

# 磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童流感疑似病例的药物经济学评价<sup>Δ</sup>

陈圣洁<sup>1\*</sup>, 东蕾<sup>1</sup>, 蒋春颖<sup>2</sup>, 姜海燕<sup>3</sup>, 徐梅先<sup>4#</sup> (1.河北省儿童医院药剂科, 石家庄 050031; 2.河北省固安县人民医院, 河北固安 065500; 3.天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 4.河北省儿童医院重症一科, 石家庄 050031)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1810-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.20

**摘要** 目的:评价磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童流感疑似病例的有效性和经济性。方法:采用实际临床试验(PCT)设计方法,将180例儿童流感疑似病例随机分为对照组和试验组,每组90例。对照组口服磷酸奥司他韦颗粒剂,试验组在此基础上加服蒲地蓝消炎口服液。收集患儿的临床效果和成本数据,从患者角度进行成本-效果分析,运用多元线性回归和二元Logistic回归分别对成本和效果进行敏感度分析。结果:实际纳入对照组80例、试验组82例。两组患儿的临床有效率分别是80.00%、95.12%,不良反应发生率、合并用药(除联用抗生素外)、依从性等差异均无统计学意义( $P>0.05$ );平均药品成本分别是119.27、171.82元,平均总成本分别是203.46、257.03元;药品的增量成本-效果比(ICER)为347.55,总成本的ICER为354.30。敏感度分析结果与基础分析一致。结论:磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童流感疑似病例的疗效优于磷酸奥司他韦颗粒剂单用,但是磷酸奥司他韦颗粒剂单用更具有经济性。

**关键词** 流感;儿童;磷酸奥司他韦颗粒剂;蒲地蓝消炎口服液;成本效果分析

## Pharmacoeconomic Evaluation of Oseltamivir Phosphate Granules Combined with Pudilan Xiaoyan Oral Liquid in the Treatment of Suspected Case of Children Influenza

CHEN Shengjie<sup>1</sup>, DONG Lei<sup>1</sup>, JIANG Chunying<sup>2</sup>, JIANG Haiyan<sup>3</sup>, XU Meixian<sup>4</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China; 2. Gu'an County People's Hospital of Hebei Province, Hebei Gu'an 065500, China; 3. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 4. Pediatric Intensive Care Unit 1, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China)

- 药房,2008,19(24):1919-1920.
- [12] 党京丹.细菌内毒素的研究及临床应用[J].山西医药杂志,2014,43(7):771-773.
- [13] 孙哲.细菌内毒素检验[J].世界最新医学信息文摘,2012,12(9):128-130.
- [14] HIRATA N, YANAQAWA Y, SATOH M, et al. Dendritic cell-derived TNF-alpha is responsible for development of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cell[J]. *Cell Immunol*, 2010, 261(1):37-41.
- [15] NEWBY AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12):2108-2114.
- [16] 邵英光,李京华,魏桂林,等.内毒素的去除策略[J].广州化学,2003,28(2):38-40.
- [17] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:156-157,401.
- [18] 黄继全.大青叶抗内毒素的实验研究[J].江西中医学院学报,2007,19(2):70-71.
- [19] 谢恬,魏杭英.大黄对家兔内毒素性发热及血浆cAMP和cGMP含量的影响[J].上海中医药杂志,1991(2):46-48.
- [20] 郝然,刘婷,易艳,等.动态浊度法检测5种中药注射液的内毒素含量[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):120-123.
- [21] 曹春雨,刘婷.显色基质法检测6种中药注射液内毒素含量[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(9):88-91.

