

头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星对比联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的药物经济学评价^Δ

李惊雷^{1*}, 阮祥梅¹, 刘静¹, 姜经航¹, 杨明炜², 刘琳², 马松林³, 杨家敏^{1#}(1.荆门市第二人民医院药学部, 湖北荆门 448000; 2.荆门市第二人民医院呼吸内科, 湖北荆门 448000; 3.荆门市第二人民医院ICU科, 湖北荆门 448000)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3271-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.18

摘要 目的:研究头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星对比联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)肺炎的有效性和经济性。方法:采用前瞻性研究方法,选取2016年1月1日—2019年8月31日荆门市第二人民医院收治的150例MDRAB肺炎患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组75例。对照组患者予以注射用头孢哌酮舒巴坦钠(3 g,每8 h静脉滴注1次)联合注射用替加环素(首剂量100 mg,维持剂量50 mg,每12 h静脉滴注1次),观察组患者予以注射用头孢哌酮舒巴坦钠(3 g,每8 h静脉滴注1次)联合盐酸莫西沙星氯化钠注射液(400 mg,每日静脉滴注1次)和硫酸阿米卡星注射液(0.6 g,每日静脉滴注1次),均连续给药14 d。比较两组患者体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、白细胞计数恢复正常时间和降钙素原恢复正常时间,以及临床疗效、细菌清除率、不良反应发生情况。以抗菌药物费用为成本,采用成本-效果分析方法评价两组患者用药方案的成本-效果比(C/E)和增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),并通过下调15%的药品费用进行敏感性分析。结果:对照组和观察组患者的体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、白细胞计数恢复正常时间和降钙素原恢复正常时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),临床有效率分别为85.33%、81.33%,细菌清除率分别为89.33%、82.67%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未出现严重不良反应。对照组和观察组的抗菌药物费用分别为32 371.49、9 367.82元/人,临床有效率的C/E分别为379.37、115.18,细菌清除率的C/E分别为362.38、113.32,对照组相对于观察组临床有效率和细菌清除率的 $\Delta C/\Delta E$ 分别为5 750.92和3 454.00。敏感性分析支持成本-效果分析结果。结论:头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星与头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗MDRAB肺炎的临床疗效相当,其中头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星更具经济学优势。

关键词 多重耐药鲍曼不动杆菌;肺炎;头孢哌酮舒巴坦;替加环素;莫西沙星;阿米卡星;成本-效果分析;临床疗效;药物经济学

Pharmacoeconomic Evaluation of Cefoperazone/sulbactam Combined with Moxifloxacin and Amikacin versus Cefoperazone/sulbactam Combined with Tigecycline in the Treatment of Pneumonia with Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia

LI Jinglei¹, RUAN Xiangmei¹, LIU Jing¹, JIANG Jinghang¹, YANG Mingwei², LIU Lin², MA Songlin³, YANG Jiamin¹(1.Dept. of Pharmacy, Jingmen Second People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China; 2.Dept. of Respiratory Medicine, Jingmen Second People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China; 3.Dept. of ICU, Jingmen Second People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the efficacy and economics of cefoperazone/sulbactam combined with moxifloxacin and amikacin versus cefoperazone/sulbactam combined with tigecycline in the treatment of pneumonia with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB). METHODS: By prospective study, 150 MDRAB pneumonia patients were selected from Jingmen Second People's Hospital during Jan. 1st, 2016-Aug. 31st, 2019, and then randomly divided into control group and observation group, with 75 cases in each group. Control group was given Cefoperazone/sulbactam sodium for injection (3 g, q8 h, ivgtt) combined with Tigecycline for injection (first dose 100 mg, maintenance dose 50 mg, q12 h, ivgtt). Observation group was give Cefoperazone/sulbactam sodium for injection (3 g, q8 h, ivgtt) combined with Moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride injection (400 mg, qd, ivgtt) and Amikacin sulfate injection (0.6 g, qd, ivgtt). The treatment lasted for 14 days in both groups. The time for body temperature to return to normal, lung rales disappearance, WBC to return to normal and PCT to return

^Δ 基金项目:湖北省科技计划项目(No.2018CFC895)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:413394065@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:5263682@qq.com

to normal, clinical efficacy, bacterial clearance rate and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. Cost-effectiveness analysis was used to evaluate the cost-effectiveness ratio (C/E) and incremental cost-effectiveness ratio ($\Delta C/\Delta E$) of 2 groups using antibiotics cost as cost.

