

·论 著·

丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼用于颅脑损伤镇静镇痛的成-效果分析

金建波¹, 吕建森², 顾兵³, 谢一鸣², 黄坊坊²

1. 浙江省余姚市人民医院 临床药学科, 2. 重症医学科, 浙江 余姚 315400; 3. 江西科技师范大学 药学院, 南昌 330013

【摘要】目的 探讨丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼用于颅脑损伤镇静镇痛的成-效果。**方法** 选择余姚市人民医院重症监护病房收治的60例颅脑损伤患者, 随机分成观察组和对照组。所有患者在舒芬太尼镇痛治疗的基础上, 观察组给予丙泊酚中/长链脂肪乳, 对照组给予丙泊酚, 比较2种镇静镇痛方案的成-效果。**结果** 与对照组比较, 观察组的重症监护病房住院天数、住院总天数、昏迷天数和机械通气天数, 镇静镇痛药物成本、住院药物成本以及住院成本无统计学差异(均 $P>0.05$)。观察组存活率(77.78%)明显高于对照组(73.33%), 但差异无统计学意义($P>0.05$), 而观察组出院时格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)(10.38 ± 4.15)分显著高于对照组(8.17 ± 3.93)分, 差异有统计学意义($P<0.05$)。以出院时GCS评分和存活率作为疗效指标时, 观察组的平均成-效果比和增量成-效果比均显著低于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼是颅脑损伤患者较为经济、有效的镇静镇痛方案。

【关键词】 丙泊酚中/长链脂肪乳; 舒芬太尼; 颅脑损伤; 药物经济学评价

【中图分类号】 R956; R971.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0040-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.009

Cost-effectiveness analysis of medium/long chain propofol combined with sufentanil for sedation and analgesia in patients with craniocerebral injury

JIN Jian-bo¹, LV Jian-sen², GU Bing³, XIE Yi-ming², HUANG Fang-fang²

1. Department of Clinical Pharmacology, 2. Department of Critical Care Medicine, Yuyao People's Hospital, Zhejiang Yuyao 315400, China; 3. School of Pharmacy, Jiangxi Normal University of Science and Technology, Nanchang 330013, China

【Abstract】 Objective To investigate the cost-effectiveness of sedation and analgesia with medium/long chain propofol combined with sufentanil in the treatment of craniocerebral injury. **Method** Sixty patients with craniocerebral injury admitted to ICU were randomly divided into observation group and control group according to the admission time. Based on sufentanil analgesic therapy, all patients in the observation group were administered medium/long chain propofol, while those in the control group were given propofol. The cost-effectiveness of the two sedative and analgesic regimens was compared. **Results** In comparison with the control group, there was no statistical difference in the ICU hospitalization days, total hospitalization days, coma days and mechanical ventilation days, the cost of sedative and analgesic drugs, the cost of inpatient drugs and the total cost of hospitalization in the observation group (all $P>0.05$). The survival rate of the observation group (77.78%) was higher than that of the control group (73.33%), but the difference was not statistically significant ($P>0.05$), while the GCS score of the observation group (10.38 ± 4.15) was statistically significantly higher than that of the control group (8.17 ± 3.93) ($P<0.05$). When the GCS score and the survival rate were taken as therapeutic indicators at discharge, the average cost-effectiveness ratio and incremental cost-effectiveness ratio of the observation group were significantly lower than those of the control group (all $P<0.05$). **Conclusion** Medium/long chain propofol combined with sufentanil is an economical and effective sedative and analgesic therapeutic regimen for craniocerebral injury.

