

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.031

替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠单独及联合治疗 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的经济学分析*

王梦鹤,明德松[△]

福建省泉州市第一医院检验科,福建泉州 362000

摘要:目的 评价替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠两种抗菌药物在单独和联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的经济学价值。方法 以医院采购价为其成本,以基于荟萃分析文献的这两种抗菌药物的细菌清除率为效果,应用药物经济学成本-效果分析法(CEA)进行 3 种治疗方案的 CEA 评价。结果 替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠单独使用及联合用药时,细菌清除率分别为 50.50%、34.06%、55.52%。单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠与联合用药的细菌清除率差异有统计学意义($P < 0.001$),单独使用替加环素和单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的细菌清除率差异有统计学意义($P < 0.001$),单独使用替加环素和联合用药的细菌清除率差异无统计学意义($P = 0.259$)。单独使用替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠及联合治疗时一个疗程的成本分别为 12 600、3 900 元和 16 500 元,其 C/E 值分别为 249.5、114.5 和 297.2。结论 从清除率上看,替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠联合用药的治疗效果最佳。从 CEA 上看,单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的 C/E 值最低,成本-效果最好。

关键词:替加环素; 头孢哌酮/舒巴坦钠; 泛耐药; 鲍曼不动杆菌; 细菌清除率; 成本-效果分析

中图法分类号:R-331

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)10-1421-04

替加环素是甘酰胺类抗菌药物,体外抗菌活性显示其对大多数革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌均显示较好的活性^[1];头孢哌酮/舒巴坦钠结合了舒巴坦对金黄色葡萄球菌及多数阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶的抑制作用和头孢哌酮的抗菌优势,显著增强了两种抗菌药物的抗菌作用^[2];因此,替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠被广泛用于控制细菌严重感染^[2-3]。

泛耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗极其困难,经过近几年研究,发现替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠对其具有一定效果^[1-3]。由于替加环素价格比较高,同时社会对控制医疗费用的重视,在保证治疗效果的同时降低药品的成本将会有利于合理安排治疗方案及高效使用医疗经费。目前对单独、联合使用替加环素和(或)头孢哌酮/舒巴坦钠的经济学分析的文章很少^[4-5],本研究对替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠在单独和联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的效果和成本进行成本-效果分析法(CEA)分析。

1 材料与方法

1.1 材料 由于国产与进口头孢哌酮/舒巴坦钠、替加环素治疗感染的疗效相近^[6],替加环素选择泽坦(江苏豪森药业股份有限公司),头孢哌酮/舒巴坦钠选择舒普深(辉瑞制药有限公司),作为本研究分析的药品。

1.2 方法

1.2.1 治疗效果的确定 由于现有的单篇文献的抗菌药物作用效果数据可能产生误差,本文将 Meta 分

析相关文献中的清除率作为治疗效果的指标数据^[7],如果没有现成的数据,笔者通过原始病例数据还原合成计算清除率,从而降低经济学分析的误差。鉴于单独使用替加环素治疗泛耐药不动杆菌感染的文献不多,笔者在数据库中仅找到了 8 篇单独使用替加环素的文章从而推算出其细菌清除率。

1.2.2 成本计算 治疗总成本由直接治疗成本、间接治疗成本和不良反应成本构成,而直接治疗成本由医院费用和药品成本构成,并且由于替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠常联合应用于不同年龄段的患者(包括 ICU 内的患者、青壮年患者以及未成年患者^[5-7]),而且患者的工作能力和生活条件等存在差异,导致经济学成本分析过于复杂,在本文中只进行药品成本的分析。

严格按照说明书上的规定使用抗菌药物,注射用替加环素采用静脉滴注的方式,推荐的给药方案为首剂 100 mg,然后每 12 小时 50 mg。替加环素的静脉滴注时间每 12 小时给药一次,每次持续 30~60 min。连续治疗 3~16 d,平均 10 d。治疗复杂性腹腔内感染常推荐 5~14 d 为 1 个疗程。头孢哌酮/舒巴坦钠按说明书的规定^[8],取 3 g 溶于 250 mL 氯化钠注射液,3 次/日;患者治疗时间均为 7~14 d,平均 10 d。本文中所使用的药品疗程取平均 10 d 为 1 个疗程,因此,本研究中成本即为一个疗程所使用的药品成本。

