

· 论著 ·

## 丙戊酸钠用于颅脑手术中预防癫痫的经济性评价

刘雪丽<sup>1,2</sup>, 郑丽英<sup>1,2</sup>, 史录文<sup>1,2</sup>, 韩晟<sup>1,2\*</sup>

(1. 北京大学 医药管理国际研究中心, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

**【摘要】目的:**从医疗机构角度评估脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病患者行开颅术围手术期在常规治疗基础上使用丙戊酸钠预防癫痫的经济性。**方法:**采用TreeAge构建决策树模型,并代入丙戊酸钠临床试验数据和中国本土的成本数据,评估相比常规治疗,脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病患者行开颅术围手术期使用丙戊酸钠的期望成本。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证结果的稳健性。**结果:**从医疗机构角度出发,相比常规治疗,脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病3类患者在常规治疗基础上使用丙戊酸钠分别使患者期望成本降低12 950.15元(17 007.94元 vs 4057.79元)、28 662.17元(30 400.27元 vs 1778.10元)、21 523.90元(26 784.67元 vs 5260.77元)。结果的稳健性较好。**结论:**基于模型结果,从医疗机构角度出发,如果只考虑丙戊酸钠的药品费用和其由于预防癫痫减少的癫痫相关治疗费用,相比常规治疗,脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病患者行开颅术围手术期在常规治疗基础上使用丙戊酸钠是一种具有经济性的方案。

**【关键词】**丙戊酸钠; 癫痫; 决策树模型; 经济性

**【中图分类号】**R956; R971.6

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)08-0021-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.005

## The pharmacogenomics evaluation of sodium valproate used during the perioperative period in prevention of postoperative epilepsy

LIU Xue-li<sup>1,2</sup>, ZHENG Li-ying<sup>1,2</sup>, SHI Lu-wen<sup>1,2</sup>, HAN Sheng<sup>1,2\*</sup>

(1. International Research Center of Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the cost of epilepsy in the perioperative period of craniotomy for patients with brain trauma, brain tumor, and cerebrovascular disease from the perspective of medical institutions, using sodium valproate to prevent epilepsy on the basis of conventional treatment. **Methods:** A decision tree model was established with TreeAge. The clinical trial data of sodium valproate and the cost data in China was used to evaluate the expected cost of sodium valproate in the perioperative period of craniotomy for patients with brain trauma, brain tumor, and cerebrovascular disease, compared with the conventional treatment. Single factor sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to verify the robustness of the results. **Results:** From the perspective of medical institutions, compared with the conventional treatment, the expect cost of the patients with brain trauma, brain tumor, and cerebrovascular disease treated with sodium valproate reduced by 12 950.15 yuan (17 007.94 yuan vs 4057.79 yuan), 28 662.17 yuan (30 400.27 yuan vs 1778.10 yuan) and 21 523.90 yuan (26 784.67 yuan vs 5260.77 yuan). The stability of the results was good. **Conclusion:** Based on the results of the model, from the perspective of medical institutions, the use of valproate in the perioperative period of craniotomy on the basis of conventional treatment in patients with brain trauma, brain tumors, and cerebrovascular diseases is an economical scheme, if only considering the cost of sodium valproate and the cost of epilepsy related to the prevention of epilepsy.

**【Key words】** sodium valproate; epilepsy; decision tree model; pharmacogenomics

[收稿日期] 2018-03-26

[作者简介] 刘雪丽, 女, 硕士研究生, 研究实习生; 研究方向: 药物经济学和医药政策评价; E-mail: shirleyxlliu@163.com

[通讯作者] \*韩晟, 男, 博士研究生, 研究员; 研究方向: 药物经济学和药品费用分析; E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

