

引用本文: 吴菲, 睦玉霞, 魏晓霞, 等. 亚胺培南/西司他丁与美罗培南在中重度肺部感染人群中的成本效果分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(6): 1263-1266. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.050.



◇ 医院药学 ◇

亚胺培南/西司他丁与美罗培南在中重度肺部感染人群中的成本效果分析

吴菲¹, 睦玉霞², 魏晓霞², 沈爱宗¹, 宁丽娟¹

作者单位:¹中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科, 安徽 合肥 230001;

²福建省立医院药学部, 福建 福州 350000

通信作者: 睦玉霞, 女, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向为临床药学, Email: sui yuxia0467@sina.com.cn

摘要: **目的** 探讨亚胺培南/西司他丁和美罗培南治疗中重度肺部感染人群的药物经济学评价。**方法** 通过“PASS合理用药监测系统”收集福建省立医院2016年1月至2019年6月55例临床诊断为肺部感染且使用亚胺培南/西司他丁(亚西组)或美罗培南(美罗组)抗感染治疗的病人的病历资料, 比较两组病人治疗前后炎症指标及临床疗效, 观察不良反应发生情况, 并采用成本效果分析法评价两组方案。**结果** 亚西组与美罗组总有效率比较[23例(92.00%)比28例(93.33%)], 差异无统计学意义($P>0.05$)。除去治疗无效的病人, 两组总有效病人经治疗后白细胞计数、中性比、降钙素原和C反应蛋白显著低于治疗前, 且差异有统计学意义($P<0.05$); 上述指标组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。亚西组与美罗组药品不良反应发生率分别为8.00%、3.33%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。成本效果分析显示, 亚西组病人的成本高于美罗组[(4 298.89±2 161.21)元比(3 121.60±1 292.81)元, $P<0.05$]。**结论** 两组治疗中重度肺部感染的有效性、安全性相当; 但经济性方面, 美罗培南优于亚胺培南/西司他丁。

关键词: 呼吸道感染; 亚胺培南/西司他丁; 美罗培南; 药物经济学; 成本及成本分析

Cost-effectiveness analysis of imipenem/cilastatin versus meropenem in treating patients with moderate to severe pulmonary infection

WU Fei¹, SUI Yuxia², WEI Xiaoxia², SHEN Aizong¹, NING Lijuan¹

Author Affiliations:¹Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei, Anhui 230001, China;

²Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350000, China

Abstract: **Objective** To investigate the cost-effectiveness of imipenem/cilastatin and meropenem in the treatment of patients with moderate to severe pulmonary infection. **Methods** Clinical data of 55 patients with moderate to severe pulmonary infections receiving imipenem/cilastatin and meropenem were collected by "PASS rational drug use monitoring system" in Fujian Provincial Hospital from January 2016 to June 2019. Inflammatory markers and clinical efficacy were compared between 2 groups before and after treatment. The occurrence of adverse drug reaction (ADR) was observed in 2 groups, and the plan of the two groups was conducted by cost-effectiveness analysis. **Results** There was no statistical significance in total effective rates between 2 groups ($P>0.05$). In addition to patients who were not responding to treatment, white blood cell count, neutrophil percentage, procalcitonin and c-reactive protein were lower than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). But there was no statistical significance in these indexes between 2 groups ($P>0.05$). The rates of adverse reactions in two groups were 8.00% and 3.33% respectively with no statistical significance ($P>0.05$). Cost-effectiveness analysis showed that the cost of imipenem/ cilastatin group was higher than that of meropenem group [(4 298.89±2 161.21) yuan vs. (3 121.60±1 292.81) yuan, $P<0.05$]. **Conclusion** The effectiveness and safety of imipenem/cilastatin are similar to meropenem. Meropenem is superior to imipenem/cilastatin in terms of economy.