<sup>Δ</sup> 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(No.20170391)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0311-85911423。E-mail:csj1971@163.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:儿童重症医学。电话:0311-85911004。E-mail:13833185617@163.com

(收稿日期:2018-03-07 修回日期:2018-04-17)

(编辑:刘萍)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and economics of Oseltamivir phosphate granules combined with Pudilan xiaoyan oral liquid in the treatment of suspected case of children influenza. METHODS: A pragmatic clinical trial (PCT) was conducted. A total of 180 suspected case of children influenza were randomly divided into control group and trial group, with 90 cases in each group. Control group was given Oseltamivir phosphate granules orally. Trial group was additionally given Pudilan xiaoyan oral liquid on the basis of control group. Clinical effects and cost data of children were collected. Cost-effectiveness analysis was conducted from a point of view of the patient. Sensitivity analysis of cost and effectiveness was conducted by multiple linear regression and binary Logistic regression. RESULTS: Totally 80 cases were included in control group, and 82 cases were included in trial group. The response rates of 2 groups were 80.00% and 95.12%. There were no statistical significance in the incidence of ADR, drug combination except for combination of antibiotics ( $P>0.05$ ); average drug costs were 119.27 and 171.82 yuan, and average total costs were 203.46 and 257.03 yuan. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of drug was 347.55 and ICER of total cost was 354.30. The results of sensitivity analysis were consistent with that of basic analysis. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of Oseltamivir phosphate granules combined with Pudilan xiaoyan oral liquid is better than Oseltamivir phosphate granules alone in the treatment of suspected case of children influenza. But Oseltamivir phosphate granules alone are more economical.

**KEYWORDS** Influenza; Children; Oseltamivir phosphate granules; Pudilan xiaoyan oral liquid; Cost-effectiveness analysis

流感暴发疫情发生时间具有明显的季节性,河北省为冬春季流行<sup>[1]</sup>,此时医院急诊科以发热为主要症状的疑似流感患儿明显增多。儿童不仅是流感高发人群(5岁以下儿童更易发展为严重病例),而且经常将流感病毒传给家庭成员或作为传染源带入学校、幼儿园和社区,引起大量儿童缺课,父母缺勤,造成家庭和社会沉重的经济负担<sup>[2]</sup>。目前,神经氨酸酶抑制剂虽然能有效治疗流感,但是流感病毒变异快且易产生耐药性<sup>[3]</sup>。中药在抗流感方面有其独特优点,不良反应相对较低且不易形成耐药性<sup>[4]</sup>。磷酸奥司他韦颗粒是《儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)》<sup>[2]</sup>推荐的治疗药物,而且颗粒剂适合儿童服用。蒲地蓝消炎口服液具有清热解毒、消肿利咽的作用,张捷等<sup>[5]</sup>对蒲地蓝消炎口服液的Meta分析也证实其治疗小儿上呼吸道感染有效且安全性好。我院医师也常将磷酸奥司他韦颗粒与其合用于治疗流感早期症状,但二者合用是否真的有价值,目前相关研究较少。因此本文采用实际临床试验(PCT)设计,探讨磷酸奥司他韦颗粒联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童疑似流感病例的疗效,并从患者的角度对二者成本-效果进行分析,以期为临床合理用药提供一定的参考。

## 1 资料来源

采用前瞻性研究方法,收集河北省儿童医院符合《儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)》<sup>[2]</sup>中诊断标准的疑似流感患儿,共入组180例。采用随机对照方法,依据纳入标准将合格的患儿随机分为对照组和试验组,各90例。所有患儿家属签署知情同意书。

### 1.1 纳入标准

(1)2017年1~3月为流感季节,选取该时段在河北省儿童医院急诊科就诊的疑似流感患儿;(2)年龄11个月至6岁;(3)男女不限;(4)腋下体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,伴或不伴有下列呼吸道症状(鼻塞、流涕、咽部红肿痛或咳嗽);(5)上述症状出现时间 $\leq 48\text{ h}$ 。

### 1.2 排除标准

(1)发病前使用过其他抗病毒药物;(2)明确对本试验药物过敏者;(3)实验室检查有发生细菌感染高度可能性的患儿;(4)半年内接种过流感疫苗者。

### 1.3 研究资料

本研究因受访者不同意继续参与研究、电话错误或者无人接听,造成失访退出试验18例(对照组10例、试验组8例),最终对照组入组患儿80例,试验组入组患儿82例。两组患儿基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。两组患儿治疗前的基本情况见表1。