癫痫发作是颅脑疾病较常见的伴随症状，在颅脑外科手术后，3%~40% 的患者出现癫痫发作<sup>[1]</sup>。2012 年版的《颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识（试行）》中，丙戊酸钠注射剂和口服剂型被推荐用于术前无癫痫发作但术后预期可能出现癫痫发作的患者进行颅脑手术时作为抗癫痫药物使用<sup>[1]</sup>。有研究表明，相比常规治疗，脑外伤、脑肿瘤、脑血管疾病患者行开颅手术的围手术期预防性使用丙戊酸钠能够降低术后癫痫发生率<sup>[2-5]</sup>。本研究从医疗机构角度，评估与常规治疗对比，实行颅脑手术的患者在常规治疗基础上加用丙戊酸钠预防癫痫的经济性，以期为患者临床用药和决策者配置卫生资源提供参考依据，从而提高患者医疗服务水平、促进医疗资源的合理使用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究的研究对象为接受开颅手术的患者，按照疾病类型分为脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病 3 类。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 患者围手术期接受的治疗包括 2 类：常规治疗和在常规治疗基础上加用丙戊酸钠<sup>[5]</sup>。根据接受的治疗方案将患者分为常规治疗组和丙戊酸钠组。

**1.2.2 采用的模型** 本研究采用 TreeAge 构建基于医疗机构角度的决策树模型分析常规治疗组和丙戊酸钠组患者的期望成本。模型基本结构如图 1 所示。研究假设术后无癫痫发作的患者不存在遗留慢性癫痫的可能性，遗留慢性癫痫患者的每年治疗费用相同。

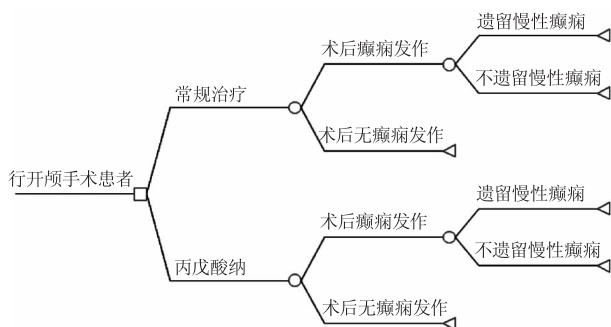


图 1 决策树模型基本结构

## 2 结果

### 2.1 患者基本特征

患者基线特征数据来源于为期 3 个月的随机对照临床试验。该试验旨在评估相对常规治疗，脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病患者行开颅术围手术期在常规治疗基础上加用丙戊酸钠对于预防癫痫的临床效果<sup>[5]</sup>。研究于 2009 年 5 月至 2010 年 5 月在泸州医学院纳入 239 例行开颅术的患者。患者平均年龄 38.5 岁。其中，脑外伤患者 115 例，脑肿瘤患者 45 例，脑血管疾病患者 79 例<sup>[5]</sup>。

### 2.2 术后癫痫发作概率

由文献知，脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病 3 类患者行开颅术围手术期使用常规治疗和丙戊酸钠治疗术后 3 个月内癫痫发作的概率和术后癫痫发作概率，如表 1 所示<sup>[5]</sup>。相关资料显示，颅脑手术后的癫痫发作有 37% 发生于术后 1 周，77% 发生于术后 1 年内<sup>[2]</sup>。假设术后第 2 周至术后 1 年期间，患者在某时间段内发生术后癫痫的概率与时间长度呈正比。由此推算出患者术后癫痫发作发生于 3 个月内的比例是  $37\% + (77\% - 37\%) \times [(30 \times 3 - 7) \text{ d} \div (365 - 7) \text{ d}] = 49.63\%$ ，即患者行颅脑术后的癫痫发作有 49.63% 发生于术后 3 个月内。结合表 1 中患者围手术期使用不同治疗方案术后 3 个月内癫痫发作的概率，由患者术后癫痫发生概率 = 术后 3 个月内癫痫发作概率  $\div 49.63\%$ ，可得患者行颅脑手术使用不同治疗方案术后出现癫痫发作的概率。相关资料显示，行颅脑手术患者出现术后癫痫之后遗留慢性癫痫的可能性为 41%<sup>[2]</sup>。

表 1 患者围手术期使用不同治疗方案的术后癫痫发作概率(%)

患者类型	术后 3 个月癫痫发作概率			术后癫痫发作概率	
	常规治疗	丙戊酸钠	P 值	常规治疗	丙戊酸钠
脑外伤	12.7	1.7	<0.05	25.6	3.4
脑肿瘤	22.7	0.0	<0.05	45.7	0.0
脑血管疾病	20.0	2.6	<0.05	40.3	5.2

