Toxicity of valproic acid in isolated rat liver mitochondria [J]. Toxicol Mech Methods, 2013, 13(4): 78-82.
[18] TUNG E W, WINN L M. Valproic acid increases formation of reactive oxygen species and induces apoptosis in postimplantation embryos: a role for oxidative stress in valproic acid-induced neural tube defects [J]. Mol Pharmacol, 2011, 80(6): 979-987.
[19] BOOMGAARDEN I, VOCK C, KLAPPER M, et al. Comparative analyses of disease risk genes belonging to the acyl-CoA synthetase medium-chain (ACSM) family in human liver and cell lines [J]. Biochem Genet, 2009, 47(9-10): 739-748.
[20] LINDNER I, RUBIN D, HELWIG U, et al. The I513S polymorphism in medium-chain acyl-CoA synthetase 2 (*MACS2*) is associated with risk factors of the metabolic syndrome in a Caucasian study population [J]. Molecular nutrition & food research, 2006, 50(3): 270-274.
[21] AIREES C P, IJLST L, STET F, et al. Inhibition of hepatic carnitine palmitoyl-transferase Ⅰ (CPT IA) by valproyl-CoA as a possible mechanism of valproate-induced steatosis [J]. Biochemical pharmacology, 2010, 79(5): 792-799.
[22] 李赛, 宁颖, 桂洪芹, 等. 1 018 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测及影响因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(8): 38-41.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-04-02)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.02.003

· 论著 ·

帕拉米韦治疗儿童流行性感冒的循证药物经济学评价

黄光亮[1],闫宇驰[2],何文娟[1],赵晓娟[1],赵永红[1],刘秀菊[1](1.河北医科大学第二医院,石家庄 050000;2.南方医科大学,广州 510515)

[摘要]**目的**:探讨静脉滴注帕拉米韦与口服奥司他韦在治疗儿童流行性感冒的有效性、安全性和经济性差异。**方法**:计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普、万方数据库、PubMed、the Cochrane Library、Web of Science 等中英文数据库。根据纳入标准和排除标准,筛选符合要求的帕拉米韦对比奥司他韦治疗儿童流行性感冒的随机对照试验,文献质量评价根据 Cochrane 协作网提供的质量评估标准进行,终点观测指标由 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析,使用成本-效果分析法对所得结果进行经济学评价。**结果**:临床有效率和不良事件发生率两组比较差异均有统计学意义(RR=1.11,95% CI 1.07~1.15,Z=5.14,P<0.000 01;RR=0.66,95% CI 0.47~0.94,P=0.02)。在经济学方面,以帕拉米韦用药时间和不同儿童体质量分别组合得出不同的增量成本效果比(ICER)值,帕拉米韦单次用药的 ICER 值分别为体质量≤15 kg,ICER=3.81;体质量>15~23 kg,ICER=5.72;体质量>23~40 kg,ICER=1.15;体质量>40 kg,ICER=-3.41。**结论**:在治疗儿童流行性感冒的过程中,帕拉米韦相比于奥司他韦在有效率和不良事件发生率上均占有优势;在经济学方面,奥司他韦普遍占有优势,帕拉米韦仅在单次用药时具有成本-效果比优势。

[关键词]帕拉米韦;奥司他韦;儿童;流行性感冒;Meta 分析;循证药物经济学
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)02-0008-05

Evidence-Based Pharmacoeconomic Evaluation of Peramivir in the Treatment of Influenza in Children

Huang Guangliang[1], Yan Yuchi[2], He Wenjuan[1], Zhao Xiaojuan[1], Zhao Yonghong[1], Liu Xiuju[1](1. *The Second Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050000, *China*; 2. *Southern Medical University*, *Guangzhou* 510515, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the differences for efficacy, safety and economy of intravenous peramivir and oral oseltamivir in the treatment of influenza in children. **Methods**: CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PubMed, the Cochrane Library and Web of Science database were retrieved. According to the inclusion and exclusion criteria, the eligible randomized controlled trials of peramivir versus oseltamivir in the treatment of influenza in children were screened. Literature quality was evaluated according to the quality assessment criteria provided by the Cochrane system evaluation standard. The endpoint observation indicators were obtained by Meta analysis with RevMan 5.4 software, and the results were evaluated economically by cost-effectiveness analysis. **Results**: There were significant differences between two groups in clinical effective rate and incidence of adverse events (RR=1.11, 95% CI from 1.07 to 1.15, Z=5.14, P<0.000,01; RR=0.66, 95% CI from 0.47 to 0.94, P=0.02). In terms of economics, different incremental cost-effectiveness ratio (ICER) values were derived by combining the duration of paramivir dosing and different body mass in children, respectively. The ICER values for single dose of peramivir were body mass ≤15 kg, ICER=3.81; body mass >15 to 23 kg, ICER=5.72; body mass >23

