

阿奇霉素治疗肺炎支原体肺炎的成本-效果分析^Δ

王颖慧*,李新刚,史大伟,魏田力,杨爱君[#](首都医科大学附属北京友谊医院儿科,北京 100050)

中图分类号 R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)07-0788-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.006

摘要 目的:运用药物经济学分析方法,探讨阿奇霉素序贯疗法、阿奇霉素-米诺环素转换疗法治疗肺炎支原体肺炎的最佳药物治疗方案,以最低成本获得最佳效果。方法:回顾性选取2016年8月至2018年12月该院儿科收治的8岁以上肺炎支原体肺炎患儿322例,根据治疗方案分为A组(阿奇霉素序贯治疗)160例和B组(阿奇霉素-米诺环素转换疗法)162例。通过决策树及SPSS软件,对两组方案进行成本-效果分析。结果:A组患儿入院后咳嗽好转时间、入院后发热好转时间、入院后肺部体征好转时间和平均住院时间明显长于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A组、B组患儿的总有效率分别为89.4%(143/160)、92.6%(150/162),差异无统计学意义($P=0.529$)。A组、B组每治愈1例肺炎支原体肺炎患儿的成本分别为3 840、3 570元。两组患儿在治疗过程中均未发现明显不良反应。结果:对于8岁以上肺炎支原体肺炎患儿,阿奇霉素序贯疗法与阿奇霉素-米诺环素替换治疗的效果相当,阿奇霉素-米诺环素替换治疗的成本偏低。

关键词 肺炎支原体肺炎;阿奇霉素;米诺环素;成本

Cost-Effectiveness of Azithromycin in the Treatment of *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia^Δ

WANG Yinghui, LI Xingang, SHI Dawei, WEI Tianli, YANG Aijun (Dept. of Pediatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the optimal drug treatment plan of azithromycin sequential therapy and azithromycin-minocycline therapy in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia by using the pharmacoeconomic analysis methods, and obtain the best effect at the lowest cost. **METHODS:** Retrospective analysis was performed on 322 children with *M. pneumoniae* pneumonia over 8 years old admitted into pediatrics of the hospital from Aug. 2016 to Dec. 2018. According to the treatment regimen, all patients were divided into group A (azithromycin sequential therapy) with 160 cases and group B (azithromycin-minocycline therapy) with 162 cases. Through decision tree and SPSS software, cost-effectiveness analysis of two groups was carried out. **RESULTS:** The improvement time of cough, fever, pulmonary signs and average length of stay in group A were significantly longer than those in group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rates in group A and group B were respectively 89.4% (143/160) and 92.6% (150/162), with no statistically significant difference ($P=0.529$). The curing costs of one case with *M. pneumoniae* pneumonia in group A and group B were respectively 3 840 yuan and 3 570 yuan. No obvious adverse drug reactions were found in two groups. **CONCLUSIONS:** For children with *M. pneumoniae* pneumonia over 8 years old, there is no significant difference between azithromycin sequential therapy and azithromycin-minocycline therapy, and the cost of azithromycin-minocycline therapy is low.

KEYWORDS *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Azithromycin; Minocycline; Cost

肺炎支原体肺炎是儿童最常见的呼吸系统感染性疾病,具有传染性,且易复发或迁延不愈,肺炎支原体无细胞壁结构,目前临床治疗肺炎支原体感染,主要选择大环内酯类抗菌药物^[1]。对于8岁以上的肺炎支原体肺炎患者,盐酸米诺环素可作为辅助治疗药物^[2]。本研究旨在探讨阿奇霉素序贯疗法与阿奇霉素-米诺环素转换疗法的经济性,现报告如下。

Δ 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(面上项目)(No. 7192060)

* 主治医师。研究方向:儿童药理学。E-mail:54715995@qq.com
通信作者:主任医师。研究方向:儿童呼吸系统疾病。E-mail: muiyang66@sina.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取2016年8月至2018年12月于我院儿科病房住院治疗的肺炎支原体肺炎患儿322例,年龄8~14岁。纳入标准:均符合肺炎支原体肺炎的诊断标准^[3],即发热,咳嗽,胸部X线检查可见斑片状影,白细胞计数大多正常或稍升高,肺炎支原体免疫球蛋白M抗体滴度 $>1:160$;入院前未使用过阿奇霉素或红霉素等大环内酯类抗菌药物。排除标准:对大环内酯类抗菌药物过敏或肝功能异常者。根据治疗方案分为A组(阿奇霉素序贯治疗)160例和B组(阿奇霉素-米诺环素转换疗法)162例。A组患儿中,男性86例,女性74例;平均