表1 两组患儿治疗前基本情况

Tab 1 General information of 2 groups before treatment

组别	n	男/女,例	月龄 ( $\bar{x}\pm s$ )	咳嗽,例	咽喉红 肿,例	流涕, 例	鼻塞, 例	白细胞计 数正常,例	中性粒细胞 计数正常,例	C反应蛋 白正常,例
对照组	80	38/42	33.76 $\pm$ 10.72	10	72	10	24	76	58	72
试验组	82	38/44	34.43 $\pm$ 12.00	16	68	6	28	74	66	80
$\chi^2(Z)$	0.022	(-0.664)	1.478	1.726	1.222	0.319	1.336	1.439	2.798	
P	0.883	0.507	0.224	0.189	0.269	0.572	0.248	0.230	0.094	

## 2 方法

### 2.1 给药方案

对照组患儿口服磷酸奥司他韦颗粒剂(宜昌长江药业有限公司,批准文号:国药准字H20080763,规格:15mg $\times$ 10袋);试验组患儿在对照组基础上加服蒲地蓝消炎口服液(济川药业集团有限公司,批准文号:国药准字Z20030095,规格:10mL $\times$ 12支)。用法用量按照药品说明书进行,疗程3~5d。此外嘱咐患儿家长让患儿多休息、多饮水。给药期间如患儿体温 $\geq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,医师可以为患儿开具解热镇痛药;咳嗽严重时开具止咳化痰药;有细菌感染指征时可以开具抗生素等。所用药品均可通过医院处方备查。

### 2.2 效果的确定

观察患儿的临床有效率和不良反应发生情况。为

每位入组患儿准备一张日记卡,记录每日患儿的体温(每日测2次取均值)、流感症状、不良反应发生情况(若有,还需记录治疗情况)、合并用药情况及依从性。第一次由医师填写并根据《中药新药临床研究技术指导原则》中流行性感冒症状分级量化评分表<sup>[6]</sup>进行首次评分,评分为主症得分和次症得分之和。主症表现为发热温度, $\leq 37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 为0分, $37.3\sim 37.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ 为2分, $38\sim 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 为4分, $> 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 为6分;流行性感冒症状分级量化中次症评分标准见表2。

表2 流行性感冒症状分级量化中次症评分标准

Tab 2 The secondary disease grading table of quantification of flu symptoms

次症	0分	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
咽红肿痛	无	轻度充血,不痛	充血水肿疼痛	充血水肿吞咽困难
鼻塞	无	有堵塞感,声重	鼻塞时有时无	鼻塞持续不断
流涕	无	流涕白浊,量少	流涕白浊,量多	流涕黄浊,量多
咳嗽	无	偶尔	间断咳嗽,不影响休息和睡眠	昼夜频繁咳嗽,影响休息

之后医师教会家长每日按照日记卡上内容如实记录患儿情况。第6天收回家长记录的日记卡片由医师进行疗后评分。症候疗效判定标准<sup>[6]</sup>:以疗效指数为临床有效率的评价指标。疗效指数(%)=(首次评分-疗后评分)/首次评分 $\times 100\%$ 。治愈:疗效指数 $\geq 95\%$ ,体温恢复正常,感冒症状体征消失;显效:疗效指数 $70\%\sim 95\%$ ,体温恢复正常,感冒症状体征明显改善;有效:疗效指数 $30\%\sim 70\%$ ,体温较前降低,感冒主要症状部分消失;无效:疗效指数 $< 30\%$ ,感冒症状体征无明显改善甚至还加重。临床有效率(%)=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 2.3 成本的确定

此次试验患儿的就诊费用全部为门诊费用,不属于医保报销范围,为患儿家庭的实际支付成本,包括直接成本和间接成本。直接成本指直接医疗成本和非医疗成本,直接医疗成本包含急诊诊疗费、检查费和药费。直接非医疗成本包括家属陪护、食宿和交通费等。间接成本包括误工费。由于此次患儿均系门诊治疗,不涉及家属陪护、食宿费,又因为条件所限,未收集到患儿家属的交通费和误工费,所以本研究仅计算直接医疗成本(出现不良反应产生的费用计入直接医疗成本)。按照2017年河北省三级甲等医院收费标准,急诊诊疗费11.00元,血常规及C反应蛋白检查费分别为24.99元和46.00元;药品价格执行京津冀集中招标采购价格,磷酸奥司他韦颗粒剂零售价52.88元/盒,蒲地蓝消炎口服液零售价51.08元/盒。其他费用按实际发生计算。

