

· 药物与临床 ·

不同用药方案治疗支原体肺炎合并细菌感染的成本效果分析

蓝雪容, 黄雪敏, 刘志芳, 曾广帆 (广东省河源市妇幼保健院, 广东 河源 517000)

[摘要] **目的** 比较5种 β -内酰胺类药物分别联合阿奇霉素治疗支原体肺炎合并细菌感染的成本效果。**方法** 采用回顾性研究方法,分别统计5种治疗方案的有效率、治疗成本和成本效果比,对其进行经济学评价。**结果** 5组的有效率分别为97.29%、100%、96.55%、95.65%、97.36%;成本分别为(2 831.13 \pm 910.16)元、(2 816.31 \pm 127.11)元、(3 453.29 \pm 645.89)元、(4 382.42 \pm 1 484.26)元、(3 703.39 \pm 124.86)元;成本效果比分别为(29.10 \pm 9.36)、(28.16 \pm 5.24)、(35.77 \pm 6.69)、(38.04 \pm 7.90)、(35.26 \pm 10.10)。**结论** 从药物经济学的角度考虑,B组头孢匹胺联合阿奇霉素的成本及成本效果比均最低,最具有成本效果优势,是治疗儿童支原体肺炎合并细菌感染的首选治疗方案。

[关键词] 支原体肺炎;细菌感染;成本效果

[中图分类号] R725

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)04-0375-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.022

Cost and effectiveness analysis on different schemes in the treatment of mycoplasma pneumonia complicated with bacterial infection

LAN Xuerong, HUANG Xuemin, LIU Zhifang, ZENG Guangfan (Heyuan Maternal and Children Health Care Hospital of Guangdong Province, Heyuan 517000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the cost and effectiveness for five combination therapy of β -lactam antibiotic with azithromycin in the treatment of mycoplasma pneumonia (MP) complicated with bacterial infection. **Methods** A retrospective study was conducted to compare the cost and effectiveness of the five regimens. **Results** The effective rates of group A, B, C, D and E were 97.29%, 100%, 96.55%, 95.65% and 97.36% respectively. The costs were (2 831.13 \pm 910.16) yuan, (2 816.31 \pm 127.11) yuan, (3 453.29 \pm 645.89) yuan, (4 382.42 \pm 1484.26) yuan, (3 703.39 \pm 124.86) yuan respectively. The cost-effectiveness ratios were (29.10 \pm 9.36), (28.16 \pm 5.24), (35.77 \pm 6.69), (38.04 \pm 7.90) and (35.26 \pm 10.10) respectively. **Conclusion** In terms of pharmacoeconomics, the combination of cefpiramide with azithromycin in group B has the lowest cost and cost-effectiveness ratio. This regimen is the most effective and economically favored combination. It is the treatment of first choice for pediatric MP patients complicated with bacterial infection.

[Key words] mycoplasma pneumonia; bacterial infections; cost and effectiveness

支原体肺炎(mycoplasma pneumonia, MP)是由支原体感染引起的、呈间质性肺炎及毛细支气管炎样改变,在社区获得性呼吸道感染中占有重要的病原学地位,是儿童社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)的重要病原体之一,也是儿科系统常见的呼吸道感染性疾病^[1]。近年来,MP的发病率在世界范围内逐渐增加,儿童的发病率逐年升高,并有低龄化趋势^[2],成为儿科医师广泛关注的临床问题。在日本进行的一项多中心监测亚洲国家CAP病原体流行率的研究结果显示,25%左右的CAP病原体是非典型病原体,而这些非典型病原体中,又以支原体肺炎最多。儿童肺炎患者中,