Key words: Respiratory tract infections; Imipenem/cilastatin; Meropenem; Pharmacoeconomic; Costs and cost analysis

肺部感染是临床常见的呼吸系统疾病, 中重度肺部感染的病原菌以多重耐药的革兰氏阴性杆菌及金黄色葡萄球菌等多见^[1-2]。碳青霉烯类是一类抗菌谱广, 抗菌活性强的非典型 β -内酰胺酶抗生素, 因其具有对 β -内酰胺酶稳定以及毒性低等特

点, 已成为治疗严重细菌感染最主要的抗菌药物之一。然而, 近年来的一些研究发现, 碳青霉烯类抗菌药物的耐药率正逐渐上升^[3], 2016年由英国政府牵头, 调查抗生素耐药性的官方研究结果显示, 全球每年有70万人死于抗生素耐药性^[4]。为进一步

探讨碳青霉烯类药物临床有效性和合理性,拟对55例中重度肺部感染病人使用亚胺培南和美罗培南开展成本效果分析,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 选取标准 纳入标准:(1)临床诊断为肺部感染且经 CURB-65^[5] 评定为中重度的;(2)年龄≥18岁;(3)单独使用亚胺培南/西司他丁或美罗培南,且无药物过敏史。排除标准:(1)死亡、自动出院的;(2)合并多脏器功能衰竭、免疫缺陷者;(3)合并其他严重感染者;(4)病史资料不全或检验指标缺失的。

1.2 资料来源 通过“PASS合理用药监测系统”收集福建省立医院2016年1月至2019年6月临床诊断为肺部感染并使用亚胺培南/西司他丁或美罗培南抗感染治疗的病人的病历资料。按上述纳入与排除标准,最终获取病例55例,其中亚西组25例,美罗组30例。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.3 治疗方法 亚西组给予注射用亚胺培南西司他丁钠(默沙东制药有限公司,批号J20130123,批次T027973,规格:亚胺培南500 mg:西司他丁500 mg,135.31元/支),美罗组给予注射用美罗培南(重庆圣华曦药业股份有限公司,批号H20153252,批次08210101,规格:0.25 g,29.32元/支),具体用法用量见表2。

表2 两组中重度肺部感染两种药物的用法用量比较

组别	用法用量	例数
亚西组	1 g, iv.gtt q8 h	17
	1 g, iv.gtt q12 h	4
	1 g, iv.gtt q6 h	1
	2 g, iv.gtt q12 h	1
	2 g, iv.gtt q6 h	1
	1 g, iv.gtt q12 h+1g, iv.gtt q8 h	1
美罗组	1 g, iv.gtt q8 h	24
	1 g, iv.gtt q12 h	3
	0.5 g, iv.gtt q12 h	3

注:iv.gtt为静脉滴注,q12 h为每12小时1次,q8 h为每8小时1次,q6 h为每6小时1次。

1.4 观察指标及判定标准 记录两组病人使用药物前后的炎症指标(白细胞计数、中性比、降钙素原、C反应蛋白)、临床症状和体征(体温、呼吸等)及胸片情况。参照第二版《临床疾病诊断依据治愈好转标准》评价疗效^[6],痊愈:症状、体征、实验室检查均完全恢复正常;有效:病情明显好转,但仍有指标未恢复正常;无效/恶化:临床症状未缓解或加重,观察指标未改善或加重。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 药品不良反应的观察 观察病人在用药过程中是否出现药物相关的不良反应,亚西组,如:精神症状、恶心、呕吐等,美罗组,如:皮疹、腹泻等。记录其严重程度、处理情况及病人的转归。

1.6 成本的确认 药物经济学比较采取药物经济学成本-效果分析方法^[7],即以最低的成本实现相同的计划目标,从成本和效果两方面对研究方案进行分析。为避免数据偏差,本研究从医疗机构角度出发,以直接成本作为病人抗感染治疗成本,成本计算=抗感染药物费用+床位费+护理费+诊查费+其他费用。其他费用包括:不良反应处理费、配置费及输液费等。按2016年1月该院药品零售价格计算。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,完全随机设计的两组均数的比较采用成组 t 检验,治疗前后的均数比较采用配对 t 检验;否则以中位数(下、上四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料和等级资料以例数或百分率(%)表示,分别采用 χ^2 检验和秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人临床疗效比较 两组病人治疗后总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。亚西组2例无效/恶化病人中,1例用药后痰培养出嗜麦芽窄食单胞菌,改用莫西沙星等药物继续治疗;1例因感染控制不佳转入重症监护室。美罗组2例无效/恶化病人用药后痰培养出嗜麦芽窄食单胞菌,改用米诺环素等药物继续治疗后病情好转。