1.2.3 CEA 分析 本文应用 CEA 法进行评价^[4-5]。在相同疗效的情况下,成本/效果比值(C/E 值)越小,

* 基金项目:福建省泉州高层次人才创新创业项目(2017Z36)。

[△] 通信作者, E-mail: mds6430@126.com。

则 CEA 越好。

1.2.4 敏感性分析 由于经济学研究中所用的变量通常较难准确测量,数据存在不确定性和潜在的偏倚,对变量的分析结果有影响,因此需要对某些特殊因素进行假设或估算数据,敏感性分析是指从定量分析的角度研究有关因素发生某种变化对某一个或一组关键指标影响程度的一种不确定分析方法。为了验证研究的可靠性,本文采取敏感性分析对成本-效果分析的效果进行验证。由于 3 种给药方法的细菌清除率是一定的,而各医院试剂采购价格总体来说是呈下降趋势,故假设将成本下降 10%,而其他因素不变来进行敏感性分析,其值用 C'/E 表示。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计数资料以百分率表示,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 成本 单独使用替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠及联合用药时的单价成本分别为 600 元/50 mg、65

元/1.5 g 及 600 元/50 mg+65 元/1.5 g,一个疗程的成本分别为 12 600 元、3 900 元和 16 500 元。

2.2 细菌清除率 本文中 Meta 分析相关文献中的细菌清除率通过数据还原的形式合成计算得到相应药品的细菌清除效果(表 1、表 2),单独使用替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠治疗及联合治疗时,细菌清除率分别为 50.50%、34.06%、55.52%。单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠和联合用药的细菌清除率差异有统计学意义($P<0.001$);同样,单独使用替加环素和单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的细菌清除率差异有统计学意义($P<0.001$),然而,单独使用替加环素和联合用药的细菌清除率差异无统计学意义($P=0.259$)。

2.3 成本-效果分析 由于单独使用药品和联合使用抗菌药物的成本和清除率不同,其 C/E 不同(表 3),单独使用替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠治疗及联合用药时,其 C/E 值分别为 249.5、114.5 和 297.2,可见,单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的 C/E 最小,即单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的经济效果最好。

表 1 替加环素单独用药时的细菌清除效果(n)

项目	魏威等 ^[9]	杨明玮等 ^[10]	王紫怡等 ^[11]	李雪芹等 ^[12]	蒋明彦等 ^[13]	李双等 ^[14]	吴燕华 ^[15]
清除	21	24	12	4	13	9	15
总数	30	48	34	7	21	29	25

表 2 单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠和联合用药时的细菌清除效果(n)

项目	聂爱玲 ^[16]	李卜武等 ^[17]	蓝敏等 ^[18]	蓝大波等 ^[19]	周洋等 ^[20]	刘懿 ^[21]	高金丹等 ^[22]	赵华等 ^[23]
单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠								
清除	22	29	10	7	13	10	24	10
总数	55	70	30	31	34	30	83	34
联合使用头孢哌酮/舒巴坦钠和替加环素								
清除	40	45	18	22	21	21	23	11
总数	55	70	30	31	34	31	77	34

表 3 替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠单独及联合用药的 CEA

药品	成本(C)	清除率(%)	C/E	下降成本后 C'/E
替加环素	600 元/50 mg	50.50	249.5	224.55
头孢哌酮/舒巴坦	65 元/1.5 g	34.06	114.5	103.05
联合用药	600 元/50 mg+65 元/1.5 g	55.52	297.2	267.47

2.4 敏感性分析 结果见表 3。将 3 种方法药品成本下降 10%,其 C'/E 仍为单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠时最小,单独使用替加环素时最大,说明分析结果具有可靠性。

3 讨 论

鲍曼不动杆菌作为条件致病菌,主要在人体皮肤

黏膜及腔道内壁和医院环境中分布。经统计,鲍曼不动杆菌的耐药率随着时间的推移,也在逐年上升^[24],甚至出现了大量泛耐药鲍曼不动杆菌,导致治疗更加困难。采取有效的药品及治疗策略对治疗鲍曼不动杆菌引起的感染是十分重要的,目前临床上对这种感染常采用米诺环素、多黏菌素和美罗培南进行治疗,并且得到较满意的效果。临床上为了达到最有效的治疗方法,也采用头孢哌酮/舒巴坦钠或含有舒巴坦类的药物进行治疗,并综合分析不同药物作用后的效果。鉴于鲍曼不动杆菌逐年上升的耐药率,头孢哌酮/舒巴坦钠常联合替加环素使用^[16]。然而,使用这些抗菌药物的经济学差异较大,目前对于这方面的研究也较少^[4-5]。

单独使用替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠治疗及联合治疗时,细菌清除率分别为 50.50%、34.06%、