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目,编号 20200978。
作者简介:黄光亮(1994.12-),男,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail: hgl014916@163.com。
通讯作者:刘秀菊(1974.05-),女,硕士,副主任药师,主要从事药物临床试验和门诊药房管理工作,E-mail: liuxiujv1@163.com。

to 40 kg, ICER = 1.15; body mass >40 kg, ICER = -3.41. **Conclusion**: Compared with oseltamivir, peramivir has advantages in the effective rate and incidence of adverse events in the treatment of influenza in children; in terms of economics, oseltamivir generally held an advantage, with paramivir having a cost-effectiveness ratio advantage only at single dose.

[**Keywords**] peramivir; oseltamivir; children; influenza; Meta analysis; evidence-based pharmacoeconomics

流行性感冒(流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,每年在全世界范围内引起暴发和流行[1]。流感具有传播速度快、起病急、病死率高的特征,而儿童又是流感的高危人群[2]。目前,针对儿童流感的一线神经氨酸酶抑制剂为奥司他韦(口服),其广泛应用以及使用年限较久,致使耐药性逐年增加。另帕拉米韦(静脉滴注)于 2013 年在我国上市,具有对多种亚型流感病毒广谱有效、患者耐受性高等优点[3]。

截至目前国内已有 2 篇帕拉米韦的药物经济学评价,陈圣洁等[4]临床研究报道,帕拉米韦治疗流感合并热性惊厥患儿的效果优于奥司他韦,且成本更低;王新花等[5]使用国内外混合人群进行循证经济学评价,结果提示奥司他韦比帕拉米韦更具有经济学优势。鉴于以上 2 篇经济学评价结果相悖,依据 2019 年《中国药物经济学评价指南》[6]中规定,对于临床疗效数据的选择,推荐优先考虑基于中国人群开展的随机对照试验(RCT)数据,故本研究纳入中国人群 RCT 研究,对帕拉米韦和奥司他韦临床有效性、安全性与经济性进行评价。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以帕拉米韦、peramivir、BCX-1812、RWJ2270201 作为主题词,系统检索中英文数据库:中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(Wanfang)、PubMed、the Cochrane Library、Web of Science,检索时限为建库至 2020 年 9 月。

1.2 纳入标准

(1)研究类型:基于中国人群开展的 RCT 研究;(2)研究对象:确诊为流行性感冒的患儿,年龄限定在 1 ~ 14 岁,性别不限;(3)干预措施:试验组给予帕拉米韦氯化钠注射液静脉滴注,对照组口服磷酸奥司他韦颗粒;(4)结局指标必须包含以下其中一个:有效率和不良事件发生率;(5)语种限定为中、英文。

1.3 排除标准

(1)就诊前使用过其他抗流感类药物或联合应用其他治疗药物的研究(退热和止咳类药物除外);(2)两组基础治疗不均衡、基线不可比;(3)数据不全和重复发表。

1.4 数据提取

由 2 名研究人员背对背进行文献系统检索,根据纳入标准和排除标准分别阅读题目和摘要进行文献初筛,然后通过阅读全文,筛选文章,随后双方将纳入的文献交叉核对,共同决定是否将文献纳入,对于不确定能否纳入的文献,需与第 3 名研究者讨论决定,最后提取有效信息。

1.5 文献质量评价

文献的质量优劣由 Cochrane 协作网提供的质量评估标准进行评价,包含 7 个方面:随机序列生成;分配隐藏;参与者及实施者盲法;结果评估盲法;不完整性结局报告;选择性报告;其他偏倚来源。然后作出“低风险”“高风险”“不清楚”3 种评价。

1.6 药物经济学评价

1.6.1 评价方法 根据 Meta 分析结果,若试验组与对照组的有效率比较差异无统计学意义,采用最小成本分析法;若试验组与对照组的有效率比较差异有统计学意义,则采用成本-效果分析法,计算增量成本效果比(ICER),若 ICER 小于意愿支付值则选择效果较好的一组,若 ICER 大于意愿支付值则选择成本较少的一组。

