

# 强阿片类药物对比弱阿片类药物治疗中度癌痛的决策树分析

费爱丽, 王长江, 董来荣, 计建军, 查丽(嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314000)

**摘要:** 目的 利用决策树模型进行强阿片类药物羟考酮与弱阿片类药物曲马多治疗中度癌痛的成本效果分析。方法 检索相关随机对照研究, 通过 meta 分析得出羟考酮及曲马多治疗中度癌痛的有效率、不良反应发生率, 通过 treeage 决策软件进行成本效果分析。结果 羟考酮相比曲马多, 增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为每人 458.89 元, 敏感性分析显示决策树模型稳定。结论 ICER<3 倍人均 GDP, 羟考酮治疗增加的成本可以接受, 在中国人群中治疗中度癌痛羟考酮比曲马多成本效果更佳。

**关键词:** 羟考酮缓释片; 曲马多缓释片; 药物经济学; 癌痛; 决策树; 成本效果

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)12-1561-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.022

引用本文: 费爱丽, 王长江, 董来荣, 等. 强阿片类药物对比弱阿片类药物治疗中度癌痛的决策树分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1561-1564.

## Decision-Making Tree Analysis of the Strong Opioid Drug Versus the Weak Opioid Drug for Treating Moderate Cancer Pain

FEI Aili, WANG Changjiang, DONG Lairong, JI Jianjun, ZHA Li(*The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate cost-effectiveness of the strong opioid drug oxycodone and the weak opioid drug tramadol for treatment of moderate cancer pain patients by decision tree model. **METHODS** A meta-analysis of related randomised controlled clinical trials that were retrieved in medical databases to obtain effective rate and adverse effects rate. Cost-effectiveness analysis was performed with decision tree model that was created by treeage software. **RESULTS** In contrast with tramadol, incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of oxycodone group was RMB 458.89 every person. Sensitivity analysis showed that the results were stably. **CONCLUSION** ICER<3 times GDP per capita, the cost of oxycodone treatment is acceptable. In contrast, cost effectiveness of oxycodone is more than tramadol for treating moderate cancer pain in Chinese population.

**KEYWORDS:** oxycodone; tramadol; pharmacoeconomics; cancer pain; decision tree; cost-effectiveness

在癌症患者的病程中, 疼痛是最常见的临床症状之一。世界卫生组织(WHO)提出要把癌症疼痛(癌痛)提到重要和优先解决的地位, 有效的止痛治疗对于晚期癌症患者尤其重要。目前癌痛治疗遵循的“三阶梯治疗原则”是把患者疼痛分为轻、中、重不同程度, 分别选择第一、第二及第三阶梯的止痛药物。第一阶梯主要为非阿片类药物, 多为非甾体抗炎药; 第二阶梯是以曲马多、可待因为代表的弱阿片类药物; 第三阶梯为强阿片类药物, 其代表药物有吗啡、芬太尼、羟考酮等。

然而, 机械性分割的方式及按疼痛程度“爬楼梯”式的用药方法越来越受到质疑。2012 年欧洲姑息治疗协会(EAPC)发布的《阿片类药物治疗癌痛指南》指出, 对于轻、中度癌痛患者, 目前

的数据支持首选第二阶梯药物作为初始治疗, 但推荐级别较弱<sup>[1]</sup>。2013 年美国国家综合癌症网络(NCCN)成人癌痛指南提出弱化二阶梯用药, 癌痛患者应避免使用曲马多、可待因<sup>[2]</sup>。

目前, 临床上应用二阶梯药物即弱阿片类止痛药物治疗癌痛仍很普遍, 本研究拟从药物经济学的角度对强阿片类和弱阿片类药物治疗中度癌痛进行比较, 为临床癌痛治疗的合理用药提供循证依据。

### 1 资料与方法

本研究通过 meta 分析得出强阿片类药物(羟考酮)与弱阿片类药物(曲马多)治疗癌痛的疗效及安全性的相关参数, 再应用 treeage 软件进行决策分析, 从医疗保健系统角度对中度癌痛治疗方案

基金项目: 嘉兴市科技计划项目(2016BY28014)

作者简介: 费爱丽, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0573)82057361

E-mail: 84441734@qq.com

进行药物经济学评价。

## 1.1 数据来源

**1.1.1 检索策略** 检索中文数据库即万方数据资源系统、中国知网、人民医学网数据库，检索词为“羟考酮”“曲马多”“癌痛”“随机对照”。检索外文数据库，包括 Pubmed、Elsevier、Springer、Ovid、Swetswis、Proquest、Wiley 等，检索词为“oxycodone”“tramadol”“cancer pain”“randomized controlled”。