### 2.3 成本分析

**2.3.1 围手术期治疗方案成本** 由于常规治疗组和丙戊酸钠组患者行开颅术围手术期都施行了常规治疗方案，故本研究不考虑常规治疗的费用，只考

考虑患者围手术期使用丙戊酸钠的药品费用。患者围手术期使用的丙戊酸钠包括注射剂和口服剂型。两种剂型药品的价格分别以国产丙戊酸钠注射剂和国产丙戊酸钠缓释片的价格为代表。价格数据来源于药智数据网站,以2017年国内各省市招标价格去掉最高值和最低值后的均值为准,即口服剂型每瓶30片,每片500 mg,每瓶价格为55.50元;注射剂每支400 mg,每支价格为96.34元<sup>[6]</sup>。口服剂型和注射剂的最小包装装量分别为1瓶和1支。假设患者体重为60 kg,每个月30 d,根据参考文献<sup>[5]</sup>中患者围手术期使用丙戊酸钠的用药方案可计算得丙戊酸钠的药品费用为1778.10元(术前两种给药方案中,注射给药的费用较高,故在合计总费用中,术前给药费用按照注射给药的费用计算)。如表2所示。

表2 患者围手术期使用丙戊酸钠用量及费用情况

给药时间	给药途径	用法用量	药品消耗量 <sup>△</sup>	费用(元)
术前	口服 <sup>*</sup>	术前3 d使用,每日2次,每次500 mg(1片)	1瓶	55.50
	注射 <sup>*</sup>	术前单次给药,每次1200 mg(3支)	3支	289.02
术中	注射	单次给药,每次1200 mg(3支)	3支	289.02
术后3 d	注射	每8小时1次,每次400 mg(1支)	9支	867.06
术后第3天开始,连续3个月	口服	每日2次,每次500 mg(1片)	6瓶	333.00

注:<sup>\*</sup>术前给药方案根据患者是择期和住院患者,或是急诊患者分别选择使用口服给药或注射给药;<sup>△</sup>按用法用量计算的药品消耗量少于最小包装单位所含药品,按1个最小包装单位计

**2.3.2 慢性癫痫治疗成本** 研究将癫痫患者年均治疗费用作为慢性癫痫年均治疗成本。研究显示,2013年癫痫患者的年均治疗费用为7001元<sup>[7]</sup>。根据2014—2017年中国医疗保健类居民消费价格指数计算至2017年为8045.53元<sup>[8-9]</sup>。

在患者术后癫痫发作概率来源文献中,进行开颅手术的患者平均年龄为38.5岁<sup>[5]</sup>。2015年中国人均期望寿命为76.34岁<sup>[8]</sup>。假设患者术后存活时间为35年,且患者治疗慢性癫痫的费用发生在患者术后2年之后,即发生术后癫痫患者如遗留慢性癫痫,则治疗慢性癫痫的时期为从术

后第3年开始至术后第35年。患者每年治疗慢性癫痫的费用为8045.53元,按每年3%的贴现率对患者治疗慢性癫痫的费用进行贴现至手术当年,得患者33年期间慢性癫痫治疗成本为157481.20元。

**2.3.3 癫痫发作治疗成本** 2012年版《颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识(试行)》提出颅脑疾病术后出现癫痫发作时的药物治疗建议,指出如正规进行药物治疗后再无癫痫发作,建议结合脑电图等相关证据3个月后停药<sup>[1]</sup>。假设患者术后癫痫的治疗时间为3个月,且年均治疗费用与慢性癫痫治疗费用相同,则患者术后癫痫治疗费用为 $8045.53 \times (3 \div 12) = 2011.38$ 元。假设这些费用发生在术后第2年,按每年3%的贴现率进行贴现后为1895.92元。

## 2.4 经济性分析

**2.4.1 基础分析** 在模型中代入相关概率和成本数据,计算使用不同治疗方案的期望成本,以期望成本较低的方案作为优势方案。3类患者围手术期使用丙戊酸钠的期望成本相比常规治疗分别降低12950.15元(17007.94元 vs 4057.79元)、28662.17元(30400.27元 vs 1778.10元)、21523.90元(26784.67元 vs 5260.77元)。