年龄(11.2±1.60)岁。B组患儿中,男性80例,女性82例;平均年龄(10.3±1.56)岁。

1.2 方法

两组患儿均静脉滴注阿奇霉素(规格:0.5 g)10 mg/(kg·d),1日1次,连用5 d。然后,B组患儿转换为口服米诺环素胶囊(规格:50 mg)2~4 mg/(kg·d),分2次服用;A组患儿序贯给予阿奇霉素干混悬剂(规格:100 mg)10 mg/(kg·d),1日1次,口服。两组患儿均持续用药至发热症状消失1~2 d,根据病情对症处理,包括止咳化痰、降温退热和纠正水、电解质紊乱等。以1个疗程结束时为时间节点,收集患儿生物学资料、治疗相关成本、治愈率、好转率及无效率。采用决策树模型对以上两组治疗方法进行成本-效果分析。

1.3 观察指标

观察两组患儿的临床症状好转时间、住院时间及不良反应发生情况,并进行决策树分析。

1.4 疗效评定标准

根据抗菌药物疗效评定标准^[4],治愈:临床症状、体征均消失,胸部正位X线检查提示炎症吸收;好转:临床症状消失或好转,肺部体征减轻,胸部正位X线检查提示炎症未全吸收;无效:用药治疗5 d,病情无改善或加重,有撤药或换药指征。总有效率=(治愈病例数+好转病例数)/总病例数×100%。

1.5 成本评估

成本包括直接成本和间接成本。本研究依据现实条件,目前只考虑直接成本,即药费、化验费、检查费、治疗费、床位费及护理费和其他费用。纳入患儿均为北京医保患儿,均为医保报销后费用。

1.6 决策树分析方法

药物在不同的治疗阶段,有不同的治疗效果、成本,因此,构建决策树进行药物成本-效果计算。通过决策树软件TreeAge 2008,计算出不同药物治疗的结果;评估药物成本,选择最佳方案^[5]。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,临床疗效等计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验;临床症状等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行单一样本T检验,分析各计量资料以及治愈率、好转率和无效率之间的统计学差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状比较

A组患儿入院后咳嗽好转时间、入院后发热好转时间、入院后肺部体征好转时间和平均住院时间明显长于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床症状比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 1 Comparison of clinical symptoms between two groups ($\bar{x}\pm s, d$)				
组别	入院后咳嗽 好转时间	入院后发热 好转时间	入院后肺部体 征好转时间	平均住 院时间
A组($n=160$)	3.5±1.7	3.8±1.4	4.1±2.0	7.3±2.3
B组($n=162$)	3.3±1.2	3.6±1.1	3.9±1.6	7.1±1.9
P	0.017	0.019	0.016	0.023

2.2 临床疗效比较

A组、B组患儿的总有效率分别为89.4%(143/160)、92.6%(150/162),两组的差异无统计学意义($P=0.529$),见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	治愈	好转	无效	总有效
A组($n=160$)	40 (25.0)	103 (64.4)	17 (10.6)	143 (89.4)
B组($n=162$)	46 (28.4)	104 (64.2)	12 (7.4)	150 (92.6)

2.3 决策树分析

决策树路径见图1。A组、B组患儿的平均费用分别为3 830、3 550元;A组患儿的最小费用为3 700元,最大费用为4 210元;B组患儿的最小费用为3 390元,最大费用为4 190元;A组患儿的期待成本为3 834.47元,B组为3 646.67元,对比可见B组患儿的费用稍低于A组,且总有效率和治愈率均高于A组,见表3。