1.6.2 成本确定 一般来说,药物经济学评价有 5 个角度,即全社会角度、卫生体系角度、支付方角度、医疗机构角度和患者角度[6]。药物经济学评价中的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本,其中直接成本又包括直接医疗成本和直接非医疗成本[6]。本研究从支付方角度出发,综合考虑医疗干预措施所引起的医疗资源的消耗和给患者带来的效益之间的关系来评价帕拉米韦的药物经济学效果。假定患者的基本状况和临床症状相似,除药品费用以外的护理费、床位费、住院费等一致,故本研究的成本只包括直接医疗成本中的药品成本,药价来源于药智网公布的 2020 年全国各省平均中标价。

1.7 统计学方法

因本研究的有效率和不良事件发生率均为二分类变量,故以相对危险度(RR)和 95% 的可信区间(95% CI)作为衡量标准[7]。异质性分析通过 Q 检验和异质性指数 I^2 判断,当检验结果 I^2<50% 且 P>0.1 时,说明研究间具有同质性并可定量合成,此时使用固定效应模型分析,否则用随机效应模型分析。当异质性较大时,应明确导致异质性的原因,并进行亚组分析或敏感性分析[8]。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据文献检索策略,共检索到相关文献 1 176 篇,最终纳入 Meta 分析的文献 7 篇[9-15]。具体检索路径见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

本研究纳入的儿童例数试验组 490 例,对照组 490 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 文献质量评价

纳入的 7 项 RCT 研究中有 5 项[9,10,12-14]为随机数字表法,其余 2 项[11,15]未描述具体的随机方法;7 篇研究均

未提及盲法，所以实施偏倚判定为不清楚；考虑到结局指标有效率有主观因素存在，所以测量偏倚（结果测量者盲法）判定为高风险；所有研究结果数据报告完整，没有失访的患者；除上述情况外，其他偏倚方面是否有企业赞助不清楚。见图 2。

2.4　Meta 分析结果

2.4.1　*临床有效率*　纳入的 7 篇文献[9-15]均报告了有效率，异质性检验结果显示，$\chi^2 = 4.81$，$df = 6$，$P = 0.57$，$I^2 = 0\%$，提示不同研究之间的同质性较好，可用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示，RR = 1.11，95% CI 1.07 ~ 1.15，$Z = 5.14$，$P < 0.000\ 01$，差异有统计学意义。见图 3。

2.4.2　*安全性评价*　纳入的文献均报告了不良事件发生率，异质性检验显示，$\chi^2 = 2.82$，$df = 6$，$P = 0.83$，$I^2 = 0\%$，提示不同研究之间具有较好的同质性，可用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示，RR = 0.66，95% CI 0.47 ~ 0.94，$P = 0.02$，差异有统计学意义。见图 4。

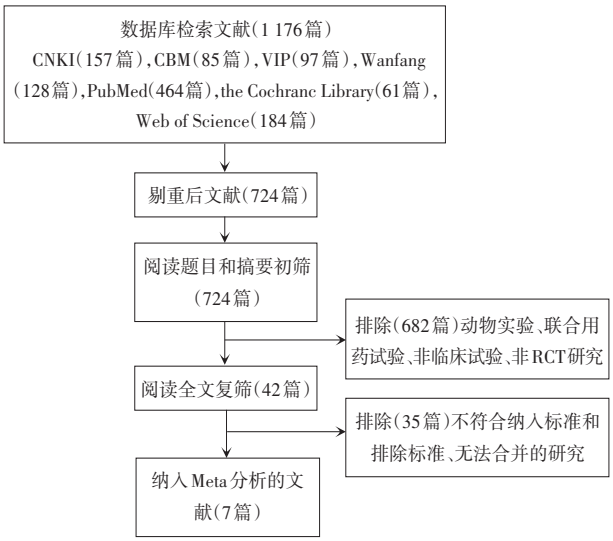


图 1　文献筛选流程

表 1　纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	平均年龄/岁	样本量（试验组/对照组）	治疗疗程/d		体温恢复正常时间/d		结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	
安志华，等[9] 2020	4.49	50/50	1 ~ 5	5	2.746±0.66	3.86±1.01	①②
陈圣洁，等[10] 2019	6.20	49/49	1 ~ 5	5	2.70±0.90	4.80±1.40	①②
陈烨，等[11] 2020	4.20	50/50	1 ~ 5	5	2.35±1.24	3.52±1.18	①②
陈振华，等[12] 2020	6.52	100/100	1 ~ 5	5	1.46±0.36	2.04±0.47	①②
李明，等[13] 2020	5.70	120/120	1 ~ 3	3	0.99±0.39	2.18±0.65	①②
刘艳[14] 2020	8.00	77/77	1 ~ 2	5	1.01±0.15	2.59±0.24	①②
王周菊，等[15] 2019	4.30	44/44	3 ~ 6	3 ~ 6	2.37±0.82	3.96±0.79	①②