Sensitivity analysis was performed by reducing drug cost by 15%. RESULTS: There was no statistical significance in the time for body temperature to return to normal, lung rales disappearance, WBC to return to normal and PCT to return to normal between control group and observation group ($P>0.05$). Clinical response rates of 2 groups were 85.33% and 81.33%, and bacterial clearance rate were 89.33% and 82.67%, with statistical significance ($P>0.05$). No serious ADR occurred in either group. The antibacterial cost of control group and observation group were 32 371.49 yuan/person and 9 367.82 yuan/person. C/E of clinical response rate were 379.37 and 115.18, and C/E of bacterial clearance rate were 362.38 and 113.32 in 2 groups, respectively. $\Delta C/\Delta E$ of clinical response rate and bacterial clearance rate between control group and observation group were 5 750.92 and 3 454.00. Sensitivity analysis supported cost-effectiveness analysis results. CONCLUSIONS: Cefoperazone/sulbactam combined with moxifloxacin and amikacin versus cefoperazone/sulbactam combined with tigecycline in the treatment of pneumonia with MDRAB has similar efficacy, but cefoperazone/sulbactam combined with moxifloxacin and amikacin has economic and social benefits.

KEYWORDS Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; Pneumonia; Cefoperazone/sulbactam; Tigecycline; Moxifloxacin; Amikacin; Cost-effectiveness analysis; Clinical efficacy; Pharmacoeconomics

鲍曼不动杆菌是我国院内感染常见病原菌之一,其中以肺部感染最常见。近年来,由于广谱抗菌药物(特别是碳青霉烯类)及糖皮质激素的不合理使用,使我国的多重耐药鲍曼不动杆菌(Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)感染发病率不断升高^[1]。MDRAB可选择药物较少,治疗难度大,预后较差,有调查显示,患者感染MDRAB的病死率高达58.24%~69.90%^[2]。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[3]指出,MDRAB感染治疗可选择以头孢哌酮舒巴坦为基础,联用碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类药物及替加环素,进行二联或三联治疗。由于MDRAB感染需要较大剂量、长疗程的抗菌药物联合治疗,给患者和国家带来了沉重的经济负担。药物经济学在优化治疗方案、指导临床合理用药、节省卫生资源、减轻患者经济负担等方面具有重要作用^[4]。根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》,荆门市第二人民医院(简称我院)使用头孢哌酮舒巴坦联用替加环素和头孢哌酮舒巴坦联用阿米卡星及莫西沙星两种抗菌药物联用方案治疗MDRAB肺炎较为普遍,且均取得较好的临床疗效。基于此,本研究采用前瞻性研究方法,对上述两种抗菌药物联用方案进行成本-效果分析,旨在筛选出安全、有效和经济的治疗MDRAB肺炎的抗菌药物联用方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究以2016年1月1日—2019年8月31日我院呼吸内科和重症医学科收治的MDRAB肺炎患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 >18 岁,性别不限;(2)2份以上呼吸道合格标本细菌培养均提示为鲍曼不动杆菌;(3)符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[3]的诊断标准;(4)有明确的肺炎感染临床体征。排除标准:(1)对 β -内酰胺类、替加环素、阿米卡星等过敏者;(2)伴有严重免疫功能缺陷、恶性肿瘤等基础疾病;

(3)伴有严重肝肾功能不全、凝血功能障碍者;(4)妊娠期妇女;(5)合并其他病原菌感染者;(6)中途放弃或转院治疗者。本研究经过我院伦理委员会批准,患者家属均签署知情同意书。