**1.1.2 纳入及排除标准** 纳入标准：①研究类型，随机对照研究；②研究对象，年龄 $\geq 18$ 岁，NRS评分为4~6的中度癌痛患者；③干预措施，分别予羟考酮或曲马多单药口服治疗；④评价指标，NRS评分，依据WHO疼痛缓解效果评定标准确定缓解率。排除标准：①重复发表的文献；②缺少关键评价指标的文献；③内容不全，无法获得全文的文献。

**1.1.3 质量评价** 由2名评价员按照Cochrane系统评价员手册针对随机对照研究的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价并交叉核对，如有分歧可相互讨论或请第3位研究者参与解决。

## 1.2 决策树模型

**1.2.1 模型结构与假设** 通过决策树对羟考酮缓释片及曲马多缓释片治疗中度癌痛进行成本效果分析，国内相关研究疗程一般为1~2周，为较全面地体现疗效及不良反应，本研究模型时间假设为2周，不良反应只考虑阿片类药物最常见的便秘症状。模型结构见图1。

**1.2.2 成本确定** 为简化模型结构，本研究不考虑其他治疗的成本，直接成本=癌痛治疗药品费用+不良反应治疗费用。对于便秘的治疗，根据《中国慢性便秘诊治指南》及NCCN指南推荐，综合考虑循证医学证据、安全性、药物依赖性以及价效，选用不良反应较小的聚乙二醇。羟考酮组每日10 mg，q12h给药，曲马多组每日50~200 mg，q12h给药，根据曲马多的限定日剂量以 $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为基线值。聚乙二醇每日10 g，q12h给药。药品单价参考嘉兴市第二医院的药品报价，羟考酮缓释片(奥斯康定，北京萌蒂制药有限公司，规格：每片10 mg)价格为8.30元，曲马多缓释片(奇曼丁，北京萌蒂制药有限公司，规格：每片100 mg)价格为3.99元。聚乙二醇4000散剂(博福益普生工业公司，规格：每袋10 g)价格为2.37元。本研究的

研究周期较短，故不需要进行贴现。

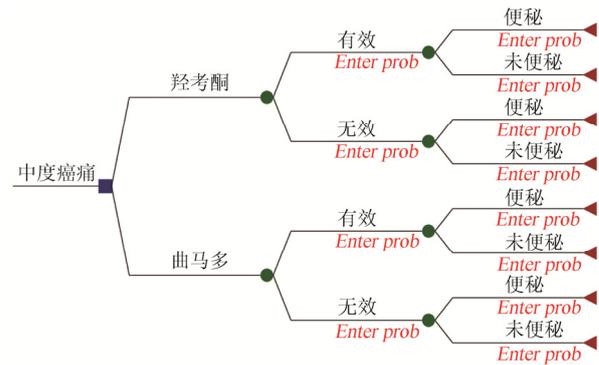


图1 决策树模型结构

Fig. 1 Structure of decision tree model

**1.2.3 疗效评价** 即疼痛缓解率，依据WHO疼痛缓解效果评定标准确定缓解率，分为4个等级，完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、轻度缓解(mild response, MR)、未缓解(no-response, NR)。各等级用止痛治疗后的NRS评分确定，0~10表示从无痛到最剧烈疼痛，0为CR，1~3为PR，4~6为MR，7~10为NR。本研究以CR+PR的人数比率作为有效率。

## 1.3 统计学分析

采用Review Manager 5.0软件进行单组率meta分析，用treeage软件构建决策树模型，进行成本效果分析，并通过变动模型参数范围对分析结果进行敏感性分析，提高决策的准确性。

## 2 结果

### 2.1 Meta分析结果

最终纳入7篇文献，纳入研究的质量评价，见表1。

**2.1.1 有效率** 7篇文献报道了有效率，对其进行单组率分析，得出药物治疗的总有效率指标。羟考酮组及曲马多组的有效率分别为91.3%(397/435)和73.2%(314/429)， $RR=1.25$ ，95% $CI(1.17, 1.33)$ ， $P<0.00001$ ，2组有效率有统计学差异。结果见图2。

**2.1.2 不良反应发生率** 对纳入研究所报道的2组不良反应进行meta分析，结果见表2。

### 2.2 决策分析

以表格形式列举模型参数及赋值，见表3。

**2.2.1 成本效果分析** 将上述参数赋值代入决策树模型进行决策分析，结果见表4。

**2.2.2 敏感性分析** 敏感性分析可以检验决策模型的稳定性，即参数的不确定性对成本-效果分析结果的影响程度。在本研究的成本效果分析中，

有效率及便秘发生率由纳入文献经 meta 分析得出, 采用其 95%CI 作为参数变动范围; 成本的变动范围取报道值±50%作为最小值和最大值, 以此观察结果的可靠性和稳定性。对 2 种干预措施的有效率、不良反应发生率及成本作旋风图, 结果