注：①有效率，②不良事件

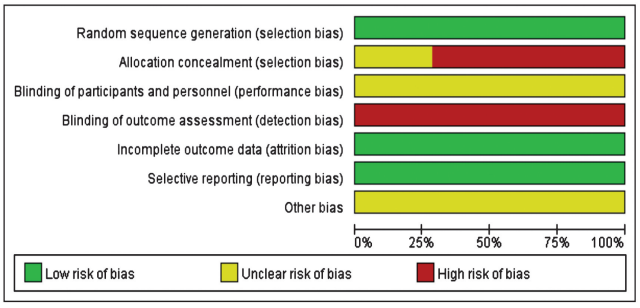


图 2　文献风险偏倚情况

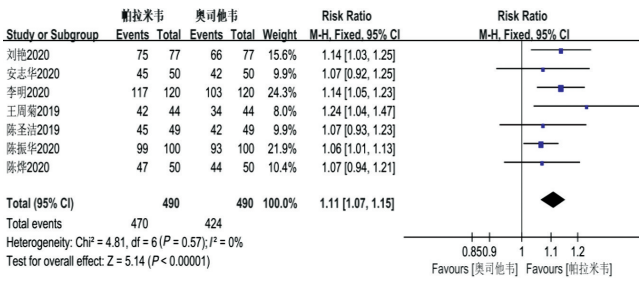


图 3　试验组与对照组临床有效率的 Meta 分析森林图

2.5　药物经济学评价结果

2.5.1　*临床总有效率*　从纳入的 7 篇文献[9-15]中分别提取试验组与对照组治疗儿童流感的有效率，再利用 Meta 分析提供的权重值来计算两组加权后的临床总有效率，分别为 95.98% 和 85.73%，并以此作为效果指标。见表 2。

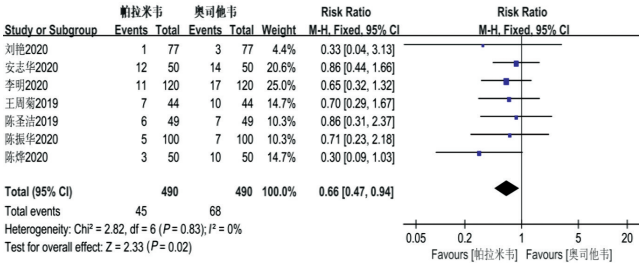


图 4　试验组与对照组药物不良事件发生率的 Meta 分析森林图

2.5.2　*成本数据分析*　帕拉米韦药品说明书规定儿童用法用量为通常情况下按体质量 10 mg/kg 静脉滴注，每日 1 次，30 min 以上单次静脉滴注，也可以根据病情，采用连日重复给药，不超过 5 d，单次给药量上限为 600 mg。目前我国市场上有 0.15 g/100 mL 和 0.3 g/100 mL 两种包装剂量，在我国各省的平均中标价分别为 132.62 元/瓶和 199.02 元/瓶。根据表 1 原始数据分析，纳入的文献退热时间多在 3 d 内，帕拉米韦退热即可停药，因此分析帕拉米韦用药 1 ~ 3 d 的成本。

奥司他韦有胶囊剂和颗粒剂 2 种剂型，考虑到是儿童用药，所以按颗粒剂的平均中标价计算。其包装剂量为 15 mg×10 袋装。磷酸奥司他韦颗粒在我国各省平均

中标价为 4.68 元/袋。其用法用量见表 3。说明书规定 1 岁以上儿童用药疗程为 5 d,因此药品成本按 5 d 计算。

由于儿童有时的用药量不足整瓶或整袋,会造成部分浪费,但药品费用应根据所需规格的最小包装计算。根据药品成本=药品单价×每日用药剂量×治疗疗程[16],计算药品成本。举例计算试验组体质量>15 kg,治疗时间为 2 d 儿童所需的药品费用为:199.02×1×2=398.04(元);对照组体质量>23 ~ 40 kg,用药疗程为 5 d 儿童所需的药品费用为:4.68×4×2×5=187.20(元)。详细药价及具体用法见表 3。

2.5.3 成本-效果分析 以帕拉米韦用药时间和不同儿童体质量组合得出相应的 ICER 值,其中帕拉米韦单次用药的 ICER 为-3.41 ~ 5.72,提示只有帕拉米韦单剂量给药具有成本-效果比,分析结果见表 4。