【Key words】 medium/long chain propofol; sufentanil; craniocerebral injury; sedation; analgesia; pharmacoeconomic evaluation

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(项目编号: 2017ZYY26); 余姚市人民医院院级课题(项目编号: 2017YA01)

重症病人获得充分的镇静和镇痛是重症监护病房(intensive care unit, ICU)监护的重要组成部分^[1]。有效的镇静镇痛治疗,不仅可以提高颅脑损伤患者舒适度、降低身体应激反应,而且对保护脑功能、稳定循环呼吸系统也有重要意义^[2]。丙泊酚是非苯二氮草类镇静药物,具有起效快、作用时间短、恢复迅速等特点,已成为静脉麻醉诱导、维持及镇静的首选用药。然而,在临床实践中丙泊酚在发挥有效医疗作用的同时,会发生注射部位疼痛^[3],长时间输注血脂升高等不容忽视的不良反应^[4]。丙泊酚中/长链脂肪乳是一种主要成分为丙泊酚的全身麻醉诱导和维持的药品^[5]。由于乳剂中水相游离的丙泊酚浓度较低,较少发生肝脏脂肪浸润,长时间使用不易发生高甘油三酯血症,使得丙泊酚中/长链脂肪乳更适合ICU需长时间镇静的病人^[6]。国内研究表明,舒芬太尼在ICU镇痛治疗中能减少镇静药物剂量^[7-8]。本研究采用前瞻性分析方法,探讨丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼用于颅脑损伤镇静镇痛的成本-效果,为临床ICU救治选用合理、安全、有效的镇静镇痛方案提供循证依据。本前瞻性研究经余姚市人民医院伦理委员会批准(批件号2016-05-27),所有入选患者均签署镇静/镇痛知情同意书。

1 资料与方法

1.1 资料

选取余姚市人民医院2016年1月至2017年12月收治的颅脑损伤患者。入院行CT/CTA颅脑检查确诊,纳入标准:①中心静脉压4~16 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa);②格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)4~10分;③收缩压90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以上。排除标准:①年龄<16周岁或>75周岁;②有心脏疾病(心肌损害、严重心律失常、心功能衰竭、冠心病等)、脑功能障碍、糖尿病、严重肝肾功能障碍基础疾病者;③穿透性脑损伤、脊髓损伤、循环不稳定且经合理补液后,平均动脉压<55 mmHg或左心室射血分数<30%的患者。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 采用随机数字表法,将入选患者均分成2组。所有参与患者管理或数据收集

的研究人员均不了解患者分组情况。

1.2.2 给药方案 在舒芬太尼注射液(0.1~0.2 μg·kg⁻¹·h⁻¹)微泵静注镇痛治疗的基础上,观察组给予丙泊酚中/长链脂肪乳注射液(竞安,北京费森尤斯卡比医药有限公司生产,首剂0.5~1.0 mg/kg静注,维持剂量0.3~4.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹微泵静注),对照组给予丙泊酚注射液(静安,北京费森尤斯卡比医药有限公司生产,首剂0.5~1.0 mg/kg静注,维持剂量0.3~4.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹微泵静注)。采用重症监护疼痛观察工具(Critical-care Pain Observation Tool, CPOT)调整镇痛药物剂量,维持0≤CPOT<1。根据Richmond躁动-镇静评分(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)调整镇静药物剂量,维持-3≤RASS<-1。

1.2.3 观察指标 ①客观指标:动态监测各组用药前和用药后0.5、2、6、12和24 h患者氧分压、二氧化碳分压、心率及血压(收缩压和舒张压),评估用药前后患者呼吸功能、循环功能。②疗效评价:采用ICU住院天数、住院总天数、昏迷天数、机械通气天数、出院时GCS评分和存活率评价2组患者用药后的治疗效果。③治疗成本计算:治疗成本计算按研究期间浙江省三级乙等医院的价格和收费标准,包括住院药物成本、与颅脑外伤相关的检查、检验成本和病房成本,不包括工资损失、交通费等间接成本以及隐性成本(疾病给患者及家属等带来的生理和精神上的痛苦和损失)。住院成本=住院药物成本(包括治疗药物和不良反应处理成本)+颅脑损伤相关的检查、检验成本+病房成本;住院药物成本=每人住院期间每种药物的总用量×单价;镇静镇痛药成本=每人住院期间试用镇静剂和镇痛剂的总用量×单价;颅脑外伤相关的检查或检验成本=住院期间每种检查或检验的单价×检查或检验次数;病房成本=(床位费+日诊疗费+护理费)×住院总天数。④成本-效果分析及敏感度:采用张楠等^[9]成本-效果分析方法对两种治疗方案进行比较,计算增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。敏感度分析参考中国药物经济学评价指南(20011版)^[10],本药物经济学研究假设药费下降10%进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行统计处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间计量资料比较采用 t 检验,组间率的比较

