为机会节点,分别采用以下3种效果指标进行成本-效果分析。1)基于临床研究中术后VAS评分,将两组患者的VAS评分均值差转换为2 h内的累积效果差,作为效果指标,即以VAS评分每变化1分且维持1 h计算两组增量成本-效果比(ICER);2)以临床研究中术后不加用芬太尼(即不需补救镇痛)作为有效率指标;3)以术后不加用或加用1次芬太尼作为有效率指标。

1.3 模型参数与数据来源

1.3.1 成本参数

成本参数包括直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本。其中,直接医疗成本包括镇痛成本、镇痛后效果不佳进行单次补救镇痛的成本及ADR预防、处理成本。两组间直接非医疗成本、间接成本不存在统计学差异,故不予计算。评价内容为镇痛的成本与效果,与患者主症扁桃体切除术无关,故直接医疗成本仅测算为患者实施镇痛治疗的相关成本,不包括扁桃体切除术的手术费用、麻醉费用等治疗成本。

成本参数见表1,药品价格来自药智网2019年6月至2020年6月全国药品中标价中位数,用药量来自临床试验患者平均使用剂量^[13],药品注射费、耗材费来自成都市某三甲医院2020年1月至6月的数据,ADR处理方式及费用来自专家咨询(向成都市3家三甲医院共12名医师发放调查问卷)。由于本研究时限较短,未超过1年,故不考虑贴现。

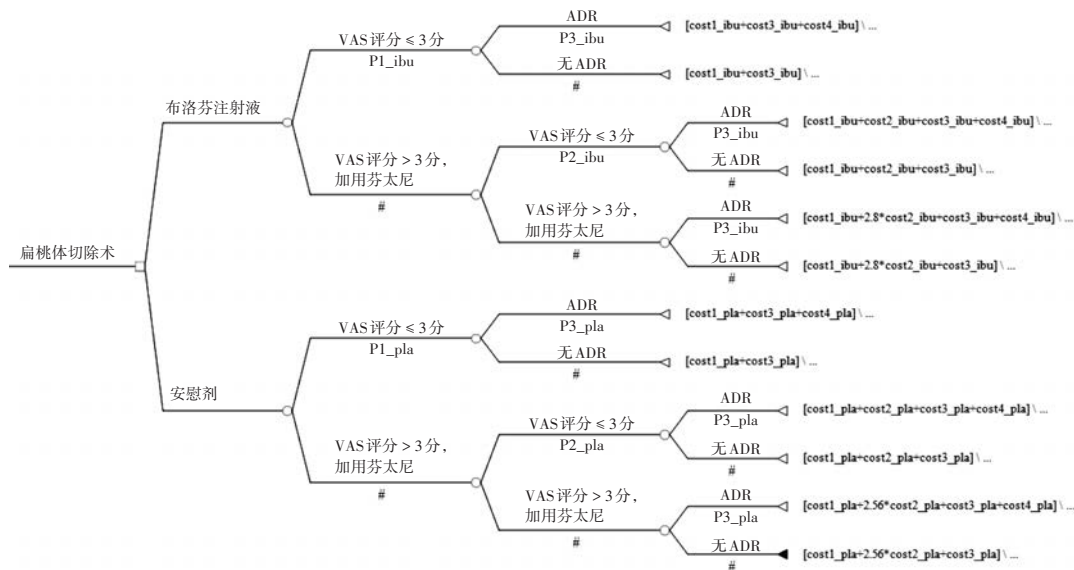


图 1 布洛芬注射液用于儿童术后镇痛的决策树模型

Fig. 1 Decision tree model of Ibuprofen Injection for the postoperative analgesia of children