55.52%，表明在使用头孢哌酮/舒巴坦钠治疗的同时联合使用替加环素将明显提高细菌清除率。单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠和联合用药的细菌清除率差异有统计学意义($P < 0.001$)；同样，单独使用替加环素和单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的细菌清除率差异有统计学意义($P < 0.001$)，然而，单独使用替加环素和联合用药的细菌清除率差异无统计学意义($P > 0.05$)。可见，在采用替加环素治疗的情况下，联合头孢哌酮/舒巴坦钠并未带来显著性的增益效果。因此，单独使用替加环素可供考虑。有研究报道单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠及联合使用替加环素治疗 ICU 内的肺炎患者时，两组的细菌清除率差异有统计学意义($P < 0.05$)^[15-20]，而高金丹等^[22]观察到单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠及联合使用替加环素治疗重症肺炎时，两组细菌清除率差异无统计学意义($P > 0.05$)；另外，在部分报道中可见，单独使用替加环素和联合头孢哌酮/舒巴坦钠时在细菌清除率上差异有统计学意义($P < 0.05$)^[10-11]，而在李双等^[14]的报道中却是差异无统计学意义($P > 0.05$)。导致此差异的原因可能源于参与治疗的患者人数的局限。因此，联合用药和单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠或替加环素治疗由鲍曼不动杆菌引起的肺炎在细菌清除率上的差异是否有统计学意义有待进行进一步考证。

在 CEA 角度来看，表 3 的分析结果说明，单独使用头孢哌酮/舒巴坦钠的 C/E 值最小，经济效果最佳(C/E 值为 114.5)，可在临床上作为主要治疗方案推广。国产药品间的效果在差异没有统计学意义的情况下，可以采用成本-效果较好的国产品牌进行治疗^[4-5]。

本文从药物经济学的角度对替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠单独及联合用药进行分析，采取了一种基于细菌清除率为效果的评判方法。同时，也存在一定的局限性，由于间接成本和不良反应成本的计算涉及患者的状态、年龄、性别及工作状况等，导致其计算过于复杂，因此本文仅讨论了药品的采购成本，使分析不够全面。

综上所述，从细菌清除率的角度分析，在治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的患者时联合使用替加环素及头孢哌酮/舒巴坦钠两种药物的治疗效果最佳。从 CEA 角度分析，单独应用头孢哌酮/舒巴坦钠的效果最佳。临床上应该采取哪种方法需要依据患者的病情来决定。

参考文献

[1] WANG J, PAN Y P, SHEN J L, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 24-26.

[2] CHEN F, WANG L, WANG M, et al. Genetic character-

ization and in vitro activity of antimicrobial combinations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from a general hospital in China[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2B): 2305-2315.

[3] 蒙光义, 彭评志, 冯桂湘. 替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(16C): 163-165.

[4] 静艳, 邱萍, 王桂良, 等. 国产头孢哌酮舒巴坦钠与进口头孢哌酮舒巴坦钠治疗胆道感染的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 254-256.

[5] 陈康娜, 梁雪文. 两种抗生素治疗小儿支气管肺炎成本-效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(4A): 6-7.

[6] 何志高, 翟晓波, 鲍思蔚, 等. 国产与进口头孢哌酮/舒巴坦治疗下呼吸道感染疗效比较[J]. 中国药房, 2010, 21(2): 157-158.

[7] 王佳, 骆霞, 王林海, 等. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 38-42.

[8] 李艳萍. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的临床应用[J]. 医疗装备, 2017, 30(21): 118-119.

[9] 魏威, 李龙, 武晓萌, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌所致呼吸机相关性肺炎应用替加环素治疗的临床疗效[J]. 中国医药科学, 2017, 7(10): 22-24.

[10] 杨明玮, 栗洁, 胡月圣, 等. 替加环素治疗耐药鲍氏不动杆菌肺炎的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3688.

[11] 王紫怡, 丁选胜, 王磊, 等. 替加环素治疗多药或泛耐药鲍氏不动杆菌感染的临床疗效及安全性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(3): 487-490.

[12] 李雪芹, 王桂凤, 刘峰. 替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床疗效及安全性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(2): 108-111.

[13] 蒋明彦, 刘国平, 刘中华, 等. 国产替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床疗效[J]. 包头医学院学报, 2016, 32(10): 26-28.

[14] 李双, 张广庆, 刘玉才. 替加环素不同治疗方案对 ICU 泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的临床效果对比观察[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(2): 139-145.

[15] 吴燕华. 头孢哌酮-舒巴坦结合替加环素治疗 ICU 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的效果[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(18): 87-89.

[16] 聂爱玲. 替加环素辅助治疗 ICU 高龄患者肺部泛耐药鲍曼不动杆菌感染疗效探讨[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 101.

[17] 李卜武, 朱宏, 罗文朝, 等. 替加环素辅助治疗 ICU 患者多重耐药菌感染临床效果探讨[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 567-570.

[18] 蓝敏, 何许伟, 邓俊义, 等. 替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的临床疗效评价[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(2): 181-184.

[19] 蓝大波, 吴晓梁, 徐良志. 替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗高龄多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者的疗效及安全性分析[J]. 浙江创伤外科, 2016, 21(1): 58-60.