采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者60例, 观察组与对照组为30例。既往史: 观察组肺结核1例, 高血压4例; 对照组高血压6例, 痛风1例, 哮喘1例, 抑郁症1例。经统计分析, 2组患者性别构成比、年龄、体质量、发生颅脑外伤的时间、纳入研究时GCS评分的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 详见表1。

2.2 治疗前后2组患者客观指标比较

镇静镇痛治疗后, 所有患者躁动均停止, 氧分压、二氧化碳分压、心率和血压的生命体征均趋势平稳, 详见表2。经显著性检验, 2组患者各项指标差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 2组患者疗效评价及治疗成本比较

观察组的存活率(77.78%)高于对照组(73.33%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。疗效指标ICU住院天数、住院总天数、昏迷天数和机械通气天数、镇静镇痛药物成本、住院药物成本以及住院成本, 经显著性检验观察组与对照组之间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 但观察组出院时GCS评分显著高于对照组($P < 0.05$), 详见表3。

2.4 2组患者成本-效果及敏感度分析

观察组住院成本/出院时GCS评分比值(C/E1)和住院成本/存活率(C/E2)明显低于对照组, 详见表4。在增量成本效果(ICER)分析中, ICER1和ICER2分别表示观察组与对照组成本(C)的增量(ΔC)除以观察组与对照组效果(出院时GCS评分比值和存活率)的增量($\Delta E1$ 和 $\Delta E2$), 即 $ICER = \Delta C / \Delta E$, 表示增加1个百分点的存活率或提高1个点的GCS评分比值的所消

表1 2组患者基本资料($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

类别	观察组	对照组	t值	P值
人数(男/女)	30(13/17)	30(23/7)	0.233	0.069
年龄(岁)	52.35±13.09	52.06±11.61	0.234	0.816
体质量(kg/m ²)	61±6.54	63.06±6.6	1.084	0.283
颅脑外伤的时间(h)	5.34±1.9	6.2±3.25	1.510	0.137
GCS评分(分)	5.73±1.52	5.28±0.91	0.931	0.358

表2 治疗前后2组患者客观指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

客观指标	用药前	用药后				
		0.5h	2h	6h	12h	24h
氧分压(mmHg)						
观察组	195.44±27.46	181.56±27.21	182.36±20.93	177.12±13.60	176.76±11.39	166.40±17.60
对照组	183.08±41.07	175.23±33.12	171.15±26.90	173.23±24.33	170.69±25.25	160.54±25.53
二氧化碳分压(mmHg)						
观察组	36.12±6.03	35.52±5.22	36.32±5.34	34.52±4.42	31.96±4.13	33.52±5.22
对照组	35.58±5.64	35.54±5.69	35.04±4.73	34.15±3.34	34.23±3.69	34.42±3.24
心率(次)						
观察组	87.52±16.86	80.24±12.89	76.80±11.95	78.60±13.71	79.76±16.07	76.32±11.69
对照组	94.62±17.63	93.73±21.17	90.58±17.24	87.50±17.38	82.46±16.53	79.42±16.32
收缩压(mmHg)						
观察组	137.72±27.74	129.68±16.89	130.32±16.30	134.88±22.27	126.44±14.72	130.48±16.78
对照组	134.85±26.13	131.23±23.67	120.50±20.23	124.92±17.76	128.31±15.82	129.19±17.67
舒张压(mmHg)						
观察组	74.88±13.56	63.80±8.94	63.32±8.17	63.88±9.80	62.32±7.90	63.08±7.67
对照组	73.77±14.16	68.27±11.08	59.58±8.22	61.00±7.77	65.19±7.41	64.08±8.61