### 2.4 药物经济学评价

本研究中,因试验组联合用药成本必然比对照组单用磷酸奥司他韦颗粒剂高,故本研究将根据效果指标进行评价:(1)若试验组效果指标值低于对照组,则直接判

断试验组成本-效果较差;(2)若试验组效果指标值优于对照组,则在计算两组成本-效果比(C/E)的基础上,采用增量成本-效果(ICER)评价其经济性。若试验组的 $\text{ICER} < \text{对照组 C/E}$ ,则判定试验组具有经济性,反之对照组具有经济性<sup>[7-9]</sup>。

### 2.5 敏感度分析

由于在成本-效果分析中许多因素是不确定的,必须通过变化这些参数来检验结果的敏感性和稳定性。影响因素包括药品价格、成本、临床有效率、不良反应、合并用药以及依从性等。本研究除了对价格因素进行敏感度分析外,为了排除混杂因素的影响,还分别选用多元线性回归和二元Logistic回归模型对成本和效果进行敏感度分析。

### 2.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计处理。计数资料比较用卡方检验,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,服从正态分布的比较用 $t$ 检验;不服从正态分布的,采用非参数Mann-Whitney U秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 效果

3.1.1 临床有效率 本研究用两种方法对有效率进行了统计学处理:临床有效率按等级资料比较采用的是非参数Mann-Whitney U秩和检验,按二分类变量比较采用卡方检验,结果表明,两种方法结果一致,两组患儿临床有效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),试验组优于对照组。两组患儿临床有效率比较见表3。

表3 两组病例临床有效率比较

Tab 3 Comparison of response rate between 2 groups

组别	n	治愈数	显效数	有效数	无效数	临床有效率, %
对照组	80	22	30	12	16	80.00
试验组	82	30	38	10	4	95.12
$P(\chi^2)$						0.003(8.557)
$P(Z)$						0.016(-2.402)

3.1.2 不良反应 对照组患儿用药后出现恶心3例、呕吐2例、皮疹1例,不良反应发生率7.5%。试验组患儿用药后出现腹泻2例、恶心1例,不良反应发生率3.66%。采用Fisher精确检验,结果显示,两组患儿不良反应发生率差异无统计学意义( $P = 0.325 > 0.05$ )。据家长反馈,各组出现的上述不良反应较轻微,出现后没有影响患儿继续服药治疗。对照组发生皮疹的1例患儿给予地氯雷他定口服、复方酚炉甘石洗液外用。患儿均在第一天出现恶心,均未治疗。试验组出现腹泻患儿给予双酶散口服,其他未予以处理。这与何春卉、王丽君和储开东等<sup>[9-11]</sup>报告的奥司他韦不良反应大致相同。并没有出现像杨景秀等<sup>[12]</sup>报道的37.21%的不良反应发生率,这可能与其试验用的剂型有关。

3.1.3 合并用药 经卡方检验,两组患儿只有联用抗生素时差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组多于试验组,其他合并用药情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患儿的合并用药比较见表4。

表4 两组患儿的合并用药比较

Tab 4 Comparison of drug combination between 2 groups

组别	n	联用解热镇痛药,例	联用止咳化痰中药,例	联用抗生素,例
对照组	80	40	14	12
试验组	82	50	8	4
P		0.16	0.15	0.031

