

· 临床研究 ·

美洛西林及其酶抑制剂治疗泌尿系统感染的药物经济学研究*

金欢胜¹, 李苒清², 刘峰², 杨楠², 王霆³, 张玉方^{2△}

(1. 重庆市红十字会医院泌尿外科 400020; 2. 重庆市红十字会医院药剂科临床药理学室 400020;

3. 湖北威尔曼制药股份有限公司, 长沙 410329)

摘要:目的 评价美洛西林及其美洛西林钠舒巴坦钠治疗泌尿系统感染的成本-效果。方法 将医院泌尿系统感染患者 128 例随机分为两组, 分别给予美洛西林钠和美洛西林钠舒巴坦钠治疗, 运用药物经济学成本-效果分析法计算每例治疗成本, 并进行分析和评价。结果 美洛西林钠组和美洛西林钠舒巴坦钠组的总有效率分别为 84.62% 和 98.41%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不良反应发生率为 4.62% 和 4.76%; 以临床总有效率计算成本-效果比分别为 14.42 和 14.36, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 从药物经济学角度, 美洛西林钠舒巴坦钠治疗泌尿系统感染更具成本-效果优势。

关键词: 美洛西林; 泌尿道感染; 经济学; 药物; 美洛西林钠舒巴坦钠; 成本-效果分析

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)36-3830-03

Pharmacoeconomics analysis of mezlocillin injection versus mezlocillin sulbactam injection in the treatment of urinary tract infections*

Jin Huansheng¹, Li Changqing², Liu Feng², Yang Nan², Wang Ting³, Zhang Yufang^{2△}

(1. Department of Urinary Surgery, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China;

2. Department of Clinical Pharmacy, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China;

3. Xiangbei Welman Pharmaceutical CO. Ltd. Changsha, Wuhan 410331 China)

Abstract: Objective To evaluate the economic benefit of mezlocillin injection versus mezlocillin sulbactam injection in the treatment of urinary tract infections. **Methods** 128 patients with urinary tract infections were randomly divided into mezlocillin group or mezlocillin sulbactam group. Those patients were evaluated by pharmacoeconomics cost-effectiveness analysis. **Results** Efficacy rate of two groups were 84.62% and 98.41% respectively. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in two groups were 4.62% and 4.76%, and the cost-effectiveness (C/E) were 14.42 and 14.36. There were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** According to the cost-effectiveness analysis, mezlocillin sulbactam injection has cost-effectiveness advantage in the treatment of urinary tract infections.

Key words: mezlocillin; urinary tract infections; economics; pharmaceutical; mezlocillin sulbactam; cost-effectiveness analysis

泌尿系统感染是临床常见的感染性疾病之一^[1], 感染病原菌以革兰阴性菌为主, 占 90% 以上, 其中以大肠埃希菌最为常见^[2], 治疗多以喹诺酮类和 β -内酰胺类及其酶抑制剂抗菌药物为主。近年发现, 大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药率高达 71%, 对部分酶抑制剂如哌拉西林他唑巴坦还较为敏感^[3]。美洛西林钠为半合成青霉素类抗菌药物, 对铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎杆菌、变形杆菌、枸橼酸杆菌、沙雷菌属、不动杆菌属以及对青霉素敏感的革兰阳性菌均有抑制作用, 特别对肠杆菌属阴性杆菌具有极强的抗菌活性。其与酶抑制剂制成的复方制剂美洛西林钠舒巴坦钠抗菌活性更强, 对多数产 β -内酰胺酶细菌稳定。二者常用于呼吸及泌尿系统感染的治疗。本研究拟通过对两种药物治疗泌尿系统感染的效果、药物不良反应和费用等资料进行调查统计, 利用药物经济学原理, 用成本-效果分析评估其经济性和安全性, 以期为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院普外科 2008 年 1 月至 2010 年 12 月收治的泌尿系统感染患者 128 例, 男 71 例, 女 57 例; 年龄 18~65 岁, 中位 39 岁。将其随机分成两组, 美洛西林钠组 (A 组) 65 例, 其中男 37 例, 女 28 例; 美洛西林钠舒巴坦钠组 (B

组) 63 例, 其中男 34 例, 女 29 例。

1.2 病例选择标准 所有入选患者根据 1985 年第二届全国肾脏病学术会议制定的尿路感染诊断标准, 均以临床症状、体征、细菌学检查 (尿病原体检查为阳性) 确诊为泌尿系统感染, 并须进行抗菌治疗。排除对 β -内酰胺类药物过敏者; 严重心功能不全, 肝肾功能损害 (ALT、AST、BUN、Cr 中任一指标大于或等于正常高限 2 倍者); 有精神、神经疾患、晚期肿瘤及血液病患者; 妊娠期和哺乳期妇女; 依从性差或生命垂危, 不能完成疗程者; 必须联合应用其他抗菌药物的严重感染者。剔除试验期间加用或换用其他抗菌药物者和用药不足 72 h 或因故中断治疗, 无法评价疗效者; 因严重药物不良反应停药者不纳入疗效分析, 但应纳入药物不良反应统计。