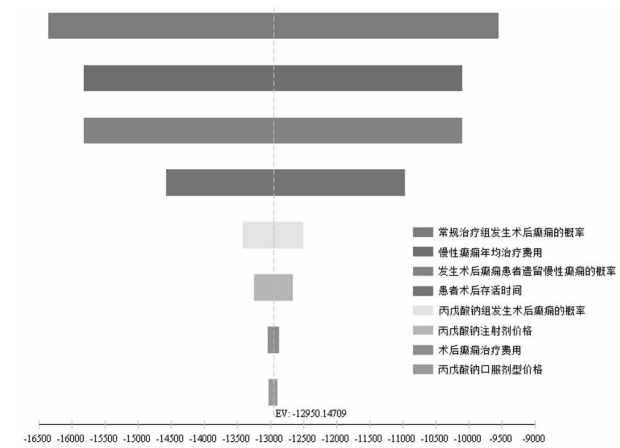
**2.4.2 敏感性分析** 本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析考察经济性结果的稳健性。在单因素敏感性分析中,假设各参数上下浮动20%。在概率敏感性分析中,假设成本服从Gamma分布、概率服从beta分布,患者存活时间服从Triangular分布<sup>[10]</sup>。其中成本和概率以基础值作为均值,以50%基础值作为标准差,计算分布的相关参数。相关变量的分布及参数如表3所示。运用蒙特卡洛模拟进行10000次迭代。

在单因素敏感性分析中,对于3类患者使用丙戊酸钠经济性结果的影响最大的因素均为常规治疗组发生术后癫痫的概率,其次分别是慢性癫痫年均治疗费用、发生术后癫痫患者遗留慢性癫痫的概率、患者术后存活时间。其他因素对结果的影响均非常小(图2)。但无论这些因素在假定的范围内如何波动,相比常规治疗,患者围手术在常规治疗基础上加用丙戊酸钠的期望成本均较低。

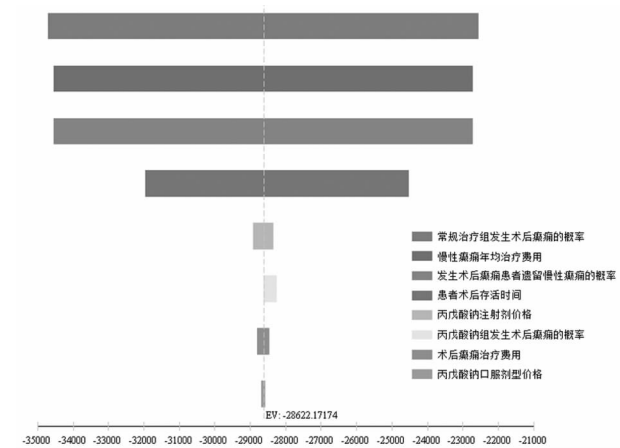
表 3 概率敏感性分析相关变量的分布及参数

变量	分布	参数 1	参数 2
常规治疗组术后癫痫发生概率			
脑外伤患者	$\beta$ eta	2. 97	8. 65
脑肿瘤患者	$\beta$ eta	2. 17	2. 57
脑血管疾病患者	$\beta$ eta	2. 39	3. 54
丙戊酸钠组术后癫痫发生概率			
脑外伤患者	$\beta$ eta	3. 89	109. 39
脑肿瘤患者	$\beta$ eta	4. 00	4. 00
脑血管疾病患者	$\beta$ eta	3. 79	68. 55
术后癫痫发作患者遗留慢性癫痫的概率	$\beta$ eta	2. 36	3. 40
丙戊酸钠注射剂价格	Gama	4. 00	0. 17
丙戊酸钠口服剂型价格	Gama	4. 00	0. 07
术后癫痫治疗费用	Gama	4. 00	0. 00
慢性癫痫年治疗费用	Gama	4. 00	4. 97
患者术后存活时间	Triangular	35. 00	2. 50