对照组患儿使用的解热镇痛药包括萘普生片、布洛芬栓、布洛芬混悬液(滴剂)及右旋布洛芬混悬液;止咳化痰中药包括清金糖浆、桔贝合剂、百蕊颗粒。在12例有细菌感染指征的患儿中,使用头孢类制剂的有8例,使用阿奇霉素的有4例。试验组患儿使用的解热镇痛药包括萘普生片、布洛芬混悬液(滴剂)及右旋布洛芬混悬液,有6例患儿同时被开具2种以上的上述药物;使用的止咳化痰中药包括安儿宁颗粒、桔贝合剂、百蕊颗粒。在4例细菌感染患儿中,2例使用了头孢类制剂,2例口服了阿奇霉素颗粒。

3.1.4 依从性 在调查中若患儿出现少服漏服、自行更换药物、未按疗程服用的均视为不依从,没有上述3种情况的视为依从,两组患儿的依从性比较见表5。

表5 两组患儿的依从性比较

Tab 5 Comparison of compliance between 2 groups

组别	n	依从,例	少服漏服,例	自行更换药物,例	未服够疗程,例	依从率,%
对照组	80	67	10	2	1	83.75
试验组	82	66	9	3	4	80.49
P						0.293

### 3.2 成本

两组患儿的药品和总成本数据经K-S检验( $P < 0.05$ )均不服从正态分布,因此采用非参数Mann-Whitney U秩和检验对其进行检验。结果显示,两组患儿的药品和总成本差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),试验组成本高于对照组。两组患儿的成本比较见表6。

表6 两组患儿的成本比较

Tab 6 Comparison of costs between 2 groups

成本	对照组	试验组	秩和检验P值	成本	对照组	试验组	秩和检验P值
药品费用				总费用			
均值	119.27	171.82	$P=0.000$ ( $Z=-5.536$ )	均值	203.46	257.03	$P=0.000$ ( $Z=-5.79$ )
最大值	672.52	663.77		最大值	754.51	745.76	
最小值	52.88	103.96		最小值	134.87	185.95	
中位数	105.75	157.52		中位数	187.74	246.08	
标准差	102.64	90.57		标准差	103.31	92.11	

### 3.3 成本-效果分析

由于试验组有效率高于对照组,且有统计学意义,所以先计算两组C/E,再以成本较低的对照组作参照,计算ICER判断其经济性。C/E是单位效果所花费的成本,

比值越小经济性越好。ICER是一个方案与另一个方案相对成本和效果之差的比值。两组患儿的成本-效果分析结果见表7。

表7 两组患儿的成本-效果分析

Tab 7 Results of cost-effectiveness analysis in 2 groups

组别	药品成本,元	效果,%	C/E	ICER	总成本,元	效果,%	C/E	ICER
对照组	119.27	80.00	149.09		203.46	80.00	254.33	
试验组	171.82	95.12	180.63	347.55	257.03	95.12	270.22	354.30

由表7可知,本研究中对照组的药品C/E和总成本C/E都低于试验组,说明获得相同的效果对照组需要的成本较低。试验组药品成本的ICER(347.55)大于对照组的C/E(149.09),判定对照组具有经济性。试验组总成本的ICER(354.30)大于对照组的C/E(254.33),同样是对照组具有经济性。只按药品成本计算的话,试验组想多获得1个单位的效果需要多花费347.55元,若按总成本计算,试验组要想多获得1个单位的效果需要多花费354.30元。

### 3.4 敏感度分析

3.4.1 价格的影响 2017年8月底河北省医疗机构医改收费标准发生调整,药品实行零差价,药品价格均降低15%,急诊诊疗费提高到30元,进行敏感度分析。两组患儿的敏感度分析结果见表8。

表8 两组患儿的敏感度分析结果

Tab 8 Results of sensitivity analysis in 2 groups

组别	药品成本,元	效果,%	C/E	ICER	总成本,元	效果,%	C/E	ICER
对照组	101.38	80	126.73		208.37	80	260.46	
试验组	146.04	95.12	153.53	295.37	255.82	95.12	268.94	313.82

由表8结果表明,价格的变动不会影响分析结果,试验组总成本的ICER(313.82)还是大于对照组的C/E(260.46),仍然是对照组经济,证明此分析结果稳定可靠。

