

3种方案治疗A族β溶血性链球菌致急性上呼吸道感染的最小成本分析^Δ

郑佳映^{1*},李娟²,冯立^{3#}(1.西南大学医院药剂科,重庆 400715;2.西南大学医院眼耳鼻喉科,重庆 400715;3.重庆市第六人民医院药剂科,重庆 400060)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2322-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.05

摘要 目的:对治疗A族β溶血性链球菌(GAS)致急性上呼吸道感染的3种方案的经济性进行评价。方法:采用回顾性研究方法,选择我院2014年3月—2016年3月临床表现为急性上呼吸道感染且用咽拭子试验分离出GAS呈阳性的患者71例,按用药方法不同分为A组(16例)、B组(30例)和C组(25例)。A、B、C组患者分别采用一次性肌内注射苄星青霉素(120万U)、口服青霉素V钾(约0.5g,q8h,疗程10d)、口服阿莫西林舒巴坦匹酯(1.0g,bid,疗程10d)3种治疗方案,观察临床疗效及细菌清除情况,并对3种方案进行经济学评价。结果:3组患者的治愈率分别为87.50%、90.00%、92.00%,细菌清除率分别为88.24%、87.88%、92.59%,差异均无统计学意义($P>0.05$),故采用最小成本分析法进行药物经济学评价。3种方案的成本分别为237.79、279.49、400.40元,其中C方案的治愈率和细菌清除率最高,但成本也最高。敏感度分析结果与最小成本分析结果一致。结论:对于明确病原性细菌为GAS所致的反复发作的上呼吸道感染且有诱发风湿热风险的患者,肌内注射苄星青霉素可作为首选治疗方案;对于不愿接受注射用青霉素治疗且能保证用药时间的患者,可选择口服青霉素V钾;对于普通青霉素治疗效果不佳的患者,可选择

- 糖尿病网膜病变的成本-效用分析[J].药品评价,2013,10(20):23-24.
- [18] 辛倩倩.广州市艾滋病检测策略的卫生经济学评价[D].北京:中国疾病预防控制中心,2013.
- [19] 叶诗敏,刘芳.PICC置管的成本效用分析[J].医药前沿,2013(21):130-131.
- [20] 康倩,余正.EGFR-TKIs类药物治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J].中国药物评价,2013,30(5):305-308.
- [21] 袁强,刘华,孙一睿,等.去骨瓣减压术成本效用分析[J].卫生经济研究,2012(10):35-39.
- [22] 袁强,刘华,姚海军,等.华东地区颅脑创伤患者行去骨瓣减压术的成本效用分析[J].中国预防医学杂志,2012,13(11):853-857.
- [23] 陈颖,陈静瑜,王振兴.肺移植与肺减容术治疗终末期肺气肿的疗效分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2012,19(2):141-144.
- [24] 刘晓芳,何佳,何敏,等.高强度聚焦超声和子宫切除手术治疗子宫肌瘤的有效性及其成本效用分析[J].临床超声医学杂志,2012,14(11):771-773.
- [25] 常亮,常靖,冯石献,等.癫痫综合干预成本-效用分析[J].中华流行病学杂志,2012,33(9):912-916.
- [26] 潘新娟,冯艳铭,庄贵华.中国不同抗-HAV流行区儿童接种甲型肝炎疫苗的成本效用分析[J].中华流行病学杂志,2012,33(8):862-866.
- [27] 燕方龙,李洪森,郭弘巍,等.治疗儿童原发性生长激素缺乏症的药物经济学分析[J].上海医药,2012,33(7):19-20.
- [28] 黄铭川.溶栓胶囊在高脂血症群体中预防血栓性疾病的效果及经济学评价[D].太原:山西医科大学,2012.
- [29] 张歆,江震,江启成.口服双膦酸盐药物的骨质疏松患者临床和经济不依从性研究[J].国外医学卫生经济分册,2012,29(4):166-172.
- [30] 张方,傅书勇,王曼,等.急性缺血性脑卒中两种治疗方案的成本-效用分析[J].中国新药杂志,2011,20(11):1038-1043.
- [31] 李国荣,乔友林,马莉,等.疾病筛查方法和策略的计量评价研究[J].中国卫生统计,2011,28(3):261-263.
- [32] 刘进,刘浩,李涛,等.Coflex棘突间动力重建术与360°融合术治疗单节段腰椎退变性疾病的成本-效用分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(8):893-898.
- [33] 万小敏,彭六保,谭重庆,等.运用Markov模型进行药物经济学评价的方法概述及国外研究实例分析[J].中国药房,2009,20(14):1046-1049.
- [34] 李鹤,夏苏建.Markov模型在药物经济学评价中的应用现状[J].药物评价研究,2013,36(5):382-385.
- [35] 《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:2011版[J].中国药物经济学,2011,6(3):6-48.
- [36] 杨道威,莫少雄,张秋云,等.浅谈意愿支付法[J].中国药物经济学,2007,2(4):57-60.
- [37] 马起山,邹宇华,张顺祥,等.广州市乙型肝炎相关疾病住院病例无形费用及其影响因素分析[J].中华流行病学杂志,2011,32(8):764-767.
- [38] Colucci L, Bosco M, Fasanaro AM, et al. Alzheimer's disease costs: what we know and what we should take into account[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(4):1311-1324. (收稿日期:2016-06-19 修回日期:2016-11-14) (编辑:胡晓霖)