1.3 用药方案 A 组给予美洛西林钠 2.0 g (力扬, 粉针剂, 2.0 克/瓶, 35.08 元/2.0 克, 山东瑞阳制药有限公司) 加入生理盐水 100 mL, 1 d 3 次; B 组给予美洛西林钠舒巴坦钠 3.75 g (开林, 粉针剂, 1.25 克/瓶, 38.30 元/1.25 克, 山东瑞阳制药有限公司) 加入生理盐水 100 mL, 1 d 2 次; 给药至症状消失后 3 d, 疗程不超过 14 d。观察期间不用其他抗菌药物。

1.4 观察指标 观察患者治疗前后的症状, 如发热、尿频、尿急、尿痛及体温变化; 治疗前后检查患者血常规、尿常规; 治疗

* 基金项目: 国家十二五“重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09201-101-3, 2011zx09401-301-4); 重庆市卫生局医学科学技术研究项目 (2010-2-398)。△ 通讯作者, Tel: 13883238913; E-mail: zhangyufang001@163.com。

前后取患者中段尿做细菌培养。

1.5 疗效及不良反应评价标准 根据卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》的规定, (1)痊愈: 症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项均恢复正常; (2)显效: 病情明显好转, 但上述 4 项检查有 1 项未完全恢复正常; (3)进步: 用药后病情有所好转, 但不够明显; (4)无效: 用药 72 h 后病情无明显进步、恶化。痊愈与显效合计为有效, 据此计算有效率。细菌学评定标准按病原菌清除、部分清除、未清除、替换和再感染 5 级评定。清除为治疗结束后第 1 天所取标本中无致病菌生长; 未清除为治疗结束后原有致病菌仍然存在; 替换为经治疗后原有致病菌消灭, 又分离出 1 种新的致病菌, 但无症状, 无需治疗。不良反应评价标准: 按与药物有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关 5 级评定临床反应及检验异常与受试药物之间的关系。前 3 者合计为不良反应, 据此计算不良反应发生率。

1.6 成本确定 药物经济学研究中, 成本包括直接成本、间接成本、隐形成本, 因直接非医疗成本、间接成本和隐性成本较难统计, 本方案只以直接医疗成本计算^[4]。鉴于两组病例资料无显著性差异, 故本研究计算成本只包括抗菌药物费用及输液费用。即治疗每例患者的成本 = (输液药品日成本 + 日输液费用) × 输液天数。费用标准按本院 2008 年价格计算。

1.7 统计学处理 采用药物经济学方法分别进行成本-效果分析、敏感度分析和安全性分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验和 *Ridit* 分析, 细菌清除率用 *Fisher* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 A 组与 B 组入选病例的各参数, 包括性别、年龄和体质量、依从性、治疗前病情轻重程度等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 临床疗效比较 治疗结束后, A 组和 B 组临床痊愈率分别 70.77% 和 90.47%, 有效率分别为 84.62% 和 98.41%, 两组组间疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组患者经治疗后的临床疗效比较

分级	A 组 (n=65)	B 组 (n=63)
痊愈 [n(%)]	46(70.77)	57(90.47)
显效 [n(%)]	9(13.85)	5(7.94)
进步 [n(%)]	8(12.30)	1(1.59)
无效 [n(%)]	2(3.08)	0(0.00)
总有效率 (%)	84.62	98.41*

*: $P < 0.01$, 与 A 组相比。

2.3 细菌学疗效 两组病例共分离病原菌 128 株, 均来源于泌尿道感染患者中段尿标本。依次为大肠埃希菌 57 株、克雷伯菌 13 株、铜绿假单胞菌 5 株、肠球菌 12 株、变形杆菌 13 株、枸橼酸杆菌 3 株、表皮葡萄球菌 6 株、其他细菌 19 株。A 组的细菌清除率为 81.54%, B 组的细菌清除率为 92.06%, 经 *Fisher* 检验, 2 组疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 安全性分析 进行药物安全性评价的病例共 128 例, A 组和 B 组分别为 65 例和 63 例。A 组发现 1 例皮疹, 1 例恶心, 1 例头晕, 药物不良反应发生率为 4.62% (3/65); B 组发现 1 例皮疹, 1 例 AST 或 ALT 轻度升高, 1 例腹泻, 药物不良反应发生率为 4.76% (3/63)。上述药物不良反应于停药后症状消失, 化验异常于停药后 1~2 周恢复正常, 未见严重药物不良反应。经统计分析, 两组不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 成本-效果分析 本研究按照上述“1.6”中成本确定方