3.4.2 成本的多元线性回归分析 由于成本数据属于连续数值型计量资料,本文采用多元线性回归模型<sup>[13]</sup>,分别以药品成本和总成本为因变量,以所有可能影响因素为自变量进行了敏感度分析。两组数据的多元线性回归结果显示,残差服从正态分布且方差膨胀因子VIF $< 10$ (认为无多重共线性);调整 $R^2$ 分别为0.440和0.465,说明该模型拟合效果较好。根据SPSS 19.0软件输出结果,两组方案(组别)的药品成本和总成本比较 $P=0.000$ ,均具有统计学意义,试验组成本显著高于对照组。与基础分析结果一致。成本多元线性回归结果见表9。

3.4.3 效果的二元Logistic回归分析 Logistic回归分析属于概率型非线性回归,尽管本研究在分组时采用数字表法进行,但是由于样本量有限,其他影响治疗效果的因素在两组内的分布仍有可能不均衡,需要对构成混杂的所有因素进行验证。本次研究以是否有效为因变量,其他因素为协变量进行了二元Logistic回归,结果

Hosmer 和 Lemeshow 检验  $P > 0.05$ ; 分类表预测 96.3%, 说明模型能很好拟合观察数据。效果的二元 Logistic 回归分析结果见表 10。

表 9 成本的多元线性回归结果

Tab 9 Multiple linear regression of cost

变量	药品成本			总成本		
	回归系数(B)	P	VIF	回归系数(B)	P	VIF
组别	68.843	0.000	1.320	68.134	0.000	1.320
年龄	16.632	0.013	1.156	16.453	0.013	1.156
性别	-6.537	0.603	1.137	-5.79	0.642	1.137
体温	2.198	0.846	1.255	1.674	0.881	1.255
效果	-24.535	0.324	1.929	-22.154	0.368	1.929
不良反应	-25.497	0.347	1.110	-24.643	0.358	1.110
联用抗生素	143.283	0.000	2.728	137.550	0.000	2.728
联用止咳化痰中药	27.599	0.300	2.992	32.654	0.215	2.992
联用解热镇痛药	7.210	0.585	1.225	8.116	0.535	1.225
再次就诊	43.93	0.056	1.895	57.096	0.012	1.895
依从性	-14.377	0.421	1.350	-12.792	0.469	1.350
是否咳嗽	1.196	0.946	1.227	0.474	0.978	1.227
是否咽痛	9.634	0.597	1.122	8.868	0.623	1.122
是否鼻塞	15.473	0.248	1.125	14.814	0.264	1.125
是否流涕	5.247	0.798	1.085	4.074	0.841	1.085
白细胞是否正常	6.792	0.779	1.163	5.381	0.823	1.163
中性粒细胞是否正常	-12.946	0.409	1.270	-13.920	0.369	1.270
C反应蛋白是否正常	-48.024	0.072	1.182	-45.556	0.085	1.182
常量	-27.577	0.950	-	72.803	0.868	-
调整 R <sup>2</sup>		0.440			0.465	

表 10 效果的二元 Logistic 回归分析结果

Tab 10 Binary Logistic regression analysis of effectiveness

变量	B	Wald 检验 <sup>2</sup>	P	优势比
组别	-3.954	4.537	0.033	0.019
年龄	-0.262	0.132	0.717	0.769
性别	0.386	0.154	0.695	1.471
体温	4.399	4.221	0.040	81.379
药品成本	-0.357	0.202	0.653	0.699
总成本	0.361	0.205	0.650	1.434
不良反应	-0.274	0.023	0.879	0.760
联用抗生素	8.597	3.280	0.070	5 414.96
联用止咳化痰中药	-1.297	0.139	0.709	0.273
联用解热镇痛药	2.338	2.410	0.121	10.357
再次就诊	6.293	0.420	0.517	540.96
是否依从	-4.471	9.361	0.002	0.011
是否咳嗽	-4.235	0.507	0.477	0.014
是否咽痛	0.356	0.079	0.779	1.428
是否鼻塞	1.633	1.307	0.253	5.119
是否流涕	-0.177	0.010	0.921	0.837
白细胞是否正常	-24.163	0.000	0.998	0.000
中性粒细胞是否正常	-9.610	5.605	0.018	0.000
C反应蛋白是否正常	8.029	5.175	0.023	3 069.867
常量	-178.455	0.001	0.982	0.000