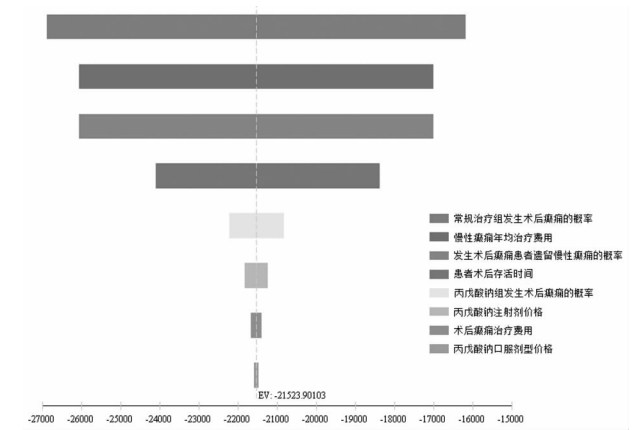
注:对于  $\beta$ eta 分布,参数 1 和参数 2 分别为  $\alpha$  和  $\beta$ ;对于 Gama 分布,参数 1 和参数 2 分别为  $\alpha$ 、 $\lambda$ ;对于 Triangular 分布,参数 1 和参数 2 分别为众数、最小值及最大值



a. 脑外伤



b. 脑肿瘤患者



c. 脑血管疾病

图 2 患者开颅术围手术期使用丙戊酸钠经济性单因素分析的龙卷风图

3 类患者围手术期使用丙戊酸钠和常规治疗的期望成本模拟 10 000 次的结果如表 4 和图 3 所示。在 10 000 次模拟结果中, 3 类患者围手术期使用丙戊酸钠与常规治疗的期望成本之差的中位数均 < 0 元; 期望成本之差 < 0 元的概率分别为 90. 0%、97. 6%、93. 7%。

### 3 讨论

研究通过决策树模型评估脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病 3 类患者行开颅术围手术期使用丙戊酸钠的经济性。结果显示, 从医疗机构角度出发, 相比常规治疗, 上述 3 类患者围手术期在常规治疗基础上加用丙戊酸钠可使期望成本均较低。且单因素敏感性分析和概率敏感性分析的结果均验证了结果的稳健性。

在模型的基础分析中, 相比常规治疗组患者, 丙戊酸钠组患者增加了丙戊酸钠的药品费用, 但由于降低了术后癫痫发生率而减少了后续术后癫痫发作和慢性癫痫的治疗费用, 最终使该组患者的期望成本降低。

研究采用了基于中国患者的临床试验数据和中國本土化成本数据, 研究结果适用于行开颅术的中国脑外伤、脑肿瘤和脑血管疾病患者。

由于研究条件等限制, 本研究在模型建立和数据代入中也存在一些局限性。本研究所使用的模型是在一定假设基础上建立的, 这些假设包括: 术后无癫痫发作的患者不存在遗留慢性癫痫的可能性、遗留慢性癫痫患者的每年治疗费用相等等。且模型

表4 患者围手术期使用丙戊酸钠和常规治疗期望成本模拟结果(元)

期望成本	脑外伤患者			脑肿瘤患者			脑血管疾病患者		
	常规治疗	丙戊酸钠	成本差	常规治疗	丙戊酸钠	成本差	常规治疗	丙戊酸钠	成本差
均值	14 500.47	3745.30	-11 014.29	25 749.16	1768.51	-24 741.17	22 956.74	4761.07	-17 951.53
标准差	14 376.60	2093.45	13 522.04	24 618.38	742.14	25 525.43	22 015.01	3031.57	19 872.10
最小值	107.37	613.04	-153 606.39	211.20	201.87	-254 710.54	89.01	517.22	-260 913.46
2.5%分位数	1177.65	1311.62	-47 788.70	1873.43	652.09	-95 306.35	1754.08	1478.19	-71 485.70
10%分位数	2602.19	1798.88	-27 308.48	4538.31	913.79	-57 245.69	4129.17	2051.11	-43 083.29
中位数	10 042.10	3240.25	-6767.71	18 465.65	1661.23	-16 744.10	16 622.98	3962.33	-11 810.76
90%分位数	31 900.16	6264.39	0.43	56 860.08	2757.92	-2827.34	49 757.46	8510.89	-940.96
97.5%分位数	54 523.95	9210.28	1458.71	90 268.38	3496.24	-42.16	82 608.62	12 778.24	1218.92
最大值	177 309.16	27 199.17	6745.82	260 117.50	7217.40	3909.83	233 760.89	42 430.24	9996.24

