

五水头孢唑林钠对比头孢唑林钠治疗细菌感染的成本-效果分析

李洁*,陈赫军,董维森#,李凤蕾,王立丹(哈励逊国际和平医院药学部,河北衡水 053000)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4050-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.05

摘要 目的:对比五水头孢唑林钠与头孢唑林钠治疗细菌感染的成本-效果,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,收集2014年11月—2015年12月我院使用五水头孢唑林钠或头孢唑林钠治疗细菌感染的患者207例,其中五水头孢唑林钠组109例、头孢唑林钠组98例。两组患者分别给予相应的药物2 g, bid, ivgtt, 用药疗程不超过7 d。对比两组患者的临床疗效、细菌学疗效及安全性,并对两种治疗方案进行药物经济学评价。结果:五水头孢唑林钠组和头孢唑林钠组患者的临床有效率分别为89.91%和74.49%,差异有统计学意义($P < 0.05$);细菌清除率分别为76.32%和72.13%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者用药期间均未见药物相关的不良反应发生。五水头孢唑林钠组和头孢唑林钠组方案的短期(7 d)治疗成本分别为4 391.43和3 396.19元,以临床有效率作为效果指标的成本-效果比分别为48.84、45.59,增量成本-效果比为64.55,小于我市人均国内生产总值。敏感度分析结果支持成本-效果分析结果。结论:在我市现有经济条件下,使用五水头孢唑林钠治疗细菌感染较头孢唑林钠更具有成本效果优势。

关键词 五水头孢唑林钠;头孢唑林钠;细菌感染;成本-效果分析;药物经济学

Cost-effectiveness Analysis of Cefazolin Sodium Pentahydrate versus Cefazolin Sodium in the Treatment of Bacterial Infection

LI Jie, CHEN Hejun, DONG Weisen, LI Fenglei, WANG Lidan (Dept. of Pharmacy, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the cost-effectiveness of cefazolin sodium pentahydrate versus cefazolin sodium in treatment of bacterial infection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: In retrospective study, 207 bacterial infection patients receiving cefazolin sodium pentahydrate or cefazolin sodium were selected from our hospital during Nov. 2014 to Dec. 2015, including 109 cases in cefazolin sodium pentahydrate group and 98 cases in cefazolin sodium group. Both groups received relevant medicine 2 g, bid, ivgtt, within 7 d. The clinical efficacies, bacteriological efficacies and safety of 2 groups were compared, and pharmacoeconomics of 2 therapy plans were evaluated. RESULTS: The clinical response rates of cefazolin sodium pentahydrate group and cefazolin sodium group were 89.91% and 74.49%, with statistical significance ($P < 0.05$); bacterial clearance rates were 76.32% and 72.13%, with no statistical significance ($P > 0.05$). No drug-related ADR occurred in 2 groups during the treatment. Total short-term (7 d) cost of cefazolin sodium pentahydrate group and cefazolin sodium group respectively were 4 391.43 yuan and 3 396.19 yuan. Using clinical response rate as effect index, cost-effectiveness ratio of them were 48.84 and 45.59, and incremental cost-effectiveness ratio was 64.55, which was lower than per capita GDP of Hengshui city. The sensitivity analysis results were in agreement with the cost-effectiveness analysis. CONCLUSIONS: Under the current economic situation of Hengshui city, cefazolin sodium pentahydrate has cost-effectiveness advantage in the treatment of bacterial infection than cefazolin sodium.

KEYWORDS Cefazolin sodium pentahydrate; Cefazolin sodium; Bacterial infection; Cost-effectiveness analysis; Pharmacoeconomics

头孢唑林钠属于第一代头孢菌素类药物,具有广谱、高效、安全、价廉等优点,是经循证医学证明的围术期预防性用药的首选药物。五水头孢唑林钠是由中国食品药品检定研究院与深圳华润九新药业有限公司联合研制的国家四类新药,是在头孢唑林钠的化学结构中引入5份结晶水,其药物溶液稳定性明显优于头孢唑林