表1 两组中重度肺部感染病人一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	疗程/(d, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病/例				
					脑血管病	冠心病	支气管哮喘	COPD	其他
亚西组	25	19/6	69.24±16.27	10.68±5.26	6	6	1	5	7
美罗组	30	21/9	71.07±10.58	9.93±3.55	6	5	4	5	10
$t(\chi^2)$ 值		(0.247)	-0.186	-0.212			(1.980)		
P 值		0.619	0.632	0.549			0.739		

注:COPD为慢性阻塞性肺疾病,其他包括肺源性心脏病、支气管炎、膝关节炎、肿瘤。

表3 两组中重度肺部感染临床疗效比较/例(%)

组别	例数	痊愈	有效	无效/恶化	总有效 ^①
亚西组	25	1(4.00)	22(88.00)	2(8.00)	23(92.00)
美罗组	30	1(3.33)	27(90.00)	2(6.67)	28(93.33)

注:①两组总有效率比较, $\chi^2=0.056, P=0.972$ 。

2.2 两组总有效病人治疗前后炎症指标比较 去除治疗无效/恶化的病例后,两组总有效病人经治疗后的白细胞计数、中性比、降钙素原、C反应蛋白等指标显著低于治疗前($P<0.05$);而前后各指标两组间比较,均差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.3 两组不良反应比较 亚西组病人有2例出现精神症状,不良反应发生率为8.00%(2/25);美罗组中有1例出现肝功能异常,不良反应发生率为3.33%(1/30)。两组药品不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.576, P=0.585$)。

2.4 成本效果分析 亚西组中1例改用其他抗感染药物治疗后精神症状好转,另1例医嘱给予奥氮平5 mg 每晚1次口服对症处理,合计费用88.21元;美罗组医嘱给予5%葡萄糖注射液100 mL+还原型谷胱甘肽1.2 g 每日1次静脉滴注,合计费用91.32元。两组直接成本比较显示,亚西组病人的费用高于美罗组。增量成本效果分析显示,美罗组与亚西组比较,每多获得1个单位效果少花费960.40元,提示美罗组具有绝对优势。详见表5。

2.5 敏感性分析 因药物经济学研究中所采用的数据具有不确定性,会导致分析的结果有所偏差,因此需进行敏感性分析来验证相关结果^[8]。随着国家政策的变动,药品价格存在波动,假设其他费用不变,药品价格下降10%来进行敏感度分析。同时,因2.4成本-效果分析结果提示,美罗组较亚西组具有绝对优势,故仅分别将亚西组的有效率上调10%、美罗组的有效率下调10%做敏感性分析。结果显示,当两组药品价格分别下降10%时,与亚西组相比,美罗组每多获得1个单位效果分别少花费637.18元和1 195.11元,美罗组仍具有绝对优势;当亚西组的有效率上调10%、美罗组的有效率下调10%,亚西组每多获得1个单位效果分别多花费191.50元和159.61元。