Δ 基金项目:西南大学基本科研业务费专项资金项目(No.XDJK2014C084)

* 主管药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:023-68252265。E-mail:lesliezj921@tom.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:药物制剂、临床药学、职业病药物防治。电话:023-61929161。E-mail:40504585@qq.com

口服阿莫西林舒巴坦匹酯。

关键词 A族β溶血性链球菌;急性上呼吸道感染;青霉素类抗菌药物;最小成本分析;药物经济学

Cost-minimization Analysis of 3 Therapeutic Plans for Acute Upper Respiratory Tract Infection Caused by Group A β-hemolytic Streptococcus

ZHENG Jiayi¹, LI Juan², FENG Li³ (1. Dept. of Pharmacy, Southwest University Hospital, Chongqing 400715, China; 2. Dept. of Eye and ENT, Southwest University Hospital, Chongqing 400715, China; 3. Dept. of Pharmacy, Chongqing Sixth People's Hospital, Chongqing 400060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economical efficiency of 3 therapeutic plans for acute upper respiratory tract infection caused by group A β-hemolytic streptococcal (GAS). METHODS: In retrospective study, 71 GAS positive patients with acute upper respiratory tract infection in our hospital during Mar. 2014-Mar. 2016 were selected and divided into group A (16 cases), B (30 cases), C (25 cases) according to medication method. Group A, B, C were given intramuscular injection of benzathine benzylpenicillin (1 200 000 U), oral administration of penicillin V potassium (0.5 g, q8 h, 10 d) or oral administration of amoxicillin sulbactam (0.5 g, bid, 10 d), respectively. Clinical efficacy and bacterial clearance were observed, and economics of 3 therapeutic plans were evaluated. RESULTS: The cure rates of 3 groups were 87.50%, 90.00%, and 92.00%; bacterial clearance rates were 88.24%, 87.87%, and 92.59%, respectively; there was no statistical significance ($P>0.05$). Cost-minimization analysis was adopted for pharmacoeconomic evaluation. The costs of 3 groups were 237.79, 279.49, 400.40 yuan, respectively. The cure rate and bacterial clearance rate of therapeutic plan C were the highest, but its cost also was the highest. The results of sensitivity analysis were consistent with the results of cost-minimization analysis. CONCLUSIONS: The intramuscular injection of benzathine benzylpenicillin can be served as first choice therapeutic plan for recurrent upper respiratory tract infection caused by GAS and patients with rheumatic fever risk. The patients who are reluctant to be treated with penicillin but guarantee medication time can take penicillin V potassium orally. The patients with poor efficacy of common penicillin can take amoxicillin sulbactam pivoxil.