[20] 周洋, 黄河, 张家洪. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗

多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(5): 816-818.

[21] 刘懿. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J]. 北方药学, 2016, 13(3): 58-59.

[22] 高金丹, 方强, 苏群. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(8): 621-625.

[23] 赵华, 吴健, 杨爱祥, 等. 以替加环素为基础的联合用药治

疗多耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌感染医院获得性肺炎的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(24): 2103-2105.

[24] 胡容, 丁贵梅, 向小节. 鲍曼不动杆菌感染病原菌院内分布及耐药性: 一个区域医疗中心 2014—2016 年的数据分析[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(1): 40-42.

(收稿日期: 2019-10-08 修回日期: 2020-03-03)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.032

1,5-脱水葡萄糖醇试剂盒性能验证和参考区间的建立^{*}

李 莎, 温冬梅, 谢晋辉, 王伟佳[△]

广东省中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528400

摘 要:目的 对选定的 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)试剂盒进行性能验证并建立适宜的参考区间。

方法 首先参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的 C28-A2 文件, 对 1,5-AG 试剂盒的准确度、精密度、线性范围、最大稀释倍数、灵敏度、临床可报告范围、参考范围、干扰试验等性能进行验证。然后随机选取 20 例健康参考个体对厂家提供的参考区间进行验证, 通过预试验分析 1,5-AG 是否有性别(男、女)、标本类型(血清、血浆)、不同保存温度(2~8℃、-30℃、-70℃)的差异等。最后分别检测 125 例男性、125 例女性健康参考个体的空腹血清 1,5-AG, 采用 Kolmogorov-Sminov Z 检验(K-S 检验)分析检测结果, 若符合正态分布则根据 95% 可信限范围建立 1,5-AG 的参考区间。**结果** 选定的 1,5-AG 试剂盒的各项性能良好, 符合要求。进行参考区间验证的 20 份标本中, 其中有 3 份标本超出参考范围, 不符合≤10% 的标准要求。预试验提示 1,5-AG 有性别差异, 血清和血浆标本的水平无差异, 不同保存温度结果无差异。1,5-AG 男性的参考区间均值为 35.99 μg/mL, 其 95% 置信区间为 34.61~37.37 μg/mL; 女性的参考区间均值为 23.73 μg/mL, 其 95% 置信区间为 22.38~25.07 μg/mL。**结论** 该试剂盒各项性能良好, 厂家给定的参考区间为>14 μg/mL 不适用。该试验建立了 1,5-AG 不同性别的参考区间。

关键词: 1,5-AG; 性能验证; 参考区间

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)10-1424-04

1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)又名 1,5-脱水-D-山梨醇、1-脱氧葡萄糖, 在 19 世纪被发现与纯化, 20 世纪 70 年代应用于临床中, 是一个全新的指标, 目前国内正处于研究阶段, 未正式投入临床使用。1,5-AG 的结构与葡萄糖十分类似, 是葡萄糖的第 1 位碳原子上的羟基被氢取代后形成的还原型吡喃葡萄糖, 其含量在人体多元醇糖类物质中仅次于葡萄糖^[1]。1,5-AG 主要从食物中获得, 少量由内源性合成, 经肾小球滤过后大部分由肾小管重吸收, 仅少量排出体外。在高血糖状态下肾小管重吸收受抑制, 从而引起 1,5-AG 的降低, 是监测糖尿病患者短期血糖控制水平的又一良好指标。《中国血糖监测临床应用指南》提出血清 1,5-AG 可作为辅助的血糖监测指标, 用于指导糖尿病患者治疗方案的调整^[2]。研究发现, 1,5-AG 较糖化血红蛋白(HbA1C)更能准确而迅速地反映糖尿病患者 3~7 d 的血糖控制情况, 尤其是餐后血

糖的波动, 对于监测轻度糖尿病患者的血糖波动具有较大的优越性^[3]。随着研究的深入, 越来越多的 1,5-AG 试剂盒投入临床应用中, 在验证试剂盒各项性能后, 应用于患者标本检测前, 需建立合适的参考区间。目前国内外有关此方面的研究很少, 故建立 1,5-AG 的参考区间具有重要临床意义, 是解释检验结果、分析检验信息的一个基本尺度和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源 根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)C28-A2 指引设定健康参考个体的具体条件: (1)无任何影响检测结果的生理指征; (2)未服用药物或进行饮食治疗; (3)发育、精神正常, 无心血管、肺、肾、肝、胆、胰等器质性疾病; (4)3 个月内无输血和手术史; (5)1 个月内未患任何疾病; (6)妇女不在月经期、妊娠期或哺乳期; (6)无酗酒史; (7)无其他可能影

* 基金项目: 广东省中山市科技局重大项目(2015B1002)。

[△] 通信作者, E-mail: wwj0760@163.com。