表 1 成本参数

Tab. 1 Cost parameters

参数	镇痛成本		单次补救镇痛成本		ADR 预防成本		ADR 处理成本	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
模型中参数	cost1_ibu	cost1_pla	cost2_ibu	cost2_pla	cost3_ibu	cost3_pla	cost4_ibu	cost4_pla
估计值(元)	94.93	34.23	13.34	13.30	36.43	35.98	87.00	96.57
上限(元)	104.42	37.65	14.67	14.63	40.07	39.58	95.70	106.23
下限(元)	85.44	30.81	12.01	11.97	32.79	32.38	78.30	86.91
分布	Gamma	Gamma	Gamma	Gamma	Gamma	Gamma	Gamma	Gamma
上下值确定方法	±10%	±10%	±10%	±10%	±10%	±10%	±10%	±10%

1. 3. 2 效果参数

本研究中所用效果参数均来自临床研究^[13]。其中, 术后 30, 60, 90, 120 min 的 VAS 评估结果试验组分别为 51, 39, 29, 22 mm, 对照组分别为 55, 47, 35, 27 mm; 术后加用芬太尼 0 次、1 次、≥ 2 次的概率试验组分别为 16. 44%, 41. 10%, 42. 46%, 对照组分别为 6. 15%, 32. 31%, 61. 54%; 术后加用芬太尼的平均次数, 试验组和对照组分别为 1. 6 次、1. 9 次。将上述概率调整为决策树模型中各路径的概率, ADR 发生率来自临床研究^[13], 详见表 2。

1. 3. 3 成本-效果分析阈值的确定

根据测算结果与意愿支付(WTP)阈值标准比较判断研究方案是否经济, 低于 WTP 阈值则具有经济性。本研究为短期成本-效果分析, 效果指标为临床结局指标, 而非健康改善相关终点指标, 故不能采用公认的健康效用 WTP 阈值判断其是否经济(世界卫生组织推荐为 1~3 倍人均国内生产总值, 以此换算)^[14]。本研究中采用条件价值评估法, 以问卷调查形式, 直接询问受访者在假设情景下获得临床结局指标对应的健康效果所

表 2 效果参数

Tab. 2 Effectiveness parameters

参数	术后不加用芬太尼有效的概率		术后加用 1 次芬太尼有效的概率		ADR 发生率	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
模型中参数	P1_ibu	P1_pla	P2_ibu	P2_pla	P3_ibu	P3_pla
估计值(%)	16. 40	6. 20	49. 16	34. 43	17. 07	20. 25
上限(%)	18. 04	6. 82	54. 08	37. 87	18. 78	22. 28
下限(%)	14. 76	5. 58	44. 24	30. 99	15. 36	18. 23
分布	Beta	Beta	Beta	Beta	Beta	Beta
上下值确定方法	±10%	±10%	±10%	±10%	±10%	±10%

意愿支付的最大金钱数额^[15]。

研究者向成都市 3 家三级甲等医院患儿家属发放问卷, 调查其在不同情景下的 WTP 值。本次调查于 2020 年 6 月 10 日至 8 月 20 日共发放问卷 100 份, 回收有效问卷 96 份, 有效回收率为 96. 00%。3 种情景下的 WTP 值见表 3, 考虑均数受极端值影响较大, 故本研究中采用 5% 截尾均数作为成本-效果分析阈值。

表 3 受访者对各项临床效果指标的意愿支付值(元)

Tab. 3 WTP of respondents under various clinical effectiveness indicators (CNY)

临床效果指标	最小值	最大值	均数	5% 截尾均数
VAS 评分变化 1 分且持续 1 h	0. 83	5 000. 00	116. 77	49. 81
术后加用 1 次芬太尼	0	10 000. 00	419. 88	293. 73
术后不加用芬太尼	10. 00	10 000. 00	985. 21	781. 94

1. 4 敏感性分析

以 VAS 评分为效果指标时, 基础值上下浮动 10% 进行单因素敏感性分析。以术后芬太尼使用量为效果指标时, 基础值上下浮动 10% 进行单因素敏感性分析,

结果由龙卷风图呈现;采用 Monte Carlo 模拟进行概率敏感性分析,基于此随机模拟方法对多个参数同时变化的研究结果进行分析,结果以成本-效果可接受曲线、Monte Carlo 模拟增量成本-增量效果散点图呈现。