钠^[1]。循证医学研究显示,五水头孢唑林钠作为手术预防性用药的效果与头孢唑林钠无明显差异,但作为抗感染治疗的疗效较头孢唑林钠好^[2]。李金成等^[3]的研究显示,头孢唑林钠和五水头孢唑林钠预防I类切口手术感染的有效率均为100%,但头孢唑林钠的经济性优于五水头孢唑林钠。笔者在前期刊文献复习时,尚未检索到两种头孢唑林钠对细菌感染治疗的药物经济学研究。目前,在我国多数基层医院中,五水头孢唑林钠已取代头孢唑林钠广泛用于抗感染治疗。因此,为评价其合理性,本研究以我院患者为研究对象,采用成本-效果分析

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0318-2181221。E-mail:jalimy528@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:0318-2181221。E-mail:2035055895@qq.com

法对五水头孢唑林钠和头孢唑林钠治疗细菌感染的方案进行经济学分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)感染诊断明确;(2)入院前未使用任何抗菌药物和具有抗菌活性的中药制剂;(3)药物用量均符合说明书规定,无超剂量用药现象。

排除标准:(1)伴有严重肝、肾功能不全的患者;(2)长期使用免疫抑制剂及糖皮质激素的患者;(3)信息及病例资料不完整者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)婴幼儿。

1.2 资料来源

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,采用回顾性研究方法,选择2014年11月—2015年12月入住我院的细菌感染患者207例。其中,使用五水头孢唑林钠者109例,包括男性62例、女性47例;年龄14~79岁,平均年龄为(43.2±11.7)岁;呼吸系统感染48例,皮肤及其附件感染33例,妇科感染17例,消化系统感染11例。使用头孢唑林钠者98例,包括男性57例、女性41例;年龄15~81岁,平均年龄为(41.9±12.1)岁;呼吸系统感染44例,皮肤及其附件感染31例,妇科感染13例,消化系统感染10例。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

五水头孢唑林钠组和头孢唑林钠组患者在原发疾病治疗和术后支持治疗的基础上分别给予注射用五水头孢唑林钠(深圳华润九新药业有限公司,批准文号:国药准字H20051244,规格:1.0 g)和注射用头孢唑林钠(华北制药河北华民药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054510,规格:0.5 g)2 g, bid, ivgtt,用药疗程不超过7 d。7 d后若感染治疗效果不明显即考虑更换治疗方案,此时临床疗效按无效计入,成本只计算前7天的,更换方案成本不计入本研究。

1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)观察两组患者临床疗效。疗效评价标准参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[4],依据患者临床症状、体征、实验室检查和细菌学检查结果进行综合评价——痊愈:患者临床症状、体征完全消失,实验室检查完全正常,细菌学检查呈阴性;显效:患者临床症状、体征完全消失,实验室检查基本正常,细菌学检查呈阴性;有效:患者临床症状、体征明显好转,实验室检查基本正常,细菌学检查呈阴性;无效:患者临床症状、体征无变化甚至加重。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。(2)观察两组患者细菌学疗效。细菌学疗效按病原菌清除、部分清除、未清除、替换、再感染5级标准评定^[5]——清除:治疗结束后无病原菌检出;部分清除:治疗结束后原有多种病原菌至少有1种被清除;未清除:治疗结束后原病原菌仍存在;替换:治疗结束后原病原菌被清除,但又检出新的病原菌(但没有

任何症状,无需治疗);再感染:治疗结束后检出新的病原菌,存在明显的感染症状,需要临床干预。细菌培养阳性率=细菌培养阳性患者例数/总例数×100%;细菌清除率=清除株数/细菌培养阳性株数×100%。(3)记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 成本的确定

成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。由于间接成本和隐性成本受各种因素影响较大,计算较复杂,故暂不予以考虑。本研究所述成本指的是直接医疗成本,包括治疗费、检验费、检查费、护理费、床位费和药费等。其中药费包括抗菌药物费用、原发疾病针对性药物治疗及其他支持治疗药物费用和处理药物致不良反应相关费用。由于感染部位原发疾病的针对性治疗用药不完全相同,故原发疾病针对性治疗及其他支持治疗的药物费用不纳入本研究成本范围。因此,本研究所述成本最终确定为治疗费、检验费、检查费、护理费、床位费和抗菌药物费用及处理药物致不良反应相关费用。又由于患者间的治疗费、检查费和护理费不可能相同,故用平均值进行描述;检验费和床位费每日成本一致。