表 3 2 组患者疗效评价和治疗成本比较($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

类别	观察组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
ICU 住院时间(d)	12.96±6.11	11.43±4.40	-1.376	0.175
总住院时间(d)	20.38±11.08	20.9±11.09	-1.498	0.140
昏迷时间(d)	13.96±8.80	16.3±9.83	-1.295	0.203
机械通气时间(d)	8.96±2.89	8.5±2.5	0.824	0.414
出院时 GCS 评分	10.38±4.15	8.17±3.93	-2.451	0.018
住院药物成本(元)	16788.38±6239.85	17282.64±7291.62	0.208	0.836
镇痛镇静药物成本(元)	5420.42±2789.21	4017.01±2120.99	-1.653	0.104
住院成本(元)	64678.56±17011.62	64400.74±22203.73	0.046	0.963

表 4 2 组患者成本-效果与敏感度分析($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

类别	观察组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
住院药物成本(元)	16 788±6240	17 283±7292	0.208	0.836
住院成本(元)	64 679±17 011	64 401±22 204	0.046	0.963
出院时 GCS 评分	10.38±4.1	8.17±3.93	-2.451	0.018
存活率(%)	77.78	73.33	4.356	0.037
C/E1	8257±6101	10 949.98±8128.71		
C/E2	83 155.77	87 823.18		
药价下降 10%后的住院成本(元)	63 000±15 110	63 294±28 694	0.038	0.970
药价下降 10%后 C/E1	8060±5982.43	10 658.39±7908.40		
药价下降 10%后 C/E2	80 997.33	86 314.06		

耗的增量成本。结果显示,以出院时 GCS 评分比值为指标时,获得的 ICER1 为 277.82/2.21,即 125.71;以存活率为指标时,获得的 ICER2 为 277.82/4.45,即 62.43,均获得一个较低的 ICER。

敏感度分析是药物经济学评价的重要组成部分,是数据可靠性的验证方法。本研究假设 2 组药价下降 10%(随着国家对药品费用进行调控,所以这种假设也是很有现实意义的)进行分析,结观察组住院成本/出院时 GCS 评分比值(C1/E1)和住院成本/存活率(C1/E2)同样明显低于对照组,所得结果同前面一致。ICER 分析结果显示,以院时 GCS 评分比值为指标时,所获得的 ICER3($\Delta C1/\Delta E1$)为-294.78/2.21,即-133.38,以存活率为指标时,ICER4($\Delta C1/\Delta E2$)为-294.78/4.45,即-65.24。

2.5 2 组患者不良反应比较

镇静镇痛治疗后常见不良反应为低血压、心率减慢。研究期间监测到:对照组 5 例发生心率减慢,下调镇静剂量心率逐渐恢复正常;观察组 5 例发生心率减慢,同样采取下调镇静剂量,后心率逐渐恢复正常。

3 讨论

ICU 收治的颅脑外伤患者均存在不同程度的意识障碍,对各种疼痛不能或无法准确表达。在镇静治疗的同时或之前给予镇痛治疗,可减轻或祛除患者的焦虑,帮助患者遗忘疾病及诊疗过程中带来的痛苦。适宜地镇痛镇静药物治疗可减少患者因镇静过深而发生昏迷、谵妄等并发症,已被国内外多数学者达成共识^[11]。目前国内缺乏早期应用镇静镇痛治疗方案对颅脑损伤预后影响的前瞻性研究,且尚无证据支持何种镇痛镇静药物(丙泊酚、咪达唑仑、舒芬太尼等)治疗方案最适合于颅脑外伤患者。