表5 两组中重度肺部感染病人治疗的成本效果分析

项目	亚西组	美罗组	<i>t</i> (<i>U</i>)值	<i>P</i> 值
抗感染药物费用/ (元, $\bar{x} \pm s$)	4298.89± 2161.21	3121.60± 1292.81	2.390	0.022
床位费/ (元, $\bar{x} \pm s$)	520.00 (302.50, 805.00)	485.00 (360.00, 608.75)	(351.00)	0.685
护理费/ (元, $\bar{x} \pm s$)	480.60± 236.60	447.00± 159.84	0.626	0.534
诊查费/ (元, $\bar{x} \pm s$)	267.00± 131.44	248.33± 88.80	0.626	0.534
其他费用/ (元, $\bar{x} \pm s$)	99.00(73.50, 136.86)	94.50(73.50, 126.00)	(338.00)	0.530
总费用/ (元, $\bar{x} \pm s$)	5764.16± 2810.86	4486.83± 1697.60	1.990	0.054
总成本C/元	5 764.16	4 486.83		
总有效率E/%	92.00	93.33		
$\Delta C/\Delta E$		-960.40		

3 讨论

肺部感染是呼吸系统常见的一类疾病,主要指各类病原体导致的气管-支气管和肺实质的感染,也被称为下呼吸道感染^[9]。近年来,新的流行病学调查显示,肺部感染的病原学正发生较大变化,感染率的升高、新型病原菌的出现以及耐药菌株的增加,均导致临床抗感染治疗困难重重^[10]。我国住院病人中医院获得性下呼吸道感染发生率为1.76%~1.94%,下呼吸道感染已居医院获得性感染构成比之首^[11]。碳青霉烯类药物具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点,在中重度肺部感染经验性用药中发挥着极其重要的作用^[12]。其中,又以亚胺培南/西司他丁钠和美罗培南在临床上最为常用。

近年来,碳青霉烯类药物耐药菌株呈增多趋势,作为治疗革兰阴性菌的最后屏障,临床应用此类药物要严格控制^[13]。亚胺培南/西司他丁钠为复方制剂,是第一个碳青霉烯类 β -内酰胺类抗菌药物,西司他丁本身没有抗菌活性,但其可以防止亚胺培南被脱氢肽酶水解失去抗菌活性,因此两药可以发挥协同作用^[14]。已有研究证实,亚胺培南/西司他丁钠与其他 β -内酰胺类抗生素罕见交叉耐药现象,其对多种病原体、需氧/厌氧菌引起的混合感染,

表4 两组中重度肺部感染总有效病人治疗前后炎症检测指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	白细胞计数($\times 10^9/L$)		中性比/%		降钙素原($\mu g/L$)		C反应蛋白(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
亚西组	25	15.04±9.6	8.61±4.26 ^①	81.53±11.56	73.64±14.43 ^①	6.78±9.92	0.66±1.52 ^①	131.70±82.99	31.57±21.31 ^①
美罗组	30	12.65±6.55	8.68±3.82 ^①	84.11±9.85	70.17±9.15 ^①	6.62±9.56	0.42±0.77 ^①	103.64±85.78	24.16±19.93 ^①
<i>t</i> 值		1.013	-0.059	-0.860	0.980	0.050	0.544	0.856	0.792
<i>P</i> 值		0.318	0.953	0.394	0.334	0.961	0.591	0.400	0.439

注:①与治疗前比较, $P<0.05$ 。

以及在病原菌未确定前的早期治疗中发挥重要作用^[15]。安全性方面,已见亚胺培南/西司他丁钠引起癫痫的相关报道^[16],主要与亚胺培南有关,而与特异酶抑制剂西司他丁无关。本研究中一例病人就因脑出血合并使用亚胺培南出现精神症状,因此,对于脑梗死及中枢神经系统感染病人,亚胺培南/西司他丁钠应谨慎使用,并注意加强药学监护^[17]。

美罗培南为第二代碳青霉烯类抗菌药物,具有广谱、强效的优势,单药使用或与其他抗菌药物联用治疗重症肺部感染均有较好的疗效^[18]。有报道显示,对于治疗重度呼吸道感染,亚胺培南/西司他丁与美罗培南两种药物的疗效相近^[19],本研究结果与其相同。另外,因其C1位点的甲基结构,使其与亚胺培南/西司他丁相比,对脱氢肽酶具有较强稳定性,因此可以单独使用,且肾脏及中枢毒性减弱^[20]。Meta分析结果表明,美罗培南在治疗重症肺部感染方面具有更高的选择性^[21],但本研究两组不良反应的发生率方面差异无统计学意义,可能本研究为回顾性研究,且经过纳入标准及排除标准的筛选,导致可供研究的病例数较少;另一方面,研究药物的用药剂量、给药频次、用药疗程不尽相同,同时合并不同的基础疾病,可能会对研究的结果产生影响。