支原体肺炎的比例高达40%^[3]。

一般情况下,大环内酯类药物对支原体肺炎的治疗有效,但有些患者即便使用了大环内酯类药物治疗,临床症状和影像学表现仍继续加重,出现持续性高热、顽固性剧烈咳嗽,甚至产生一些并发症,导致其他器官功能障碍,称为“难治性肺炎支原体肺炎”(refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)^[4]。有资料显示,混合感染是发生RMPP的重要原因^[5]。混合感染使病情变得更加复杂,容易造成反复感染,还可能发生合并肺外多系统并发症,增加治疗的难度,影响患儿的生命质量^[6]。患儿年龄越小,发生混合感染的概率就越高。针对这种现象,一些指南和临床研究都强调采用联合用药来防止可能的细菌感染。美国《成人社区获得性肺炎诊疗指南(2007年修订版)》特别强调,在CAP的经

[作者简介] 蓝雪容,本科,副主任药师.研究方向:医院药学.Tel: 13690981819;Email:57549139@qq.com

验性治疗中,应充分考虑大环内酯类和 β -内酰胺类药物的联合使用。《中国儿童社区获得性肺炎管理指南(2013年修订版)》中也强调了联合用药的益处。李红^[7]通过临床疗效观察发现,治疗小儿支原体肺炎, β -内酰胺类药物联合阿奇霉素比单独使用阿奇霉素的治愈率高出25.3%。而且联合用药时,患儿退热的时间、咳嗽及肺部湿啰音等临床症状消失的时间均更短。

自从青霉素问世以来,抗生素快速发展,新型抗生素的抗菌谱越来越广,抗菌能力逐渐增强,单价也越来越高。一方面,联合用药治疗肺炎可以提高有效率;另一方面,联合用药不仅增加治疗成本,也增加了患者个人和医疗保险金的支付负担。因此,优化治疗方案,做到合理用药尤为重要。合理用药不仅要使抗生素的配伍合理,降低细菌耐药性的发生率,还要在药物的效果和费用上找到平衡点,使药物治疗达到最好的价值效应,这也是临床工作者需要探讨的重要问题。本研究根据医院实际情况,对临床经验性治疗MP中使用最频繁的5种抗菌药物组

合进行分析,通过有效率和成本比较,寻找优先的成本效果方案,为临床合理用药及优化临床治疗方案提供参考,以使有限的医疗资源发挥最大的效益,减少或避免卫生资源的浪费。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月—2016年10月河源市妇幼保健院儿科住院部的病例,根据医嘱记录筛选出诊断为支原体肺炎、应用 β -内酰胺类抗生素和阿奇霉素注射剂的所有病例。再对这些病例进一步筛选,选出最常用的5组给药方案作为研究对象,即头孢哌酮钠、头孢匹胺、头孢噻肟钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠分别与阿奇霉素联用,编入A~E组。病例剔除标准:住院期间有外科手术或外伤感染的患者;有心、肝、脑、肾等器官严重功能不全合并症者;对青霉素及头孢菌素类有过敏史者;住院期间联合使用了其他抗菌药物的患者。5组患儿的性别、年龄、用药前临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 5组患儿的一般情况及用药前临床资料

组别	病例数	男/女 (例)	平均年龄 (岁)	白细胞 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 (%)	C反应蛋白 ($pg/mg \cdot L^{-1}$)
A	37	21/16	4.96 \pm 2.16	10.91 \pm 2.59	70.96 \pm 13.87	122.60 \pm 68.24
B	17	12/5	4.45 \pm 2.66	12.90 \pm 3.40	76.57 \pm 8.21	104.20 \pm 29.63
C	58	41/17	4.36 \pm 2.28	14.25 \pm 3.73	78.77 \pm 6.96	103.30 \pm 45.10
D	23	14/9	3.70 \pm 1.93	14.95 \pm 4.12	81.52 \pm 6.27	118.30 \pm 37.24
E	38	26/12	4.37 \pm 2.39	14.03 \pm 4.49	72.65 \pm 9.68	100.10 \pm 29.72

1.2 治疗方法 将符合入组标准的173例患儿按用药情况分为5组。A组37例,使用头孢哌酮钠联合阿奇霉素;B组17例,使用头孢匹胺联合阿奇霉素;C组58例,使用头孢噻肟钠舒巴坦钠联合阿奇霉素;D组23例,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合阿奇霉素;E组38例,使用哌拉西林钠/他唑巴坦钠联合阿奇霉素。各组病例除应用的 β -内酰胺类抗生素品种不同外,其余治疗方案基本相同。