2 结果

2.1 以 VAS 评分为效果指标

基础分析:试验组与对照组的 ICER 为 5.68 元/(分·小时),低于对该指标的 WTP 阈值 49.81 元/(分·小时)。详见表 4。

表 4 以 VAS 评分为效果指标的基础分析结果

Tab. 4 Basic analysis results with the VAS score as the effectiveness indicator

组别	成本 (元)	效果 (分·小时)	增量成本 (元)	增量效果 (分·小时)	ICER [元/(分·小时)]
对照组	115.00	61.50			
试验组	167.57	52.25	52.57	-9.25	5.68

单因素敏感性分析:在各参数变化的情况下,ICER 在 3.41~16.96 间变动,均低于 WTP 阈值,表明基础结果稳健。对 ICER 影响较大的前 5 位因素分别为对照组 VAS 评分、试验组 VAS 评分、试验组镇痛成本、对照组 ADR 成本、试验组 ADR 成本。

2.2 以术后不加用芬太尼为有效率指标

基础分析:试验组与对照组的 ICER 为 515.39 元,低于对该指标的 WTP 阈值 781.94 元。详见表 5。

表 5 以术后不加用芬太尼为有效率指标的基础分析结果

Tab. 5 Basic analysis results with no use of fentanyl after operation as the effectiveness indicator

组别	成本(元)	效果	成本-效果	增量成本(元)	增量效果	ICER(元)
对照组	115.00	0.062 0	1 854.84			
试验组	167.57	0.164 0	1 021.77	52.57	0.102 0	515.39

单因素敏感性分析:在各参数变化的情况下,ICER 均低于 WTP 阈值,表明基础结果比较稳健。对 ICER 影响较大的前 5 位因素分别为试验组镇痛成本、试验组术后不加用芬太尼的概率、试验组 ADR 的预防费用、对照组 ADR 的预防费用、对照组镇痛成本。详见图 2。

概率敏感性分析:根据各参数分布,采用 Monte Carlo 模拟对研究结果进行了 1 000 次模拟。由成本-效果可接受曲线(图 3)可知,当 WTP 阈值高于 514.00 元时,布洛芬注射液的成本-效果优势逐渐高于安慰剂,并随着阈值的升高,布洛芬注射液具有成本-效果优势的可能性也逐渐升高。由增量成本-增量效果散点图(图 4)可知,在当前阈值 781.94 元下,布洛芬注射液具有成本-效果优势的概率为 99.50%。

2.3 以术后不加用或加用 1 次芬太尼为有效率指标

基础分析:试验组与对照组的 ICER 为 276.68 元,低于对该指标的 WTP 阈值 293.73 元。详见表 6。

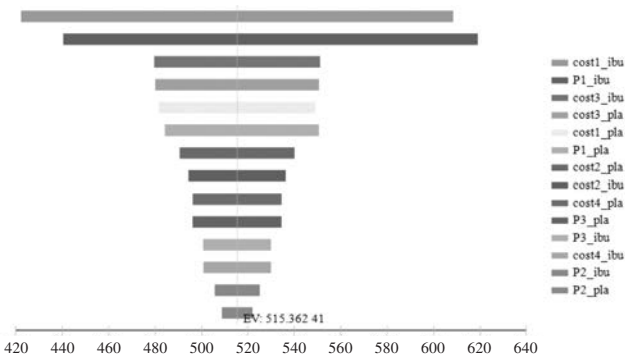


图 2 以术后不加用芬太尼为有效率指标的单因素敏感性分析
龙卷风图

Fig. 2 Tornado diagram of single-factor sensitivity analysis with no use of fentanyl after operation as the effectiveness indicator

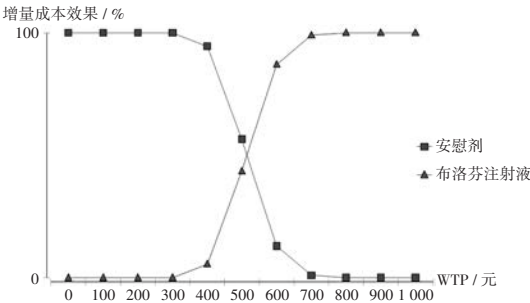


图 3 以术后不加用芬太尼为有效率指标的 Monte Carlo 模拟
成本-效果可接受曲线

Fig. 3 Cost-effectiveness acceptable curve of Monte Carlo with no use of fentanyl after operation as the effectiveness indicator