法, 以实际疗程和给药剂量计算治愈每例患者所需药品最小费用, 以临床总有效率计算成本-效果比 (C/E)。A 组每获得 1 个治疗单位需花费 14.42 元, B 组为 14.36 元, 二者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可见, B 组比 A 组更具成本-效果优势, 见表 3。

表 2 治疗前后细菌检查结果比较 (n)

致病菌	A 组		B 组	
	治疗前	清除数	治疗前	清除数
大肠埃希菌	28	24	29	28
克雷伯菌	7	5	6	5
铜绿假单胞菌	2	1	3	3
肠球菌	7	6	5	4
变形杆菌	6	5	7	7
枸橼酸杆菌	2	2	1	1
表皮葡萄球菌	3	2	3	2
其他	10	8	9	8
总计	65	53	63	58
细菌清除率 (%)	—	81.54	—	92.06*

*: $P < 0.05$, 与 A 组相比; —: 表示无数据。

表 3 2 组治疗泌尿系统感染的成本-效果分析 ($\bar{x} \pm s$)

分组	平均用药天数 (d)	平均总成本 (元)	总有效率 (%)	C/E
A 组	12.16 ± 4.52	1 220.63 ± 331.52	84.62	14.42 ± 4.05
B 组	7.53 ± 3.86	1 412.92 ± 396.58*	98.41	14.36 ± 3.98 [△]

*: $P < 0.05$, [△]: $P > 0.05$, 与 A 组相比。

2.5 敏感度分析 药物经济学研究中的许多参数通常较难准确地测量, 研究所得的数据具有不确定和潜在的偏差, 所以必须利用假设或估算数据对结果进行分析。敏感度分析的目的就是了解与分析数据在一定限度内的改变并不影响分析的结果就可以认为目前的分析是可信的^[5]。在深化医疗卫生体制改革进程中, 药品降价成必然趋势, 假设药价下调 10%, 其他费用不变, 进行敏感度分析。结果表明, A 组每获得 1 个治疗单位需花费 13.32 元, B 组为 12.96 元, 二者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可见, 敏感度分析结果对结论的影响不大。两组价格的敏感度分析结果详见表 4。

表 4 2 组治疗泌尿系统感染的敏感度分析 ($\bar{x} \pm s$)

分组	平均用药天数 (d)	平均总成本 (元)	总有效率 (%)	C/E
A 组	12.16 ± 4.52	1 126.97 ± 315.32	84.62	13.32 ± 3.85
B 组	7.53 ± 3.86	1 276.36 ± 353.49	98.41	12.96 ± 3.98*

*: $P > 0.05$, 与 A 组相比。

3 讨 论

美洛西林属青霉素类广谱抗菌药物, 通过干扰细菌细胞壁的合成而起杀菌作用, 对肠杆菌属阴性杆菌具有极强的抗菌活性, 主要适用于治疗革兰阴性杆菌中敏感菌株所致的呼吸系统、泌尿系统、消化系统等感染; 但对 β -内酰胺酶不稳定, 对产 β -内酰胺酶的金黄色葡萄球菌及产 β -内酰胺酶的肠杆菌无作用^[6]。舒巴坦除对奈瑟菌科和不动杆菌外, 对其他细菌无抗菌活性, 但是舒巴坦对由 β -内酰胺类抗菌药物耐药菌株产生的多数重要的 β -内酰胺酶具有不可逆性的抑制作用。舒巴坦是不可逆的、竞争性的 β -内酰胺酶抑制剂, 通过竞争 β -内酰胺酶的活性部位而发挥抑制作用^[7]。 β -内酰胺酶的活性中心是蛋白

质多肽链中的丝氨酸,作为亲核试剂向 β -内酰胺环中的羰基进攻,致使 β -内酰胺环开环而失活。舒巴坦可防止耐药菌对青霉素类和头孢菌素类抗菌药物的破坏,与青霉素类和头孢菌素类抗菌药物具有明显的协同作用。

本研究通过回顾性分析本院泌尿系统感染病例的治疗,发现其致病菌构成主要为大肠埃希菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、变形杆菌等,与国内报道基本一致^[8]。在患者临床一般情况平衡的条件下,美洛西林钠和美洛西林钠舒巴坦钠对泌尿系统感染的临床总有效率分别为 84.62% 和 98.41%,前者的疗效明显低于后者。其原因与美洛西林对 β -内酰胺酶不稳定有关。崔洪等^[9]曾报道过,美洛西林钠与舒巴坦钠联合应用的抗菌作用显著高于美洛西林;临床试验用美洛西林舒巴坦钠治疗各种产酶菌感染的有效率为 100%。本研究结果与国内报道一致^[10]。其次,二者每单位疗效所花费的成本分别为 14.42 元和 14.36 元,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此从药物经济学角度分析,美洛西林舒巴坦钠值得在泌尿系统感染治疗中推广使用。