治疗费包括换药(不含大换药,7元/次)、输液(6元/次)、静脉采血(9元/次)、大换药(18元/次)、呼吸机辅助通气(5.5元/h)等;检验费包括血常规检查(72元/次)、肝、胆、肾功能检查(184元/次)、尿常规检查(51元/次)、电解质测定(86元/次)、凝血功能检查(95元/次)、胆固醇、三酰甘油测定(76元/次)、肝炎传染病检查(55元/次)、微生物检查(25元/次)等;护理费包括重症监护费(7.2元/h)、I级护理(8.8元/d)、II级护理(5.5元/d)、吸痰、口腔等护理(8.8元/次);床位费包括监护病房床位费(24元/d)、普通病床费用(18元/d)、加床费(10元/d)。

1.6 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 t 检验;计数资料和等级资料均以例数和率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

五水头孢唑林钠组患者的总有效率为89.91%(98/109),显著高于头孢唑林钠组的74.49%(73/98),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	痊愈,例	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
五水头孢唑林钠组	109	27	35	36	11	89.91
头孢唑林钠组	98	18	30	25	25	74.49
Z						1.99
P						0.047

2.2 两组患者细菌清除率比较

五水头孢唑林钠组患者共有76例培养出细菌,阳性率为69.72%;共检出细菌76株,治疗结束后清除58株、部分清除6株、未清除4株、替换5株、再感染3株,清除率为76.32%。头孢唑林钠组患者共有61例培养出细

菌,阳性率为62.24%;共检出细菌61株,治疗结束后清除44株、部分清除7株、未清除3株、替换2株、再感染5株,清除率为72.13%。两组患者细菌培养阳性率和细菌清除率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别为1.13、0.56, P 分别为0.26、0.58)。

2.3 不良反应

两组患者在用药期间均未见与药物相关的不良反应发生,患者耐受性好。

2.4 成本分析

两组患者的治疗费、检验费、检查费、护理费和床位费比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但药费差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者人均直接医疗成本比较($\bar{x} \pm s$,元)

Tab 2 Comparison of treatment cost between 2 groups($\bar{x} \pm s$, yuan)

组别	<i>n</i>	治疗费	检验费	检查费	护理费	床位费	药费	合计
五水头孢唑林钠组	109	430.85±57.82	871.54±61.42	612.68±66.21	318.64±37.48	197.38±24.56	1 960.37±198.74	4 391.53±238.37
头孢唑林钠组	98	420.19±55.38	860.19±57.58	600.86±65.87	310.77±31.83	198.82±25.33	1 021.36±156.32	3 396.19±226.41
<i>t</i>		1.21	1.37	1.29	1.63	1.61	37.97	30.80
<i>P</i>		0.18	0.18	0.20	0.10	0.11	<0.000 1	<0.000 1

2.5 成本-效果分析

本研究以临床疗效为主要效果指标,分别对五水头孢唑林钠和头孢唑林钠治疗细菌感染的药物方案进行经济学评价。由于五水头孢唑林钠的临床总有效率显著高于头孢唑林钠,故采用成本-效果分析法进行总体经济学分析。成本-效果分析是指以特定的临床治疗目的为衡量指标,计算不同方案或疗法的单位治疗效果所用的成本,以成本-效果比(C/E)表示。在多数情况下, C/E 越低,表明产生1份效果所需要的成本越低,但由于 C/E 的相对性,在各方案互斥时,仅靠 C/E 容易得出错误的结论。因此,对互斥方案应进行增量分析,计算增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),即以最低成本方案为参照,其他方案与之比较形成的成本差额与效果差额的比值^[6]。目前世界贸易组织(WTO)关于成本效果阈值分析的推荐意见为:当 $\Delta C/\Delta E <$ 人均国内生产总值(GDP)时,可认为增加的成本完全值得,具有成本效果优势;当人均GDP $<\Delta C/\Delta E <$ 3倍人均GDP时,认为增加的成本可以接受,具有成本效果优势;当 $\Delta C/\Delta E >$ 3倍人均GDP时,则认为增加的成本不值得,不具有成本效果优势^[7-8]。2015年,我市人均GDP为27 580.59元,将其调整到与本研究周期(7 d)一致时的阈值为528.94元(27 580.59/365×7)。本研究结果显示,两组给药方案的成本分别为4 391.53、3 396.19元, C/E 分别为48.84、45.59, $\Delta C/\Delta E$ 为64.55,小于上述阈值,说明五水头孢唑林钠用于细菌感染较头孢唑林钠更具有成本效果优势,详见表3。