表明羟考酮有效率和致便秘率、曲马多有效率和致便秘率对结果的影响较为显著, 但增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)值始终为正值, 结局未发生逆转, 决策树模型稳定。结果见图 3。

表 1 纳入研究的质量评价结果

Tab. 1 Quality assessment of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告研究结果
			患者	研究者		
刘海英 2014 <sup>[3]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚
尹海庆 2017 <sup>[4]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚
张锦丰, 等 2014 <sup>[5]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚
李慧敏 2016 <sup>[6]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚
王启盛, 等 2014 <sup>[7]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚
谢晓原, 等 2013 <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚
陈梦婕, 等 2016 <sup>[9]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚

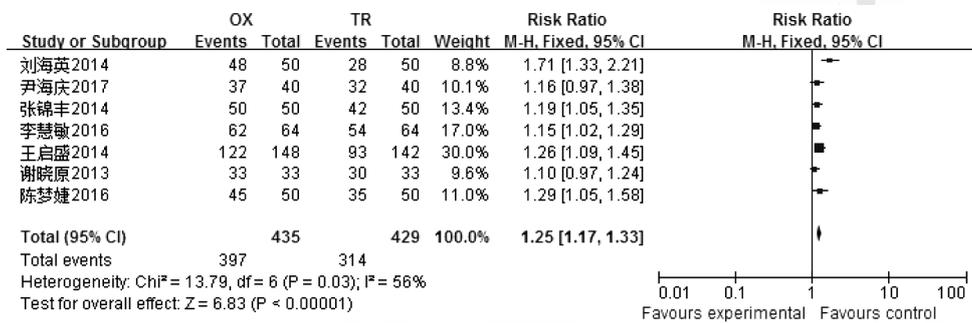


图 2 羟考酮缓释片与曲马多缓释片治疗中度癌痛有效率的 meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of the efficacy outcomes of oxycodone and tramadol in treating the moderate cancer pain

表 2 羟考酮缓释片与曲马多缓释片治疗癌痛不良反应比较的 meta 分析

Tab. 2 Meta analysis of ADR between the oxycodone and tramadol groups

不良反应	羟考酮/%	曲马多/%	RR	95%CI
便秘	20.21	18.30	1.10	(0.85, 1.43)
恶心呕吐	20.92	20.98	1.00	(0.77, 1.29)
头晕	5.29	6.76	0.78	(0.46, 1.33)
嗜睡	7.53	8.44	0.89	(0.55, 1.43)
排尿困难	2.86	2.11	1.34	(0.56, 3.21)

表 3 决策树模型参数及赋值

Tab. 3 Decision tree model parameters and values

参数名称	参数赋值
疗程	14 d
羟考酮日成本	16.60 元
曲马多日成本	11.97 元
聚乙二醇 4000 散剂日成本	4.76 元
羟考酮治疗未便秘成本	232.40 元
羟考酮治疗引起便秘成本	299.04 元
曲马多治疗未便秘成本	167.58 元
曲马多治疗引起便秘成本	234.22 元
羟考酮有效率	91.3%
羟考酮致便秘率	20.2%
曲马多有效率	73.2%
曲马多致便秘率	18.3%

表 4 成本效果分析结果

Tab. 4 Results of cost effectiveness analysis

干预措施	成本/元	效果/%	成本效果比(元/%)	增量成本效果比(元/%)
曲马多	179.78	0.425 95	422.07	0
羟考酮	245.86	0.569 96	431.36	458.89