KEYWORDS Group A β-hemolytic streptococcus; Acute upper respiratory tract infection; Penicillin antibiotics; Cost-minimization analysis; Pharmacoeconomics

A族β溶血性链球菌(Group A β-hemolytic streptococcus, GAS)是致病性最强的一种链球菌,广泛存在于自然界、人及动物粪便和健康人的鼻咽部,是急性呼吸道感染尤其是上呼吸道感染的主要致病菌,可引发急性咽炎和扁桃体炎,也可引起严重的侵袭性感染、风湿热、风湿性心脏病和急性肾小球肾炎等^[1]。因此,对GAS感染的早期诊断和对症治疗具有重要意义。近年来,西南大学医院(以下简称“我院”)门、急诊收治的患者中罹患上呼吸道感染的病例数均居于首位,抗菌药物的使用比例和费用支出较高^[2]。本研究以实验室检查确诊的GAS所致的急性上呼吸道感染为模型,对3种给药方案的成本-效果进行分析,为GAS的临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 (1)临床表现为咽痛(急性发作)、伴/不伴渗出的咽部红斑、扁桃体肿大、软腭瘀点、悬雍垂充血水肿、不同程度的发热(38~40℃)。(2)采用A群溶血性链球菌抗原检测试剂盒进行初筛,阳性者取双扁桃体或后咽部分泌物进行实验室培养呈GAS阳性;(3)患者外周静脉血血清中抗链球菌溶血素“O”(ASO)的滴度>300 U/mL^[3]。

1.1.2 纳入标准 (1)符合上述诊断标准者;(2)年龄为5~65岁;(3)近期未接受过医院治疗且未自行服用抗菌药物。

1.1.3 排除标准 (1)已接受过抗菌药物治疗者;(2)β-内酰胺类药物过敏者;(3)妊娠或哺乳期妇女。

1.1.4 分组 采用回顾性研究方法,选择我院2014年3月—2016年3月符合上述纳入标准的急性上呼吸道感染患者71例,按用药方法不同分为A组(16例)、B组(30例)和C组(25例)。3组患者的性别、年龄、身高、体质量、病情等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups

组别	n	性别 (男/女),例	年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	身高($\bar{x}\pm s$), cm	体质量($\bar{x}\pm s$), kg	病情(医师判断),例		
						严重	较重	轻
A组	16	6/10	20.3±8.1	165±9.8	56.4±3.1	8	8	0
B组	30	11/19	24.3±8.2	160±10.2	60.1±3.8	15	14	1
C组	25	15/10	22.8±7.9	163±10.0	59.6±3.4	12	12	1

1.2 治疗方法

治疗方案参考美国心脏协会风湿热的预防与急

性链球菌咽炎的诊治意见^[3]和《抗菌药物临床应用指导原则》^[4]进行。A组患者一次性肌内注射注射用苄星青霉素(华北制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20044727,规格:120万U/支,单价:4.79元/支)120万U;B组患者口服青霉素V钾片(东药集团沈阳施德药业有限公司,批准文号:国药准字H21023896,规格:0.236g/片,单价:0.84元/片)约0.5g(2片),q8h,疗程10d;C组患者口服阿莫西林舒巴坦匹酯片[珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,批准文号:国药准字H20010663,规格:0.5g(阿莫西林0.25g+舒巴坦匹酯0.25g/片),单价:4.285元/片]1.0g,bid,疗程10d。

1.3 疗效评价方法

参考美国心脏病协会风湿热的预防与急性链球菌咽炎的诊治意见^[3]进行疗效评价——治愈:治疗后症状、体征、实验室检查指标均恢复正常;好转:治疗后病情有好转,症状、体征、实验室检查指标部分恢复正常;无效:用药治疗72h以上病情无改善或加重。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成本计算

在药物经济学中,成本是指某一特定非药物治疗方案或药物治疗方案所消耗资源的总价值,包括直接成本、间接成本和隐性成本,以货币表示具有较高的参考意义^[5-6]。为避免计算数据偏差,本研究只统计直接医疗成本,未统计直接非医疗成本(如交通费、营养费、陪护费等)、间接成本(如误工费)和隐性成本(如忍受疾病所致的生理和精神痛苦等)^[5]。本研究中的直接医疗成本包括单例患者所涉及的挂号费、材料费、检验费、药费和治疗费。其中,挂号费因为同一疾病相差不大,3组费用一致。3组检验费也相同,包括A群溶血性链球菌抗原检测试剂盒109元+咽拭子采集培养费118元。A组患者涉及治疗费4元(皮试、注射费各2元),B、C组患者不涉及治疗费。故本研究所计算的 $C = C_{挂} + C_{材} + C_{检} + C_{药} + C_{治}$ 。所有费用均以2014年3月我院收费价格计算,结果见表2。本研究时间跨度为2年,成本计算应考虑贴现问题^[6],故取8%的贴现率^[7]进行计算。