1.2 分组与治疗

将符合纳入与排除标准的患者采用随机数字表法分为对照组和观察组,两组患者均予以吸氧、维持水电解质、酸碱平衡、祛痰等常规治疗。对照组予以注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,注册证号:国药准字H20020598,批号:AM3387、AK3684,规格:1.5 g)3 g溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中,每8 h静脉滴注1次,注射用替加环素(意大利蒙沙培森药厂,注册证号:H20160472,批号:AKYB12,规格:50 mg),首日100 mg溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注,次日调整维持剂量50 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中,每12 h经静脉滴注1次,两药同时给药,注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠输注结束,即刻予以替加环素。观察组予以注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(药品规格、生产厂家、用法用量同对照组),盐酸莫西沙星氯化钠注射液(德国拜耳医药公司,注册证号:国药准字J20140110,批号:BXGK432、BXJ5L11,规格:0.4 g:250 mL)0.4 g溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中,每日静脉滴注1次,硫酸阿米卡星注射液(湖北宜昌人福药业有限责任公司,注册证号:国药准字H42021992,批号:81T05041,规格:0.2 g)0.6 g溶于5%葡萄糖注射液250 mL中,每日静脉滴注1次。两组均用药14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床体征及炎性指标恢复正常时间 从首次给药开始计时,观察两组患者体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、白细胞计数恢复正常时间、降钙素原恢复正常时间。

1.3.2 临床疗效 治疗14 d后,依照多重耐药菌控制专家共识对临床疗效进行判定^[5],①痊愈:临床症状和体征

全部消失,各项指标恢复至正常范围;②显效:临床症状和体征部分或者明显改善,且各项指标明显好转;③有效:临床症状和体征有改善,且各项指标有好转;④无效:临床症状和体征无任何改善,甚至较之前恶化。计算临床有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.3 细菌清除率 在治疗14 d停用抗菌药物后,多次取合格标本送细菌培养,以评价细菌清除率。依据参考文献,细菌清除率分清除、假设清除、替换、未清除进行判定^[6],①清除:治疗后取合格标本送细菌培养提示无致病菌生长;②假设清除:治疗后临床感染体征明显改善,但无法收集到合格细菌送检标本;③替换:治疗后患者体内原始病原菌被清除,细菌培养结果提示新病原菌感染但患者无临床症状;④未清除:治疗后病原菌依然存在。计算细菌清除率=(清除株数+假设清除株数)/总分离株数×100%。

1.3.4 安全性 观察两组患者治疗过程中的不良反应发生情况,如皮肤红疹、头晕、头痛等。

1.4 药物经济学

1.4.1 成本计算 由于住院期间患者陪护人员的误工费、交通费、陪护费等成本不易计算,床位费、检查费、护理费及治疗费基本相同,因此治疗成本仅计算药品费用及处理药品不良反应相关费用,由于两组患者在治疗期间均未发生严重不良反应,无处理药品不良反应相关费用,其他对症治疗药物及用药时间均相同,因此本研究治疗成本仅计算抗菌药物费用。以湖北省药品分类采购交易系统2017年药品招标平均价格为准,注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠价格为68.36元/支、注射用替加环素价格为918.25元/支、盐酸莫西沙星氯化钠注射液为253.57元/瓶、注射用硫酸阿米卡星价格为1.80元/支。

1.4.2 评价方法 采用成本-效果分析法进行药物经济学评价,指标包括成本-效果比(C/E)和增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),其中 C 代表直接治疗成本, E 代表临床有效率或细菌清除率; C/E 表示每产生1个单位效果所需成本; $\Delta C/\Delta E$ 表示与低成本方案相比,其他方案每增加1个单位效果需增加的成本。

1.4.3 敏感性分析 假设其他费用均不变的情况下,药品费用下降15%,重新计算治疗成本,并分别对临床有效率和细菌清除率的 C/E 值和 $\Delta C/\Delta E$ 值进行比较。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

最终纳入研究患者150例,每组各75例,两组患者性别、年龄、基础疾病和急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者的一般资料见表1。

表1 两组患者的一般资料

Tab 1 General data of patients between 2 groups

组别	例数	性别,例 (男/女)	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	APACHE-II 评分($\bar{x} \pm s$)	合并基础疾病,例数(占比,%)			
					COPD	糖尿病	心血管病	术后感染
对照组	75	42/33	58.5±11.4	15.3±4.1	25(33.3)	21(28.0)	18(24.0)	11(14.7)
观察组	75	45/30	57.7±12.6	14.9±4.4	24(32.0)	18(24.0)	19(25.3)	14(18.7)