1.3 疗效判断标准 参照统一的国家标准作为患儿临床疗效的判断标准。具体疗效评价标准为:痊愈:患儿恢复至正常体温,临床症状、体征、实验室检查恢复正常;显效:患儿病情明显好转,体温也基本维持在正常范围,主要的临床症状大部分或部分消失,各项临床理化指标接近正常或有所改善;无效:在持续用药72h后,没有明显改善各项主要的临床症状及理化指标,或出现了这一疾病的新的症状^[2]。疗效评价分别在药物治疗3d后进行,以痊愈和显效统计总有效率。根据医师的诊断,着重观察患者

治疗前、后体温和其他临床症状的变化,同时比较白细胞指数、中性粒细胞比例和C反应蛋白(CRP)的变化情况。

1.4 成本确定 药物经济学的成本包括:在实施某一药物治疗方案时所需要投入和消耗的所有资源^[3],包含直接成本、间接成本和隐性成本。直接成本包括疾病的直接医疗成本(住院期间的药费、检查费、检验费、治疗费、护理费等)和直接非医疗成本(住宿费、伙食费、交通费等);间接成本指患儿由于伤病住院所造成的休学损失及家长误工的工资损失等;隐性成本指患儿因疾病引起的疼痛和精神上的痛苦等生命质量的损失。本研究中的成本(C)只计算直接医疗成本。

1.5 不良反应 通过观察各组患儿的药物不良反应,比较5组用药方案的安全性。

1.6 统计学方法 用SPSS 16.0对数据进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗的有效率比较, B组疗效最高, D组疗效最低, 但经 X^2 检验, 5组间总有效率差异无统计学意义($P>0.05$), 见表2。

表2 5种治疗用药方案的临床疗效比较

组别	用药方案	病例数	有效	无效	总有效率(E, %)
A	头孢哌酮钠+阿奇霉素	37	36	1	97.30
B	头孢匹胺+阿奇霉素	17	17	0	100.00
C	头孢噻肟钠舒巴坦钠+阿奇霉素	58	56	2	96.55
D	头孢哌酮钠舒巴坦钠+阿奇霉素	23	22	1	95.65
E	哌拉西林钠/他唑巴坦钠+阿奇霉素	38	37	1	97.37

2.2 药物不良反应 5组患儿均未发生药物不良反应, 治疗前后肝、肾功能也无异常变化。

2.3 成本效果比 成本效果比使用单位效果所花费的成本表示(C/E)。经统计分析, B组的成本(C)和成本效果比(C/E)均最低, 且各组间的成本、成本效果比差异均有统计学意义($P<0.05$), 5组治疗方案的成本效果分析结果见表3。

表3 5种治疗方案的成本及成本效果比

组别	药品成本(元)	成本(C, 元)	总有效率(E, %)	成本效果比(C/E)
A	1 091.75±641.01	2 831.13±910.16	97.30	29.10±9.36
B	1 114.93±345.93	2 816.31±127.11	100.00	28.16±5.24
C	1 507.61±467.02	3 453.29±645.89	96.55	35.77±6.69
D	1 989.75±838.14	4 382.42±1 484.26	95.65	38.04±7.90
E	1 559.40±518.60	3 703.39±124.86	97.37	35.26±10.10

3 讨论

药物经济学中最常用的评价方法是成本效果分析法, 主要通过分析对比不同的药物治疗方案在设计达到相似的疗效时, 选出费用最低的治疗方案^[8]。药敏结果出来之前, 临床医师一般都需要经验性用药。因此, 深入研究药物经济学, 增强医生的成本效果意识, 可以确保其在临床决策过程中选择最合理的用药方案, 提高经济效益。