表3 两组给药方案的成本-效果分析结果

Tab 3 Results of cost-effectiveness analysis of 2 groups

组别	成本(<i>C</i>),元	效果(<i>E</i>),%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
五水头孢唑林钠组	4 391.53	89.91	48.84	64.55
头孢唑林钠组	3 396.19	74.49	45.59	

2.6 敏感度分析

在药物经济学研究中有很多参数具有不确定性,这些不确定因素将会影响药物经济学评价结果的准确性和可靠性,这时就需要进行敏感度分析。影响药物经济学分析的主要因素之一是药品价格波动,随着医疗体制改革的逐渐推进,药品零差价销售已成为趋势,故本研

究假设“零加成”政策下,药品价格下降15%,其他费用保持不变,进行敏感度分析。结果显示,两组给药方案的 C/E 及 $\Delta C/\Delta E$ 均不受药品价格波动影响,敏感度分析结果支持上述成本-效果分析结果,详见表4。

表4 两组给药方案的敏感度分析结果

Tab 4 Results of sensitivity analysis of 2 groups

组别	<i>C</i> ,元	<i>E</i> ,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
五水头孢唑林钠组	4 097.47	89.91	45.57	55.41
头孢唑林钠组	3 242.99	74.49	43.54	

3 讨论

头孢唑林钠最早由日本藤泽药品株式会社研发,并于1971年在日本首次上市,40多年来在临床上得到了广泛应用,是国内外治疗革兰氏阳性菌的主导型抗菌药物。但是,头孢唑林钠的结构为无定形固体,其含硫基团在剧烈条件下会发生断裂,导致高聚物及相关杂质增加;同时,含硫基团与胶塞促进剂成分类似,会与丁基胶塞发生化学反应,产生有害物质而使溶液变浑浊,导致澄清度不合格,从而使进入人体的有害物质增多,导致不良反应发生概率增高。五水头孢唑林钠独特的环状结构将头孢唑林的含硫基团全部牢固地包裹在晶体内部,使含硫基团完全不会脱落和接触胶塞。对比五水头孢唑林钠和头孢唑林钠说明书,二者的抗菌谱、抗菌活性和临床适应证等均相似^[9-10],但五水头孢唑林钠具有非常高的稳定性,在稳定性、澄清度、颜色和有关物质含量上都优于头孢唑林钠。

药物经济学是应用经济学的原理和方法来提高药物资源的合理配置,促进临床合理用药,控制药品费用增长,为药品的市场营销提供科学依据,为政府制定药品政策提供决策依据^[11]。临床治疗方案在保证安全、高效的基础上,应用药物经济学原理对同一药物的不同来源(国产、进口)、不同剂型及不同给药途径,同类药物的不同品种及不同药物配伍方案等进行比较分析,从中选择比较合理的药物治疗方案,可最大限度地为患者提供质价比最好的药品,有效降低治疗成本,使临床用药更加合理,避免了医药资源浪费。本研究结果表明,五水头孢唑林钠和头孢唑林钠治疗细菌感染短期(7 d)的治

某综合医院骨科住院患者盐酸克林霉素注射剂使用合理性评价^Δ

颜 铭^{1*},滕韦卫²,崔 岚[#](1.昆明医科大学第二附属医院药学部,昆明 650101;2.昆明医科大学药学院,昆明 650500)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4053-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.06