本研究发现,治疗中重度肺部感染,两组的总有效率均大于90%;两组治疗有效病人的炎症指标比较,均差异无统计学意义。但从药物经济学分析结果显示,美罗组具有较小的成本-效果比,即每获得一份临床效果所需的净成本美罗组更低。从直接成本组成角度分析,美罗培南的治疗成本显著低于亚胺培南/西司他丁,故抗感染药物成本是造成亚西组成本效果比高的主要原因。这表明,对于中重度肺部感染的治疗,两种药物均有较好的临床治疗效果与相对较高的安全性,但美罗培南经济性更优。综上所述,对于中重度肺部感染,美罗培南的有效性、安全性与亚胺培南/西司他丁相当,但经济性更优。在临床上没有相对禁忌的情况下,美罗培南可作为更优选择。但本研究纳入人群较少,后续还需多中心、大样本临床试验予以验证,以探索更为合理有效的治疗方案。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

[2] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.

[3] AVIV T, LAZAROVITCH T, KATZ D, et al. The epidemiological impact and significance of carbapenem resistance in *Pseudo-*

monas aeruginosa bloodstream infections: a matched case-control analysis [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2018, 39(10): 1262-1265.

[4] 刘昌孝. 全球关注: 重视抗生素发展与耐药风险的对策[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(1): 1-8.

[5] LIM WS, EERDEN MMVAN DER, LAING R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study [J]. *Thorax*, 2003, 58(5): 377-382.

[6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 46.

[7] 刘丽娟, 钱莉玲. 卫生经济学评价及其在新生儿学科中的应用[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(6): 465-471.

[8] 孟安娜, 谢茵, 杨长青, 等. 我院普外科术后多种镇痛方案的药物经济学评价[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(3): 200-203.

[9] 黎毅敏. 肺部感染病原学流行病学的变迁给我们的提示[J/OL]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2016, 2(3): 167-170. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2016.03.006.

[10] ZHANG Y, ZHANG F, WANG H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, 5: 36-41.

[11] 文细毛, 吴安华. 全国医院感染横断面调查结果的变化趋势研究[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(1): 16-18.

[12] KALIL AC, METERSKY ML, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.

[13] 李晓敏, 孙宇, 梁永利, 等. 亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗开颅术后颅内感染的比较分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(16): 1396-1400.

[14] 李梅, 李琼阁, 高靓, 等. 国产与进口亚胺培南西司他丁钠治疗重症下呼吸道感染的成本-效果比较[J]. 中国药房, 2016, 27(14): 1881-1883.

[15] 董玲芳, 张伟, 王文义, 等. 亚胺培南在重症感染患者体内的药物动力学研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(1): 5-7.

[16] 许祎, 王金平, 陈晓蕾. 1例亚胺培南西司他丁致四肢抽搐的病例分析[J]. 今日药学, 2015, 25(8): 598-600.

[17] 张军娣, 崔向丽, 刘丽宏, 等. 亚胺培南西司他丁致癫痫的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21): 2566-2567.

[18] TORRES A, ZHONG N, PACHL J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 285-295.

[19] 王红霞. 美罗培南与亚胺培南/西司他丁治疗重度呼吸道感染的效果比较[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(23): 125-127.

[20] 雷文洁, 朱惠新. 美罗培南与亚胺培南-西司他丁钠治疗下呼吸道感染疗效研究[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(3): 4-5.

[21] 张翔云, 赵旭, 代大顺, 等. 美罗培南与亚胺培南/西司他丁治疗重症肺部感染的Meta分析[J]. 山东医药, 2018, 58(22): 54-57.

(收稿日期: 2019-09-27, 修回日期: 2019-11-19)