本研究中,美洛西林舒巴坦钠和美洛西林钠的不良反应发生率较低,未见心血管系统和中枢神经系统等药物不良反应,血常规、肾功能等检验指标未见与药物有关的异常改变,说明二者临床使用是比较安全的。但国内单用美洛西林已有过敏性休克、头晕、耳鸣、体温升高、皮疹、恶心呕吐、腹泻、老年男性外生殖器水肿等不良反应的报道^[11],所以应用美洛西林舒巴坦钠时,应密切注意是否有类似的不良反应发生。

综上所述,积极利用药物经济学评价手段,比较不同药物、治疗方案的效果-成本;并根据基层医院实际情况给出个体化给药方案,使药物的有效性、经济性、安全性达到最佳平衡。

参考文献:

[1] 孔繁林,储从家,管新龙,等. 某医院 1999~2008 年临床

(上接第 3829 页)

也各有不同,临床治疗时可根据医疗条件或者患者的病情作出适当的选择。

参考文献:

- [1] Nerli RB, Patil SM, Guntaka AK, et al. Flexible ureteroscopy for upper ureteral calculi in children[J]. J Endourol, 2011, 25(4): 579-582.
- [2] Kumar A, Mohanty NK, Jain M, et al. A prospective randomized comparison between early(<48 hours of onset of colicky pain) versus delayed shockwave lithotripsy for symptomatic upper ureteral calculi: a single center experience[J]. J Endourol, 2010, 24(12): 2059-2066.
- [3] Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, et al. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial [J]. Urol J, 2011, 8(1): 14-20.
- [4] Skolarikos A, Mitsogiannis H, Deliveliotis C, et al. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi[J]. Arch Ital Urol Androl, 2010, 82(1): 56-63.
- [5] 胡卫列,曹启友,罗积慎,等. 输尿管结石 ESWL 治疗失败后输尿管镜下治疗[J]. 中国微创外科杂志, 2005, 5(3):

分离细菌种群分布与变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(3): 196-199.

- [2] 苗旭欣. 264 例泌尿系感染的菌群分布及耐药性分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(3): 80-81.
- [3] 于飞, 季萍. 新疆医科大学第一附院 2009 年泌尿道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(10): 1210-1212.
- [4] 王鉴, 张均. 药物经济学成本-效果分析[J]. 药学实践杂志, 1995, 13(4): 193.
- [5] 胡善联. 敏感度分析[J]. 卫生经济研究, 2000, 16(1): 36-38.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品评审中心, 四川美康医药软件研究开发有限公司. 药物临床信息参考[M]. 成都, 四川科学技术出版社, 2004: 67.
- [7] 谢友红, 钱元恕, 刘宏, 等. SHV 型 β -内酰胺酶抑制剂效应的研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(5): 349-351.
- [8] 于飞, 季萍. 新疆医科大学第一附院 2009 年泌尿道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(10): 1210-1212.
- [9] 崔洪, 侯芳, 薛峰, 等. 美洛西林钠/舒巴坦钠和哌拉西林钠/他唑巴坦钠治疗急性细菌性感染临床评价[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 63-64.
- [10] 王培兰, 刘又宁. 美洛西林与舒巴坦联合应用的抗菌作用研究[J]. 解放军医学杂志, 2001, 26(6): 468-469.
- [11] 杨英, 柯英, 周璐, 等. 22 例美洛西林注射液不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2007, 18(17): 1348-1349.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-22)

219-220.

- [6] Skolarikos A, Mitsogiannis H, Deliveliotis C, et al. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi [J]. Arch Ital Urol Androl, 2010, 82(1): 56-63.
- [7] Fan T, Xian P, Yang L, et al. Experience and learning curve of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral calculi[J]. J Endourol, 2009, 23(11): 1867-1870.
- [8] 解忠, 于跃平, 汪健平, 等. 孤立肾肾结石致急性肾功能衰竭 16 例的处理[J]. 云南医药, 2010, 31(3): 316.
- [9] Ray K. PCNL and staghorn kidney stones[J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(3): 116.
- [10] Chen Y, Zhou Z, Sun W, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy under peritubal local infiltration anesthesia[J]. World J Urol, 2011, 29(6): 773-777.
- [11] Ferruti M, Paparella S, Cozzi G, et al. Single session cystolitholapaxy and PCNL for encrusted DJ stent with large associated stone burden[J]. Urologia, 2010, 77(4): 267-270.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-09-01)