本研究对5种给药方案在治疗MP合并细菌感染时进行了药物经济学比较, 所涉及的抗生素都是β-内酰胺类药物。其中, 头孢哌酮钠、头孢匹胺、头

孢噻肟钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠均为第三代头孢菌素, 而头孢噻肟钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠均属复合制剂, 其中, 舒巴坦为广谱酶抑制剂, 对金黄色葡萄球菌及大部分G⁻菌产生的β-内酰胺酶具有强大的不可逆的抑制作用。这5种药物对多种G⁺菌、G⁻菌、厌氧菌都有抗菌活性, 对呼吸道感染常见致病菌肺炎链球菌(SP)、流感嗜血杆菌(HI)、卡他莫拉菌(MC)和金黄色葡萄球菌(SA)都有较强的抗菌活性, 覆盖了CAP常见的致病菌。

本研究首先对治疗过程中各组的疗效和成本进行计算, 然后采用成本效果分析法对5种给药方案进行经济学分析。结果显示, 5种方案的总有效率依次为B>E>A>C>D, 成本及成本效果比依次为D>E>C>A>B。5种给药方案在总有效率无显著性差异的情况下, 成本最小的是B组, 即头孢匹胺联合阿奇霉素; 成本最大的是D组, 即头孢哌酮钠舒巴坦钠联合阿奇霉素。头孢匹胺联合阿奇霉素在保证了临床疗效的同时, 降低了总的医疗费用, 从药物经济学的角度考虑, 它是治疗MP合并细菌感染的一种更为有效和经济的给药方案。

本研究仅局限于河源市妇幼保健院, 在其他地区或医院因耐药菌不同, 也许结果会有所不同, 如果纳入更多地区、更多医院进行研究, 结论会更具代表性。而且, 纳入本研究的病例数只有173例, 统计周期仅20个月, 未必能充分反映真实的结果。另外, 本研究设计为回顾性队列研究, 由于间接成本、隐性成本等难以计算, 故使用直接医疗成本代表所有成本。然而, 真实临床环境产生的间接成本、隐性成本都不可忽视, 因此, 忽略某些要素可能导致成本偏倚^[9]。

【参考文献】

- [1] 王晓红, 王岱明. 注射用阿奇霉素治疗儿童肺炎的临床疗效及安全性[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(9): 695-696.
- [2] 柯莉芹, 王凤美, 李银洁, 等. 儿童肺炎支原体肺炎流行病学特征[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 33-36.
- [3] 谢振伟, 臧彦楠, 王晓玲, 等. 四种方案治疗支原体肺炎合并细菌感染的药物经济学评价[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(23): 2139-2142.
- [4] 陆权, 李昌崇. 再论儿童社区获得性肺炎[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 721-723.
- [5] 张琳. 支原体肺炎发病机制及临床分析[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(12): 1574-1576.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [7] 李红. 红霉素联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(26): 75-76.

- [8] 吴玉洲, 韦冠, 陈永法. 儿科领域的药物经济学研究现状初探——基于美国《药物经济学》杂志[J]. 中国药物经济学, 2013, 8(2): 12-15.
- [9] 胡春阳, 韩晟, 陈路佳, 等. 他氟前列素与拉坦前列素治疗原

发性开角型青光眼的成本效果分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(23): 2831-2836.

[收稿日期] 2016-11-21 [修回日期] 2017-03-20
[本文编辑] 李睿曼

(上接第354页)

分别按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液并测定含量, 计算样品的加样回收率。结果见表1。

表1 盐酸小檗碱加样回收率试验结果(n=5)

取样量 (v/ml)	原有量 (m/mg)	加入量 (m/mg)	实测量 (m/mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
5.00	1.29	1.265	2.71	106.07	104.70	1.60
5.00	1.29	1.265	2.68	104.89		
5.00	1.29	1.265	2.61	102.15		
5.00	1.29	1.265	2.66	104.11		
5.00	1.29	1.265	2.72	106.26		

2.9 样品含量测定 取3个批次的冬柏通淋合剂, 按“2.2.2”项下处理方法制备供试品溶液, 分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各20 μl, 按“2.1”项下色谱条件测定峰面积, 计算含量, 测定3批冬柏通淋合剂中盐酸小檗碱的含量, 结果见表2。