摘要 目的:为盐酸克林霉素注射剂的临床合理使用提供依据。方法:回顾性调查分析某“三甲”综合医院2013—2015年骨科住院患者使用盐酸克林霉素注射剂的情况,并制订合理性评价标准,对其用药合理性进行评价。结果:共189例骨科住院患者使用了盐酸克林霉素注射剂,用药不合理的患者有152例,其中治疗性用药不合理的有16例,预防性用药不合理的有136例;不合理用药类型主要为用法用量不适宜(86.18%)、遴选药物不适宜(44.74%)和药物更换不适宜(15.79%)。有2例患者发生药品不良事件,分别为皮疹和恶心,经停药并对症处理后均好转,其中1例用药不合理。结论:盐酸克林霉素注射剂在骨科的应用存在不合理现象,需进一步规范用药行为,保障用药安全有效。

关键词 盐酸克林霉素注射剂;骨科;住院患者;合理用药

疗成本分别为4 391.53、3 396.19元,临床总有效率分别为89.81%、74.49%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);细菌清除率分别为76.32%、72.13%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。安全性研究结果显示,两组患者耐受性好,均未见药物相关不良反应发生。由于两组患者细菌清除率比较差异无统计学意义,故采用最小成本分析法对其经济性进行分析,结果发现头孢唑林钠更具有成本优势。但是相对于细菌清除率,临床总有效率更能全面地反映两组患者临床疗效的差异,因为对于培养出替换菌株和某些部分清除或未清除菌株的患者,如果其无感染症状,且临床症状恢复较好,则判断临床治疗有效,从而导致两组患者细菌清除率无显著差异,而临床总有效率存在显著差异。因此,本研究以临床疗效为主要效果指标,采用成本-效果分析法对两种药物治疗方案进行经济学分析,并应用WHO推荐的成本效果阈值进行比较。结果显示,五水头孢唑林钠相对于头孢唑林钠的 $\Delta C/\Delta E$ 小于我市人均GDP,说明在我市现有经济条件下,使用五水头孢唑林钠治疗细菌感染更容易被接受。敏感度分析结果支持这一结论。

本研究也有一定不足:第一,本研究为回顾性分析,不排除由于医师因素造成个别病例资料不完全准确的情况;第二,未对两组患者院外复发率进行回访,不排除由于两组患者院外复发率的差异导致的经济学差异;第三,只纳入了1家医院数据,样本量偏小;第四,本研究跨了2个年度,虽说由于跨年时间较短,所统计各项成本没有发生变化,但在科学性上有所欠缺,应进行贴现处理。所有这些不足均需大样本、多中心的随机对照研究

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B-04Y023067)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0871-63402592。E-mail: wmonicaw@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63402929。E-mail: clyjs@163.com

进一步完善。

参考文献

- [1] 陈宁,申劲锋,刘光荣.一种新型螯合结构五水头孢唑林钠的长期稳定性考察[J].中国抗生素杂志,2009,34(1):45-47.
- [2] 刘记,李自华,高慧玲,等.五水头孢唑林钠对比头孢唑林钠在预防性和治疗性用药中的有效性和安全性的系统评价[J].中国药房,2013,24(40):3797-3800.
- [3] 李金成,张绍娟,黄星尧.两种头孢唑林预防I类切口围手术期感染的最小成本分析[J].中国药房,2015,26(15):2052-2054.
- [4] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组.抗菌药物临床试验技术指导原则[J].中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.
- [5] 刘君,张娅妮,罗艳红.硫酸依替米星联合抗菌在重症肺炎治疗中的应用[J].临床医药实践,2009,18(11):2186-2187.
- [6] 方伟.5种抗菌药物治疗儿童支气管肺炎的药物经济学评价[J].中国药房,2016,27(20):2740-2742.
- [7] 吴玥,戎佩佩,沈秉正,等.左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的成本-效果分析[J].中国药房,2016,27(11):1454-1456.
- [8] Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5):518-525.
- [9] 陈永刚,马传学,杨青,等.五水头孢唑林钠与头孢唑林钠中杂质含量的比较研究[J].中国药房,2013,24(34):2383-2386.
- [10] 罗轶凡,姜衍,姜明燕.注射用五水头孢唑林钠健康受试者体内药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,2014,30(6):517-520.
- [11] 全国卫生专业技术资格考试专家委员会.全国卫生专业技术资格考试指导:药学:中级[M].北京:人民卫生出版社,2013:968-975.

(收稿日期:2016-11-14 修回日期:2017-01-04)

(编辑:胡晓霖)