表2 3组患者(单例)的成本统计结果(元)

组别	n	$C_{挂}$	$C_{材}$	$C_{检}$	$C_{药}$	$C_{治}$
A组	16	2	109	118	4.79	4
B组	30	2	109	118	50.40	0
C组	25	2	109	118	171.40	0

2.2 效果评价

效果是指所关注的特定药物治疗方案的临床结果,用某种特定的治疗目标或用非货币单位表示^[6]。本研究选用临床治愈率和细菌清除率作为效果指标。3组患者的临床疗效比较见表3。由表3可知,3组患者的治愈率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 3组患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacies among 3 groups [case (%)]

组别	n	治愈	好转	无效
A组	16	14(87.50)	1(6.25)	1(6.25)
B组	30	27(90.00)	2(7.41)	1(3.70)
C组	25	23(92.00)	2(8.70)	0(0)

此外,多数GAS致上呼吸道感染患者经抗菌药物治疗后都有明显的效果,GAS能被清除,只有少数患者在疗程结束后仍有症状或症状复发^[8]。本研究将全部患者在完成疗程后再进行一次咽拭子培养,观察用药前后细菌清除情况。按清除、未清除、替代(培养原致病菌消失但又分离出新致病菌)3种情况进行评定,并计算细菌清除率。结果可得,3组患者的细菌清除率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 3组患者的细菌清除率比较

Tab 4 Comparison of bacterial clearance rate among 3 groups

组别	n	分类	β 溶血性链球菌A,株	β 溶血性链球菌C,株	β 溶血性链球菌G,株	隐密溶血杆菌,株	嗜血流感杆菌,株	合计,株	细菌清除率,%
A组	16	清除	15	0	0	0	0	15	88.24
		未清除	1	0	0	1	0	2	
		替代	0	0	0	0	0	0	
		合计	16	0	0	1	0	17	
B组	30	清除	27	1	0	0	1	29	87.88
		未清除	3	0	0	0	0	3	
		替代	0	0	0	0	1	1	
		合计	30	1	0	0	2	33	
C组	25	清除	24	0	1	0	0	25	92.59
		未清除	1	0	0	0	1	2	
		替代	0	0	0	0	0	0	
		合计	25	0	1	0	1	27	

2.3 药品不良反应

C组患者出现2例胃肠道不适,能耐受,故均未停药,也未做任何处理,因而未增加其他治疗费用。

2.4 最小成本分析

本研究中3种药物治疗方案的治愈率与细菌清除率均较高,且3组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明GAS对3种抗菌药物均敏感。药物经济学研究中,在效果相同的情况下可采用最小成本分析法进行经济学评价,成本较小的方案即为较佳方案^[6]。从上述结果可知,A、B、C组方案的成本分别为237.79、279.49、400.40元,方案A的成本较低。

2.5 敏感度分析

在药物经济学研究中,由于选择的数据具有不确定性和变化性等因素,对研究结果会造成影响,为此需进行敏感度分析,了解所分析的数据在一定范围内变化是否会影响研究结论^[6]。根据新一轮医药体制改革的要求,医院药品将取消加成,故本研究假设3组治疗方案中的药品费用下降15%;又根据本地区医改方案中调整医疗服务费用的相关政策,将治疗费用上涨50%,检查费用中涉及人工操作的费用(如细菌培养费)增加20%,其他费用保持不变,重新计算成本($C_{总}=C_{挂}+C_{材}+C_{检}\times 120\%+C_{药}\times 85\%+C_{治}\times 150\%$),结果见表5。由表5可知,敏感度分析结果与最小成本分析结果一致,说明本研究结论可信。