表2 冬柏通淋合剂中盐酸小檗碱的含量测定结果(n=3)

批号	样品量 (v/ml)	盐酸小檗碱含量 (ρ _B /μg·ml ⁻¹)	平均含量 (ρ _B /μg·ml ⁻¹)
1605001	5.00	28.39	27.89±0.58
	5.00	27.25	
	5.00	28.02	
1701001	5.00	29.04	29.07±0.12
	5.00	29.21	
	5.00	28.97	
1701003	5.00	26.98	26.95±0.09
	5.00	26.85	
	5.00	27.01	

3批样品中盐酸小檗碱的平均含量分别为27.89、29.07、26.95 μg/ml, 因目前检测的样品均为小批量生产, 考虑到后续中试放大乃至实际生产的损失, 故暂定冬柏通淋样品中盐酸小檗碱的含量不得少于20 μg/ml。

3 讨论

3.1 检测波长的选择 参考相关文献[4, 5]及《中国药典》, 均选择345 nm作为盐酸小檗碱的检测波长。故本研究沿用此波长, 结果显示在345 nm波长

处测定冬柏通淋合剂中盐酸小檗碱可以实现基线分离, 检测灵敏度和准确性均较好。

3.2 HPLC条件的选择 由于盐酸小檗碱属于季胺型生物碱, 该成分极性较大, 为了达到良好的分离效果, 本研究采用反相色谱柱进行分离。文献报道^[6-9]曾用乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钠(24:76)、(25:75); 乙腈-0.1% 磷酸(45:55)和乙腈-水(29:71)作为流动相, 《中国药典》中, 盐酸小檗碱以乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钠(38:62)为流动相, 综合考虑分离度、出峰时间等因素, 最终选择流动相比比例为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钠(28:72)。结果显示该条件下样品分离效果好, 且出峰时间适中。

3.3 结果分析 采用HPLC法测定盐酸小檗碱含量, 操作简便、快捷、重复性好、结果准确可靠, 可用于冬柏通淋合剂中盐酸小檗碱的含量测定, 为冬柏通淋合剂的质量标准制定奠定了良好基础, 为研究开发该药及其质量标准方法的建立提供了可靠依据, 也可为含黄柏制剂的定量分析提供参考。

【参考文献】

- [1] 沈丽萍, 李珺, 张玮, 等. 温肾清利法治疗慢性尿路感染疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(4): 55-56.
- [2] 石伟, 叶玉妹, 唐英, 等. 多指标综合加权评分法考察冬柏通淋合剂提取工艺[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(3): 530-532.
- [3] 吴嘉瑞, 张冰, 张光敏. 黄柏药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(11): 160-162.
- [4] 杨志欣, 李晓阳, 王祺茹, 等. 半夏泻心汤胃内滞留片质量标准的研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 93-96.
- [5] 杨协清, 朱月琴. HPLC法测定三黄胶囊中盐酸小檗碱含量[J]. 中药材, 2010, 33(6): 1001-1002.
- [6] 任焯, 徐辉, 葛争艳, 等. HPLC法测定降糖消脂片中盐酸小檗碱的含量[J]. 中国药房, 2015, 26(18): 2530-2532.
- [7] 王美丽, 董晖, 戴丽丽, 等. HPLC法测定蒙药保肾散中盐酸小檗碱的含量[J]. 内蒙古民族大学学报(自然汉文版), 2016, 31(3): 68-73.
- [8] 李文霞, 宋平顺. HPLC法同时测定三黄片中黄芩苷和盐酸小檗碱的含量[J]. 药学进展, 2011, 35(4): 178-181.
- [9] 谭生建, 魏萍, 刘刚, 等. HPLC测定黄柏石膏散中盐酸巴马丁和盐酸小檗碱含量[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(7): 546-547.

[收稿日期] 2017-03-02 [修回日期] 2017-05-31
[本文编辑] 李睿曼