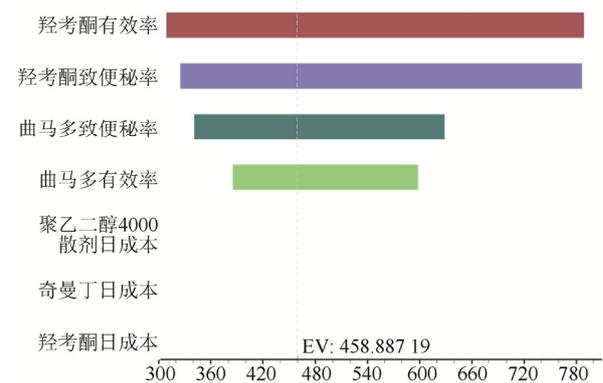


图 3 一维敏感性分析旋风图

Fig. 3 Tornado sensitivity analysis

### 3 讨论

有研究表明, 在治疗中度癌痛时, 足量的非甾体抗炎药和小剂量的强阿片类药物疗效均优于

第二阶梯药物(弱阿片类药物)<sup>[10]</sup>。低剂量羟考酮已被证实是快速有效治疗中度癌痛的强阿片类药物,国外临床多已越过第二阶梯给药,广泛应用低剂量羟考酮直接治疗中度癌痛患者<sup>[11]</sup>。国内临床应用也较广泛,有较多相关研究文献<sup>[12]</sup>。同时也有学者指出,从临床实践角度考虑,第二阶梯药物有适用人群,还不应盲目取消,但可以使用低剂量的第三阶梯药物治疗中度慢性癌痛患者。目前国内外对强阿片类药物和弱阿片类药物治疗中度癌痛的研究多为疗效及安全性上的比较,尚缺少相关药物经济学研究,而药物经济学研究是制定卫生政策的重要决策方法。本研究以临床常用的羟考酮缓释片及曲马多缓释片作为强、弱阿片类药物的代表,首次从药物经济学的角度对强、弱阿片类药物治疗中度癌痛进行比较分析。

Meta 分析结果显示,羟考酮治疗中度癌痛的有效率明显优于曲马多,综合考量成本、不良反应发生率等多因素进行决策分析表明,羟考酮相比曲马多,ICER 为每人 458.89 元,即多治疗一个患者要多花 458.89 元。羟考酮直接医疗成本高于曲马多,但根据 WHO 关于药物经济学评价的推荐意见:ICER<人均 GDP,增加的成本完全值得;人均 GDP<ICER<3 倍人均 GDP,增加的成本可以接受;ICER>3 倍人均 GDP,增加的成本不值得。2016 年我国人均 GDP 为 53 980 元,故羟考酮治疗增加的成本完全值得。敏感性分析显示,各参数在设定的范围内变化不影响模型分析结论。

本研究存在的局限性包括:纳入的研究文献质量不高,且均为国内小样本量研究,影响结果的可靠性。其次,建立的决策模型较简单,设置的研究周期为 2 周,而实际的癌痛患者用药 2 周之内或之后很可能会转换成其他阿片类药物治疗。在今后的研究中可建立一个长期用药模型,增加用药无效而换用其他药物的概率及转归。

综上所述,基于本研究的数据显示在中国人群中治疗中度癌痛,强阿片类药物羟考酮比弱阿

片类药物曲马多成本效果更佳。由于本研究无法获得患者长期癌痛治疗的数据,故无法进行成本效用分析,这将是笔者进一步研究的方向。

## REFERENCES

- [1] CARACENI A, HANKS G, KAASA S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC [J]. *Lancet Oncol*, 2012, (13): e58-e68.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: adult cancer pain, version 2. 2016 [EB/OL]. (2016-3-23) [2017-4-10] <https://guide.medlive.cn/guideline/10696>
- [3] 刘海英. 低剂量盐酸羟考酮治疗中度癌痛效果观察[J]. *现代实用医学*, 2014, 26(10): 1236-1237.
- [4] 尹海庆. 盐酸羟考酮缓释片与盐酸曲马多缓释片治疗中度癌痛疗效比较[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(5): 421-423.
- [5] 张锦丰, 杨权烈, 吴国武, 等. 盐酸羟考酮缓释片与曲马多缓释片治疗中度癌痛的近期疗效比较[J]. *肿瘤基础与临床*, 2014, 27(3): 242-244.
- [6] 李慧敏. 盐酸曲马多缓释片与盐酸羟考酮缓释片缓解癌痛疼痛的效果观察[J]. *海峡药学*, 2016, 28(3): 149-150.
- [7] WANG Q S, LYU Y L, XU H, et al. Efficacy and safety of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets with de-escalation application [J]. *China Pharma(中国药房)*, 2014, 25(42): 3985-3987.
- [8] XIE X Y, CHEN L M, LI X J, et al. Analysis of the benefit from the treatment of mezzo neuropathic cancer pain with oxycodone hydrochloride controlled-release tablets [J]. *Guide Chin Med(中国医药指南)*, 2013, 11(18): 33-35.
- [9] 陈梦婕, 钱素英, 诸静文, 等. 盐酸羟考酮缓释片治疗中度癌痛的疗效和安全性分析[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(11): 1469-1470.
- [10] MCNICOL E, STRASSELS S, GOUDAS L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(10): 1975-1992.
- [11] TRESOT A M, GLASER S E, HANSEN H, et al. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain [J]. *Pain Physician*, 2008, 11(2 Suppl): S181-S200.
- [12] WANG S W, HU Z F, ZHONG S Y, et al. Systematic review of the therapeutic efficacy and safety of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of severe cancer pain by oral and rectal administration [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(10): 297-301.

收稿日期: 2018-05-10

(本文责编: 沈倩)