注:COPD为慢性阻塞性肺疾病

Note:COPD means chronic obstructive pulmonary disease

2.2 两组患者临床体征及炎症指标恢复正常时间比较

观察组患者体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、白细胞计数恢复正常时间和降钙素原恢复正常时间均较对照组延长,但两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明两组患者临床体征及炎症指标恢复正常时间相当。两组患者体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、白细胞计数恢复正常时间和降钙素原恢复正常时间结果见表2。

表2 两组患者体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、白细胞计数恢复正常时间和降钙素原恢复正常时间结果($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 2 Results of the time for body temperature to return to normal, lung rales disappearance, WBC to return to normal and PCT to return to normal of patients between 2 groups ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	体温恢复 正常时间	肺部啰音 消失时间	白细胞计数恢复 正常时间	降钙素原恢复 正常时间
对照组	75	5.7±2.1	9.3±2.1	8.2±2.6	7.4±1.8
观察组	75	6.1±1.7	9.4±1.7	8.7±3.4	7.7±2.2

2.3 两组患者临床疗效比较

对照组和观察组患者的临床有效率分别为85.33%和81.33%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明两组患者临床疗效相当。两组患者临床疗效结果见表3。

表3 两组患者临床疗效结果

Tab 3 Results of clinical efficacies of patients between 2 groups

组别	例数	痊愈,例	显效,例	有效,例	无效,例	临床有效率, %
对照组	75	25	24	15	11	85.33
观察组	75	22	21	18	14	81.33

2.4 两组患者细菌清除率比较

对照组和观察组患者的细菌清除率分别为89.33%和82.67%，两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，说明两组患者细菌清除率相当。两组患者细菌清除率结果见表4。

表4 两组患者细菌清除率结果

Tab 4 Results of bacterial clearance rates of patients between 2 groups

组别	例数	清除,例	假设清除,例	替换,例	未清除,例	细菌清除率,%
对照组	75	30	37	7	1	89.33
观察组	75	28	34	9	4	82.67

2.5 两组患者不良反应发生率比较

对照组患者中1例出现皮肤局部轻微红疹、2例出现头晕、头痛,不良反应发生率为4.0%;观察组患者中1例出现头晕、头痛,3例出现轻微恶心、食欲减退,不良反应发生率为5.33%。所有患者均为轻微不适,不影响治疗,用药14 d停药后所有不适均好转,均未出现严重不良反应。两组患者的用药方案安全性较好。

2.6 两组患者治疗方案的药物经济学比较

2.6.1 治疗成本 两组患者均治疗14 d,因此对照组和观察组的治疗成本分别为32 371.49元/人和9 367.82元/人。

2.6.2 临床有效率和细菌清除率的C/E及 $\Delta C/\Delta E$ 在临床有效率方面,对照组和观察组的C/E分别为379.37和115.18;在细菌清除率方面,对照组和观察组的C/E分别为362.38和113.32。以成本最小的观察组为对照,计算 $\Delta C/\Delta E$,结果显示,临床有效率的 $\Delta C/\Delta E$ 为5 750.92,细菌清除率的 $\Delta C/\Delta E$ 为3 454.00。两组患者临床有效率和细菌清除率的C/E、 $\Delta C/\Delta E$ 结果见表5。

表5 两组患者临床有效率和细菌清除率的C/E、 $\Delta C/\Delta E$ 结果

Tab 5 Results of C/E and $\Delta C/\Delta E$ of clinical response rate and bacterial clearance rate of patients between 2 groups

组别	C,元/人	临床有效率		细菌清除率			
		E,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	E,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
对照组	32 371.49	85.33	379.37	5 750.92	89.33	362.38	3 454.00
观察组	9 367.82	81.33	115.18		82.67	113.32	

2.6.3 敏感性分析 结果显示,药品价格下降15%,对研究结果影响不大,提示本研究结果稳定性较好。敏感性分析结果见表6。

表6 敏感性分析结果

Tab 6 Results of sensitivity analysis

组别	C,元/人	临床有效率		细菌清除率			
		E,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	E,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
对照组	27 515.77	85.33	322.46	4 888.28	89.33	308.02	2 935.90
观察组	7 962.65	81.33	97.91		82.67	96.32	