由表 10 结果表明, 两组方案(组别)对于有效率具有显著影响( $P < 0.05$ ), 与基础分析结果一致。

#### 4 讨论

近年来奥司他韦联合中药治疗流感的研究时有报道, 孙宝霞等<sup>[14]</sup>报道磷酸奥司他韦颗粒联合小儿牛黄清

心散中西医结合治疗流感效果显著, 姜天俊等<sup>[15]</sup>研究奥司他韦联合莲花清瘟胶囊治疗甲型 H1N1 流感显示可能有利于改善流感症状, 储开东<sup>[11]</sup>报道磷酸奥司他韦颗粒联合板蓝根颗粒治疗流感样患儿见效快、疗效佳、不良反应少、安全可靠。本研究中的蒲地蓝消炎口服液成分为蒲公英、苦地丁、板蓝根和黄芩, 具有清热解毒、消肿利咽的作用, 与磷酸奥司他韦颗粒剂联合应用, 其疗效和不良反应均优于单用磷酸奥司他韦颗粒剂, 说明中西药联用发挥了协同作用, 提高了疗效, 降低了不良反应。

虽然本研究采用数字表法进行了随机分组, 但考虑到儿童病情发展较成人快的特点, 医师根据患儿的实际情况给予接近日常实际应用状态下的个体化治疗, 研究过程中未作过多干预, 因此存在较多混杂因素对结果产生干扰, 所以有必要对成本效果可能产生影响的混杂因素全部纳入回归模型进行控制。从表 10 可以看出, 组别(两组方案)、体温、依从性、中性粒细胞是否正常和 C 反应蛋白是否正常是效果的独立影响因素。从表 9 可以看出, 组别(两组方案)、年龄、再次就诊和联用抗生素是总成本的独立影响因素。组别(两组方案)对成本和效果都有显著影响, 与基础分析一致。再次就诊对成本有显著影响, 但对于效果没有造成显著影响。中性粒细胞和 C 反应蛋白是否正常对效果有显著影响, 由于本研究没有收集更详细的资料故未做分析。

本文研究显示用药依从性显著影响了药物的治疗效果, 依从的患儿有效率比不依从的显著提高, 这与李洪超等<sup>[16]</sup>报道依从性对成人流感样症状的影响不完全一致, 今后需要扩大样本量做进一步的研究探讨。由于儿童的生理解剖和心理等特点, 国内有研究资料显示, 儿科用药的依从性为 65.3%~70%<sup>[17-18]</sup>。而在本次研究中, 两组的依从性都超过了这一数据, 可能与两种干预药物口感较好, 无不良气味, 儿童易于接受有很大关系, 且本研究疗程短, 家长对患儿疾病重视程度高, 课题组人员也对家长进行过用药宣传指导。

在研究中, 将合并用药分成联用抗生素、联用止咳药和联用解热镇痛药这 3 种因素纳入模型进行了回归, 虽然在实际治疗过程中合并用药较频繁, 但仅联用抗生素对总成本有显著影响, 其他均未显著影响本研究的结果。在抗生素的使用上, 对照组有 12 例(15%)使用, 试验组仅有 4 例(4.88%)使用, 试验组抗生素使用率明显低于对照组, 说明磷酸奥司他韦颗粒剂与蒲地蓝消炎口服液合用比单用磷酸奥司他韦颗粒剂能显著降低抗生素的使用率, 这与蒲地蓝消炎口服液方中 4 种成分对多种细菌具有抑制作用有关<sup>[19-20]</sup>。

本文对比了磷酸奥司他韦颗粒剂、磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗疑似流感患儿的疗效、成本、不良反应等, 在不良反应上, 在各组差异无统计学