表5 敏感度分析结果

Tab 5 Results of sensitivity analysis

组别	n	C _挂	C _材	C _检	C _药	C _治	C _总
A组	16	2	109	141.60	4.07	6	262.67
B组	30	2	109	141.60	42.84	0	295.44
C组	25	2	109	141.60	145.69	0	398.29

3 讨论

引起上呼吸道感染的病原微生物非常多,如病毒类有流感及副流感病毒、鼻病毒、冠状病毒、腺病毒、合胞病毒、肠道病毒、疱疹病毒等;细菌类有链球菌、流感嗜血杆菌、溶血隐秘杆菌、淋病奈瑟菌等;其他还有肺炎支原体、肺炎衣原体等。其中,病原性细菌中,GAS的感染率最高(约90%)^[8-9],其并发症风湿热、风湿性心脏病、急性肾小球肾炎易造成严重后果,并使后期治疗的医疗成本显著增加。因此,早期准确诊断GAS感染是对症治疗的关键。

青霉素类抗菌药物一直是抗GAS的首选药物,国内报道GAS对青霉素类药物的耐药率不到10%^[10]。本研究中3种药物治疗方案均选择对GAS高度敏感的青霉素类抗菌药物,从成本-效果分析结果来看,3种方案的治愈率和细菌清除率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且均较高,这也印证了青霉素类抗菌药物对GAS的治疗有效。但3种方案各有利弊:C方案的治愈率和细菌清除率最高,但是其治疗成本也最高;A方案的治疗成本最低,且其长效作用减少了用药次数,但需注射给药,对操作者注射技术有一定要求,且注射时局部疼痛感强,注射后需要对多数注射部位作热敷处理以增强局部吸收,导致患者依从性不高;B、C方案属于口服药物治疗方案,治疗时间较长,即使临床症状消失也还需继续服药一段时间以防复发,但患者的治疗时间无法保证,增加了治疗不彻底的风险。

综上所述,本研究仅以我院临床药物治疗方案为基础,根据药物经济学方法拟定最佳给药方案。结果可

得,对于明确病原性细菌为GAS所致的反复发作的上呼吸道感染且有诱发风湿热风险的患者,肌内注射苄星青霉素可作为首选治疗方案;对于不愿接受注射用青霉素治疗且能保证用药时间的患者,可选择口服青霉素V钾片;对于普通青霉素治疗效果不佳的患者,可选择口服阿莫西林舒巴坦匹酯片。但由于涉及青霉素类抗菌药物,故均需做好皮试。

参考文献

- [1] Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al. *Manual of clinical microbiology*[M]. 10th edition. Herndon: ASM Press, 2011:2630-2632.
- [2] 郑佳映,冯立,王慧容.某二级医院住院患者2010—2012年抗菌药物使用强度分析[J].中国药房,2013,24(10):882-884.
- [3] Gerber MR, Eaton C, Gewitz M, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics[J]. *Circulation*, 2009, 119(11): 1541-1551.
- [4] 国家卫生计生委,国家中医药管理局,解放军总后勤部卫生部.抗菌药物临床应用指导原则:2015版[S].北京:人民卫生出版社,2015:48-55.
- [5] 蒙光义,王冬晓,庞家莲,等.利拉鲁肽和甘精胰岛素治疗2型糖尿病的最小成本分析[J].中国药房,2016,27(17):2309-2313.
- [6] 刘国恩,胡善联,吴久鸿.中国药物经济学评价指南:2011版[J].中国药物经济学,2011,6(3):46-47.
- [7] 孙利华,宗欣.对我国药物经济学评价中贴现率选择问题的思考[J].中国新药杂志,2010,19(5):737-739.
- [8] 方辉,王厚芳,孙芾,等.A群溶血性链球菌快速检测在上呼吸道感染诊断中的应用[J].江西医学检验,2007,25(5):419-422.
- [9] 冯利娟,杨永弘,俞桑洁,等.儿童A族β溶血性链球菌分离株抗生素耐药模式的研究[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(2):127-130.
- [10] 赵佳琛,彭晓旻,杨鹏,等.2013年北京市儿童A组链球菌药敏结果分析[J].中国卫生检验杂志,2010,25(15):2623-2625.

(收稿日期:2016-12-06 修回日期:2017-04-27)

(编辑:胡晓霖)