3 讨论

据2016年中国抗菌药物耐药监测网(CHINET)统计,我国鲍曼不动杆菌体外对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为68.6%和71.4%,对头孢哌酮舒巴坦、替加环素和阿米卡星耐药率分别为43.0%、8.7%和47.7%^[6]。尽管替加环素对鲍曼不动杆菌有很高的敏感性,但循证医学显示,单用替加环素与其他抗菌药物治疗在临床有效率和细菌清除率方面的对比中,差异无统计学意义^[7]。因此,替加环素通常与头孢哌酮舒巴坦、碳青霉烯类药物或氨基糖苷类药物联合使用,其中以头孢哌酮舒巴坦联用替加环素应用最广泛^[8]。莫西沙星为第三代喹诺酮类药物,在体外对众多的革兰氏阳性和阴性致病菌,对需氧、厌氧菌株均显示出良好的广谱抗菌活性,可在肺组织中产生更高、更持久的药物浓度。此外,莫西沙星在我院使用时间较短,其对常见病原菌的敏感性较好。张欣悦等^[9]报道,头孢哌酮舒巴坦联用莫西沙星对鲍曼不动杆菌具有协同或相加作用,缩小耐药突变选择窗,防止耐药突变菌株的产生。阿米卡星为氨基糖苷类药物,由于其具有明显的肾毒性,既往在我院临床应用较少,因此对鲍曼不动杆菌的敏感性较好,此外,阿米卡星与头孢哌酮舒巴坦联合使用能发挥协同作用,提升抗菌效果^[10]。黎金海等^[11]研究发现,舒巴坦联合阿米卡星对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌体外抗菌活性的协同作用最强,协同作用较强的还有美罗培南、帕尼培南、亚胺培南、多西环素、替加环素。考虑MRDAB感染治疗较为困难、预后较差,我院采用头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星及阿米卡星的用药方案,以增强彼此协同抗菌活性,提高临床疗效。本研究结果显示,头孢哌酮舒巴坦联合替加环素(二联)和头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星及阿米卡星(三联)的用药方案治疗MDRAB肺炎的临床有效率、细菌清除率、临床体征及炎症指标恢复正常时间等差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明两种抗菌药物联用方案均能有效减轻患者炎症反应,促进临床症状改善。同时,在用药安全性方面,两种抗菌药物联用方案治疗期间患者均未出现严重不良反应,提示安全性较好。

尽管近年来我国卫生总费用逐年增加,2015年卫生总费用占国内生产总值(GDP)比重达到6%,但是个人支付方面仍占总卫生金额的29.97%^[12]。在基层地区及贫困家庭仍存在严重的“看病贵”问题,因病返贫、因病致贫现象仍大量存在,因此经济性也是评价治疗合理性的主要方面之一。药物经济学是应用经济学原理和方法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,为临床制订合理用药方案和政府制订药

品政策提供依据^[13]。本研究调查显示,对照组和观察组的抗菌药物费用分别为32 371.49元/人和9 367.82元/人。成本-效果分析法是目前应用最广泛的药物经济学评价方法, C/E 值是最主要的评价指标^[14]。本研究分别计算临床有效率和细菌清除率的 C/E 值,结果均显示观察组的 C/E 值小于对照组。有研究报道, C/E 值小并不意味着是最佳方案,当成本增加而效果也随之增加时,需要考虑每增加1个效果单位所花费的成本,即 $\Delta C/\Delta E$,如果 $\Delta C/\Delta E$ 大于最小成本组的 C/E 值,则表明该组与最小成本组比较不具有经济学优势,反之则表明该组与最小成本组比较具有经济学优势^[15]。本研究显示,对照组的 C/E 值大于观察组,但临床有效率和细菌清除率也大于观察组,因此本研究以观察组为对照,计算对照组的 $\Delta C/\Delta E$ 值,结果显示,临床有效率和细菌清除率的 $\Delta C/\Delta E$ 值均大于观察组临床有效率和细菌清除率的 C/E 值,说明对照组不具有经济学优势。敏感性分析结果与成本-效果分析结果一致。