意义的同时,进一步运用成本-效果分析得出单用磷酸奥司他韦颗粒剂更具经济性。若从患者角度出发,由于受经济承受能力、思想观念和对身体健康要求的不同,家长可能会有不同的选择,他们可能更愿意接受有效率高、治疗费用低的治疗方案。但是由于我国没有制定关于流感的成本-效果阈值标准,而且世界卫生组织(WHO)推荐的IC-ER值和人均GDP关系的评价标准更适用于慢性疾病的成本-效用分析,并不适合像流感这类的急性疾病,且质量调整生命年值是通过量表评分获得的,由于患儿的理解能力和表达能力都欠缺,这种情况下得到的数据可能是不真实的,存在偏差,故本文没有使用这种标准。

国内外报道的流感疑似病例在流感流行季节48 h内予磷酸奥司他韦治疗效果显著的临床研究,其流感病毒检测阳性率均超过60%<sup>[9]</sup>,有的达到82%<sup>[11]</sup>。表明对可疑的流感患儿,无需一定要等待实验室病原学确认结果再使用抗病毒药物,所以本研究考虑到上述情况和经济性的原因未作病毒检测,这也与我院医师实际的诊疗习惯是一致的。在此次研究中,对可能影响成本的交通费及间接成本等资料未进行调查收集,结果存在一定的偏倚和误差,今后尚需增大样本量,进一步客观地探讨磷酸奥司他韦在儿童流感疾病治疗中的有效性、安全性和经济性。

#### 参考文献

[1] 李岩,韩光跃,刘艳芳,等. 2009—2015年河北省儿童流感病原学分析[J]. 国际病原学杂志, 2016, 23(4): 220-223.

[2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303.

[3] 高鑫,马健. 应用帕拉米韦治疗流感的方式的综述[J]. 中国卫生产业, 2014(15): 84-86.

[4] 王林林,史玉柱,王雪,等. 中药抗流感病毒研究进展[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(6): 600-603.

[5] 张捷,史宁,李艳蕾,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿上呼吸道感染疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国医药, 2015, 10(2): 180-184.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中

国医药科技出版社, 2002: 186-189.

[7] 顾海,李洪超. 药物经济学成本-效果分析应用的相关问题探讨[J]. 中国药房, 2004, 15(11): 674-676.

[8] 丁翔宇,张古英,李成玲. 抗菌药物治疗儿童化脓性脑膜炎的成本-效果分析[J]. 医药导报, 2015, 34(1): 47-50.

[9] 何春卉,刘纯义,林广裕,等. 多中心、随机、开放性评价磷酸奥司他韦颗粒剂治疗儿童流感疑似病例的有效性及其安全性[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6): 462-467.

[10] 王丽君,孙娜,刘慧. 磷酸奥司他韦治疗儿童甲型H1N1流感的有效性和安全性分析[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(3): 178-181.

[11] 储开东. 磷酸奥司他韦颗粒联合复方板蓝根治疗流感样患儿疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(32): 3592-3594.

[12] 杨景秀,戈升荣,周媛媛. 奥司他韦在流感样儿童中的应用调查[J]. 中国药房, 2013, 24(38): 3634-3636.

[13] 孙振球,徐勇勇. 医药统计学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 238-259.

[14] 孙宝霞,徐海波,万广宇,等. 磷酸奥司他韦颗粒联合小儿牛黄清心散治疗小儿季节性流感临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(18): 4-6.

[15] 姜天俊,周志平,刘捷. 奥司他韦治疗甲型H1N1流感的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(9A): 2839-2841.

[16] 李洪超,管欣,田磊,等. 疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊治疗成人流感样症状的药物经济学评价[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 14-21.

[17] 江庆华. 探讨儿童用药依从性的影响因素及其对策[J]. 中国医药指南, 2012, 10(25): 170-171.

[18] 李雪华,李健,周丽娟. 3岁~5岁儿童父母合理用药的主动意识与依从性调查[J]. 护理研究, 2015, 29(7B): 2494-2495.

[19] 于立恒. 蒲公英药理作用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(7): 617-620.

[20] 马京华,蒋振平,臧玉娟. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿上呼吸道感染疗效及依从性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(13): 85-87.

(收稿日期:2018-01-11 修回日期:2018-05-17)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