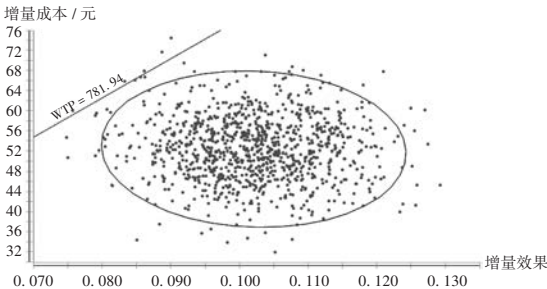


图 4 以术后不加用芬太尼为有效率指标的 Monte Carlo 模拟
增量成本-增量效果散点图

Fig. 4 Scatter plot of incremental cost-incremental effectiveness of Monte Carlo with no use of fentanyl after operation as the effectiveness indicator

表 6 以术后不加用或加用 1 次芬太尼为有效率指标的
基础分析结果

Tab. 6 Basic analysis results with no use of fentanyl or use of it once after operation as the effectiveness indicator

组别	成本(元)	效果	成本-效果	增量成本(元)	增量效果	ICER(元)
对照组	115.00	0.385 0	298.70			
试验组	167.57	0.575 0	291.43	52.57	0.190 0	276.68

单因素敏感性分析:在各参数变化的情况下,ICER 大部分的情况低于 WTP 阈值,表明基础结果稳健。对 ICER 影响较大的前 5 位因素分别为试验组不加用或加

用1次芬太尼后有效的概率、对照组不加用或加用1次芬太尼后有效的概率、试验组镇痛成本、试验组 ADR 的预防费用、对照组 ADR 的预防费用。详见图 5。

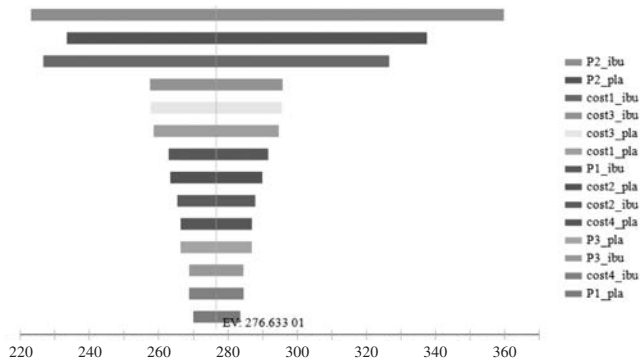


图5 以术后不加用或加用1次芬太尼为有效率指标的单因素敏感性分析龙卷风图

Fig. 5 Tornado diagram of single-factor sensitivity analysis with no use of fentanyl or use of it once after operation as the effectiveness indicator

概率敏感性分析:由成本-效果可接受曲线(图6)可知,当WTP 阈值高于 275.00 元时,布洛芬注射液的成本-效果优势逐渐高于安慰剂,并随着阈值的升高,布洛芬注射液具有成本-效果优势的可能性也逐渐升高。由增量成本-增量效果散点图(图7)可知,在当前阈值 293.73 元下,布洛芬注射液具有成本-效果优势的概率为 64.40%,对照组具有成本-效果优势的概率为 35.60%。

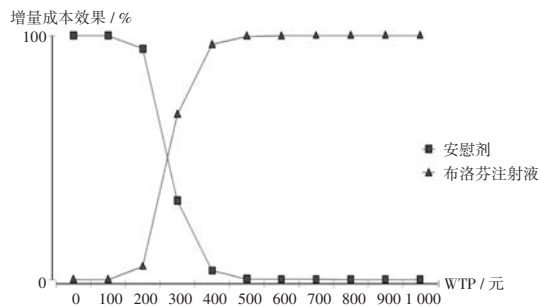


图6 以术后不加用或加用1次芬太尼为有效率指标的 Monte Carlo 模拟成本-效果可接受曲线

Fig. 6 Cost-effectiveness acceptable curve of Monte Carlo with no use of fentanyl or use of it once after operation as the effectiveness indicator