一般认为丙泊酚中/长链脂肪乳具有起效快,快速觉醒,清醒意识恢复快等作用特点。由于乳剂中水相游离的丙泊酚浓度较低,所以注射痛发生率低。与挥发性麻醉药比较,术后恶心、呕吐发生率低。与丙泊酚长链脂肪乳比较,丙泊酚中链脂肪乳代谢较快且降低甘油三酯水平。本研究通过选择目前临床常用的镇痛剂舒芬太尼和镇静剂丙泊酚中/长链脂肪乳进

行成本-效果分析。研究期间2组患者个别出现不同程度的心率减慢不良反应,下调剂量后好转。期间所有患者均未有因不良反应发生而停药脱落。同时,给予患者每日唤醒计划,对患者的精神和神经功能进行评估,减少药物蓄积。从疗效评价得知,给予丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼镇静治疗后虽然未明显改善患者机械通气和昏迷天数,以及入住ICU的住院天数和住院总天数,但与对照组相比较,出院时GCS评分得到显著提高,表明使用丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼镇静镇痛治疗对于颅脑外伤的预后结局优于传统的丙泊酚联合舒芬太尼治疗方案。

选择治疗效果佳且治疗成本低的药物,不仅有利于降低患者的经济负担,而且节省医药资源。鉴于药物经济学评价及其证据在现代新药研发、药品定价、医保支付及临床合理用药方面发挥着重要作用,有专家建议国家应强制或鼓励药物经济学评价指南全方位地参与医药卫生决策^[12]。本研究采用成本-效果分析对两种药物治疗方案进行评价,结果表明在获得相同的出院时GCS评分和成活率时,观察组均获得一个较低的ICER值,提示使用丙泊酚中/长链脂肪乳所获得的成本效果较优。采用敏感度分析所得结果也同样如此,提示药品的价格浮动变化也不会影响分析结果。

综合以上分析,表明丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼对于颅脑外伤预后改善的成本效果相对于丙泊酚联合舒芬太尼治疗方案更为经济、有效。

【参考文献】

- [1] 蒋国平,田昕.中国成人ICU镇痛和镇静治疗2018指南解读[J].浙江医学,2018,40(16):1769-1774.
- [2] 邱世明.丙泊酚联合舒芬太尼在重型颅脑损伤患者术后镇静镇痛中的应用[J].临床合理用药杂志,2017,10(20):54-55.
- [3] Picard P, Tramèr M R. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review[J]. Anesth Analg, 2000, 90(4):963-969.
- [4] Burimsittichai R, Kumwilaisuk K, Charuluxananan S, et al. Pain on injection of propofol: propofol LCT vs propofol MCT/LCT with or without lidocaine pretreatment[J]. J Med Assoc Thai, 2006, 89(Suppl 3):S86-S91.
- [5] Allford M A, Mensah J A. Discomfort on injection: a comparison between two formulations of propofol[J]. Eur J Anaesthesiol, 2006, 23(11):971-974.
- [6] Yamakage M, Iwasaki S, Jeong S W, et al. Comparative study between propofol in a long-chain triglyceride and propofol in a medium/long-chain triglyceride during sedation with target-controlled infusion[J]. Anaesth Intensive Care, 2005, 33(3):351-355.
- [7] 王书林.应用舒芬太尼联合丙泊酚为ICU机械通气患者进行镇痛镇静的效果观察[J].当代医药论丛,2014,13(12):171-172.
- [8] Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study[J]. Can J Anaesth, 2004, 51(5):494-499.
- [9] 张楠,石学峰,吴晶.增量成本效果比在卫生技术评估中的应用[J].中国卫生政策研究,2012,5(2):64-68.
- [10] 《中国药物经济学评价指南》课题组.中国药物经济学评价指南(20011版)[J].中国药物经济学,2011(3):8-11,13-50.
- [11] Buggedo G, Tobar E, Aguirre M, et al. The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2013, 25(3):188-196.
- [12] 官海静,岳晓萌,吴久鸿.中国药物经济学评价指南的应用与挑战[J].中国药理学杂志,2017(13):89-94.

收稿日期:2019-09-12

本文编辑:杨昕