多重耐药菌感染现已成为医学界抗感染治疗领域最棘手的难题之一,如何有效减缓多重耐药菌的产生,阻断多重耐药菌传播,已引起社会各界的广泛关注。细菌对抗菌药物的耐药率与该抗菌药物的使用率呈正相关性,即抗菌药物使用频率越高,细菌对该药的耐药速度越快。为了延缓细菌对碳青霉烯类药物及替加环素的耐药速度,我国采取抗菌药物分级管理制度,并对碳青霉烯类药物和替加环素临床合理用药进行专项监测。本研究显示,头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星治疗MDRAB肺炎不仅具有较好的临床疗效和经济学优势,还由于减少使用替加环素,而可延缓细菌对替加环素的耐药步伐,具有较好的社会效益。

MDRBA感染治疗较为困难,本研究还对治疗14 d后无效的患者积极予以调整抗菌药物剂量,如头孢哌酮舒巴坦给药剂量调整为3 g,每6 h静脉滴注1次;替加环素给药剂量调整为首剂量200 mg,维持剂量100 mg,每12 h静脉滴注1次;阿米卡星调整剂量为0.8 g,每日静脉滴注1次。最终有3例患者死亡,其中对照组死亡2例,观察组死亡1例,均为高龄、合并严重呼吸衰竭及经历过多种侵袭性操作的患者。当然,本研究也存在一定局限性:(1)纳入样本量较少,不排除存在统计学偏倚可能性;(2)本研究治疗疗程仅为14 d,未对远期临床疗效、细菌清除率及安全性进行研究。本课题组计划下一步扩大样本量,并对远期疗效和安全性进行研究。

综上所述,本研究结果显示,头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星(三联)与头孢哌酮舒巴坦联合替加环素(二联)治疗MDRAB肺炎的疗效与安全性相当,但头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星及阿米卡星(三联)更具有经济学优势和社会效益。

参考文献

- [1] 谢海雄,张韵.碳青霉烯类药物暴露对鲍曼不动杆菌感染多重耐药及预后影响[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(2):140-145.
- [2] LEE HY, CHEN CL, WU SR, et al. Risk factors and outcome analysis of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients[J]. *Critical Care Med*, 2014, 42(5):1081-1088.
- [3] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- [4] ALSULTAN MS. The role of pharmacoeconomics in formulary decision making in different hospitals in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Saudi Pharm J*, 2011, 19(1):51-56.
- [5] 王凯歌,谭芬,彭红.替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的临床疗效及不良反应[J].中国感染控制杂志,2016,15(2):97-101.
- [6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [7] 李娜,孙鸿燕,黄艳芳,等.替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染的Meta分析[J].中国抗生素杂志,2016,41(9):695-706.
- [8] GUAN X, HE L, HU B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1):S15-S25.
- [9] 张欣悦,孙成春,公衍文,等.莫西沙星联合头孢哌酮舒巴坦对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌防耐药突变浓度的研究[J].中国药理学通报,2014,30(6):825-828.
- [10] 汪一萍,应建飞,俞燕红.头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素或阿米卡星对鲍氏不动杆菌的药敏试验分析[J].现代实用医学杂志,2009,21(10):1101-1102.
- [11] 黎金海,司徒冰,郭旭光,等.舒巴坦联合9种抗菌药物对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌体外抗菌活性研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(7):676-681.
- [12] 崔婷婷,熊季霞.我国卫生总费用结构与人均医疗费用的灰色关联分析[J].中国卫生统计,2017,34(3):494-496.
- [13] 杨志忠,杨洋,陈赫军,等.三种头孢哌酮舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌肺病感染的临床疗效和经济学研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(22):2285-2288.
- [14] 秦又发,李晓燕,邓涛,等.亚胺培南治疗ICU血流感染给药方案结合蒙特卡罗模拟的药物经济学评价[J].中国医院药学杂志,2018,38(13):1411-1414.
- [15] 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):2740-2743.

(收稿日期:2019-08-01 修回日期:2019-10-11)

(编辑:邹丽娟)