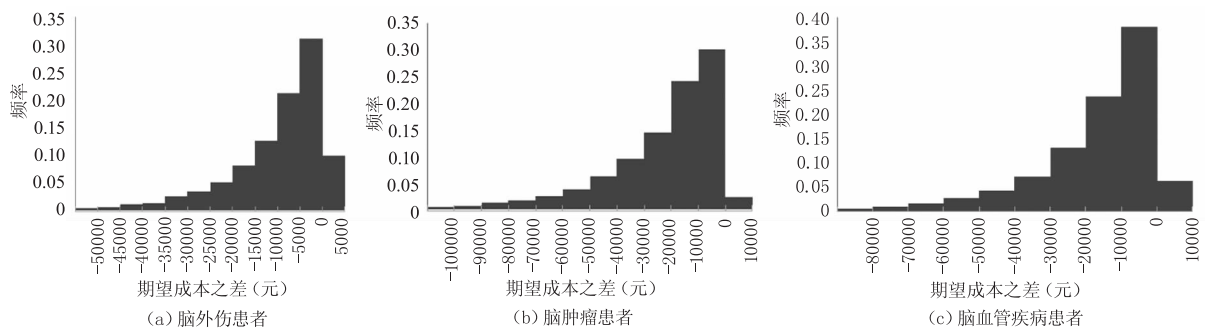


图3 患者围手术期使用丙戊酸钠和常规治疗期望成本之差模拟结果

暂未考虑用药安全对经济性结果的影响。另外,癫痫会影响患者的生命质量,模型主要进行了成本分析,对于术后癫痫发作和遗留慢性癫痫的患者,只考虑了患者与癫痫相关的治疗费用,并未考虑癫痫对患者生命质量的影响。代入的数据方面,患者术后癫痫发作概率与遗留慢性癫痫的概率来自于不同研究,研究对象可能有差异,将这2个概率直接应用于同一个模型中,可能给结果带来一定的偏倚。为了进一步对结果进行验证,可考虑开展相关基于随机临床试验或真实世界大数据的药物经济学研究。

#### 【参考文献】

- [1] 中国抗癫痫协会专家组.颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识(试行)[J].中华神经外科杂志, 2012, 28(7): 751-754.
- [2] 陈皓, 彭里磊, 明扬, 等.丙戊酸钠对颅脑外伤患者术后癫痫的预防作用[J].泸州医学院学报, 2011(3):284-285.
- [3] 史春梅.丙戊酸钠注射液在颞叶癫痫术后预防癫痫发作的围手术期护理效果研究[J].中国农村卫生, 2017(6):57.
- [4] 周卫忠, 王丽, 王慧, 等.丙戊酸钠注射液在颞叶癫痫术后预防早期癫痫发作的作用[J].中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8):119-120.
- [5] 陈皓.围手术期常规应用抗癫痫药物丙戊酸钠对颅脑手术后癫痫的预防作用[D].泸州:泸州医学院, 2011.
- [6] 药智数据.药品中标信息查询[EB/OL].(2018-02-20)[2018-03-22].<https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao?name=%E4%B8%99%E6%88%8A%E9%85%B8%E9%92%A0&zbshengchanqiye=&zbrandname=&zbidder=&jixing=&zapprovaldatestr=&zapprovaldateend=&guige=&first=%E5%85%A8%E9%83%A8&gupiaodaima=&status=>
- [7] 徐泰民, 吴晶, 刘俊, 等.天津市城镇职工医疗保险癫痫患者医疗资源使用与直接医疗负担分析[J].中国卫生统计, 2016, 33(6):1039-1042.
- [8] 中华人民共和国统计局.2014—2017年中国医疗保健类居民消费价格指数[EB/OL].(2018-02-10)[2018-02-26].<http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>.
- [9] 中华人民共和国国家统计局.中华人民共和国2017年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].(2018-01-20)[2018-02-26].[http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228\\_1585631.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html).
- [10] 谭重庆, 彭六保, 曾小慧, 等.药物经济学评价中敏感度分析的参数分布[J].中国新药与临床杂志, 2015, 34(12):961-964.