3 讨论

本研究从全社会角度出发,基于多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究构建了决策树模型,以评价布洛芬注射液用于儿童扁桃体切除术术后镇痛的经济性。设置效果指标进行成果分析时,若设置为加用1次芬太尼,试验组和对照组的概率分别为 41.10% 和 32.31%。由表 2 效果参数可知,对照组效果更好。进一步分析发现,由于使用芬太尼,使试验组加用不少于 2 次芬太尼的概率降低,加用不超过 1 次芬太尼的概率增

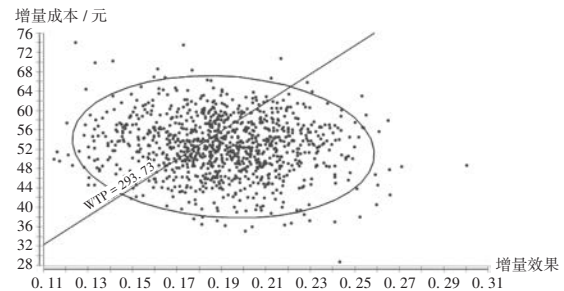


图7 以术后不加用或加用1次芬太尼为有效率指标的 Monte Carlo 模拟增量成本-增量效果散点图

Fig. 7 Scatter plot of incremental cost-incremental effectiveness of Monte Carlo with no use of fentanyl or use of it once after operation as the effectiveness indicator

加,故另设置不加用或加用1次芬太尼为有效率指标。基线分析结果显示,儿童扁桃体切除术术后镇痛采用布洛芬注射液联合常规麻醉镇痛成本更高,但效果更好,在不同的效果指标下,其增量成本-增量效果比均低于 WTP 阈值,相比不使用布洛芬注射液具有较好的经济性,且敏感性分析结果均稳健。

2018 年,国家药品监督管理局批准布洛芬注射液(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字 H20183345)用于成人的解热和镇痛治疗,2019 年批准用于 6 个月及以上患儿的解热和镇痛治疗。其安全性和有效性已经国内外临床研究验证,并被多个专家共识推荐使用。常规麻醉镇痛基础上加用布洛芬注射液的镇痛成本增加了 60.70 元,但使用布洛芬注射液后,可提高镇痛效果,减少阿片类止痛药物的使用剂量和 ADR,增加的成本经评价是值得的。

受制于数据和研究方法的不足,本研究中存在一定局限性,成本-效果分析阈值来自问卷调查,由于抽样地点、调查对象均采用方便抽样,分析结果可能存在偏倚;此外,布洛芬注射液未在国内开展基于儿童的Ⅲ期临床试验,本研究中的效果参数来自国外的临床研究,与中国人群的效果数据可能存在一定差异。

参考文献

- [1] 高万露,汪小海. 患者疼痛评分法的术前选择及术后疼痛评估的效果分析[J]. 实用医学杂志,2013,29(23):3892-3894.
- [2] AVIAN A, MESSERER B, WÜNSCH G, et al. Postoperative paediatric pain prevalence: A retrospective analysis in a university teaching hospital[J]. Int J Nurs Stud, 2016, 62: 36-43.
- [3] 郭 娇,郭曲练. 儿童术后镇痛的现状及进展[J]. 实用疼痛学杂志,2007,3(5):373-378.
- [4] 中华医学会麻醉学分会. 中国麻醉学指南与专家共识(2017 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:1-350.
- [5] 傅文婷. 广东省术后镇痛现状调查[D]. 广州:广州医学院,2011.
- [6] 高锦杰,李春燕,田 斌,等. 非甾体抗炎药的应用进展[J]. 中国误诊学杂志,2005,5(12):2221-2222.