2.5.4 敏感性分析 敏感性分析是为了验证不同假设对分析结果的影响程度,是数据稳定可靠的评价指标[16]。由于药价和有效率是不确定性较大的 2 个因素,也是直接影响 ICER 值的主要因素,所以本研究在其他影响因素保持不变的前提下,分别对药价和有效率进行敏感性分析。如儿童体质量为 15 ~ 23 kg,帕拉米韦用药 1 天,限定药品价格上下浮动 10%,有效率波动范围为 90% ~ 99%(表 2 中试验组有效率的上下限),观察结果对 ICER 值可能产生的影响。结果表明,当药价上下浮动 10% 时,ICER 分别为 7.66 和 3.78;当有效率按上下限浮动 90% ~ 99%,ICER 分别为 4.42 和 13.73;两者与标准 ICER 值 5.72 比较,结果稳定性较好。见表 5。

表 2 试验组与对照组的临床总有效率

文献	权重/%	总例数		有效例数		有效率/%	
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
安志华,等[9]2020	9.9	50	50	45	37	90.00	74.00
陈圣洁,等[10]2019	9.9	49	49	45	42	91.80	85.70
陈烨,等[11]2020	10.4	50	50	47	44	94.00	88.00
陈振华,等[12]2020	21.9	100	100	99	93	99.00	93.00
李明,等[13]2020	24.3	120	120	117	103	97.50	85.80
刘艳,等[14]2020	15.6	77	77	75	66	97.40	85.71
王周菊,等[15]2019	8.0	44	44	42	34	95.45	77.27
加权后	100.0					95.98	85.73

表 3 药品价格及用法用量统计

药品名称	用法用量	规格/价格
帕拉米韦氯化钠注射液	按体质量 10 mg/kg 静脉滴注,最大剂量为 300 mg,qd;体质量≤15 kg,开启 0.15 g/100 mL 规格 1 瓶;体质量> 15 kg,开启 0.30 g/100 mL 规格 1 瓶	0.30 g/100 mL/199.02 元;0.15 g/100 mL/132.62 元
磷酸奥司他韦颗粒	体质量≤15 kg,每次 30 mg;>15 ~ 23 kg,每次 45 mg;>23 ~ 40 kg,每次 60 mg;>40 kg,每次 75 mg;每日 2 次给药	15 mg/4.68 元

注:由于儿童用药存在浪费的情况,因此开启包装的剂量并不代表实际用药剂量,实际用药剂量需根据儿童实际体质量严格计算

表 4 试验组与对照组成本-效果分析结果

体质量	奥司他韦剂量/mg	帕拉米韦用药时间/d	试验组总成本/元	对照组总成本/元	成本差/元	有效率差/%	ICER/(元/%)
≤15 kg	30	1/2/3	132.62/265.24/397.86	93.60	39.02/171.64/304.26	10.25	3.81/16.75/29.68
>15 ~ 23 kg	45	1/2/3	199.02/398.04/597.06	140.40	58.62/257.64/456.66		5.72/25.14/44.55
>23 ~ 40 kg	60	1/2/3	199.02/398.04/597.06	187.20	11.82/210.84/409.86		1.15/20.57/39.99
>40 kg	75	1/2/3	199.02/398.04/597.06	234.00	-34.98/164.04/363.06		-3.41/16.00/35.42

表 5 单因素敏感性分析表

因素	范围上下限		试验组总成本/元	对照组总成本/元	成本差/元	有效率差/%	ICER/(元/%)
帕拉米韦注射液单价/元	下浮(10%)	179.12	179.12		38.72	10.25	3.78
	标准	199.02	199.02	140.40	58.62	10.25	5.72
	上浮(10%)	218.92	218.92		78.52	10.25	7.66
有效率/%	下限	90.00	199.02		58.62	4.27	13.73
	标准	95.98	199.02	140.40	58.62	10.25	5.72
	上限	99.00	199.02		58.62	13.27	4.42

3 讨论

本研究最终结果表明,在治疗儿童流行性感冒的过程中,帕拉米韦相比于奥司他韦在有效率和不良事件发生率上均占有优势;在经济性方面,奥司他韦普遍占有优势,仅在帕拉米韦单剂量使用时具有成本-效果比(ICER 为-3.41 ~ 5.72)优势。在临床药物治疗中应用药物经济学方法制定合理的成本效果处方,可为临床合理用药提供依据[17]。最佳的成本-效果方案并非单纯指 ICER 最低的方案,而是需综合考虑临床疗效、成本适宜、药物安全等方面的治疗方案。

本研究从临床合理用药角度出发,旨在推荐临床单