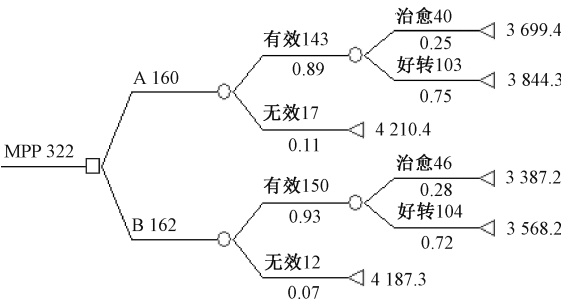


图1 决策树路径
Fig 1 Decision tree path

表3 决策树结果
Tab 3 Decision tree results

项目	A组($n=160$)	B组($n=162$)
平均值/元	3 830	3 550
标准差/元	130	170
最小值/元	3 700	3 390
中间值/元	3 840	3 570
最大值/元	4 210	4 190
总和/元	383 450	354 670
期待成本/元	3 834.47	3 646.67
总有效率/%	89.4	92.6
治愈率/%	25.0	28.4
成本-效果比	43.08	39.21

2.4 成本组成比较

A组与B组患儿的平均成本、检验(查)费、药费和其他费用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患者成本组成比较(元)
Tab 4 Comparison of cost ingredients between two groups (yuan)

组别	平均成本	检验(检查)费	药费	其他
A组($n=160$)	3 840	770	1 820	1 250
B组($n=162$)	3 570	1 091	948	1 531

2.5 不良反应

两组患儿在治疗过程中均未发现明显不良反应,如消化

道症状、肝功能异常和皮疹等。

3 讨论

本研究回顾性选取了 322 例 8 岁以上肺炎支原体肺炎患儿,其中阿奇霉素序贯疗法组 160 例、阿奇霉素-盐酸米诺环素转换疗法组 162 例,两组患儿治疗后的发热持续时间、咳嗽好转时间、住院时间和肺部体征好转时间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),阿奇霉素-米诺环素转换疗法可有效缩短病程。两组患儿的治愈率分别为 25.0%、28.4%,通过 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿的总有效率分别为 89.4%、92.6%,通过 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$),表示两组方案疗效相近,均为治疗肺炎支原体肺炎的有效方案。

采用决策树对两组方案进行成本分析,本研究收集的成本均为直接成本,不包括间接成本,本研究纳入的患儿均为北京市“一老一小”保险患儿,治疗成本均为报销后的家长付出成本。阿奇霉素序贯疗法的成本为 3 834.47 元,阿奇霉素-盐酸米诺环素转换疗法的成本为 3 646.67 元;阿奇霉素序贯疗法的药费比例高,检查费比例低,阿奇霉素-盐酸米诺环素转换疗法的药费比例低,检查费比例高,与监测米诺环素药品不良反应有关;且两组方案在本回顾性研究中均未出现明显不良反应,均未发现肝功能异常、消化道刺激和皮疹等不良反应,应用较安全。阿奇霉素序贯疗法的成本略高于阿奇霉素-盐酸米诺环素转换疗法,但差异无统计学意义($P>0.05$),与口服药成本更低、米诺环素可缩短住院时间等有关。

盐酸米诺环素口服吸收快,生物利用度高,口服吸收率高,与静脉给药的血药浓度相近。其抗菌活性为四环素的 3~4 倍,抗菌活性较强,对耐四环素菌株的抗菌作用良好,对多种其他病原如支原体、衣原体、革兰阴性菌或革兰阳性菌等均有较高的抑制作用。盐酸米诺环素口服 2~3 h 达到血药浓度峰值,半衰期较长,约 14~18 h,有效治疗时间可维持 12 h 以上。盐酸米诺环素的组织渗透性高,在扁桃体、肺部、肝胆、中枢神经系统、泪液及痰液中均能达到有效浓度。米诺环素可引起 8 岁以下儿童牙齿变色、牙釉质发育障碍和骨骼畸形等,因此不能用于 8 岁以下患儿,可作为 8 岁以上肺炎支原体肺炎大环内酯类抗菌药物治疗效果不佳患儿的选择^[6]。同时,也有关于 8 岁以下儿童使用盐酸米诺环素的临床个案报道,盐酸米诺环素治疗 8 岁以下难治性肺炎支原体肺炎患儿的疗效尚可^[7]。

目前,儿童肺炎支原体肺炎的一线治疗主要为应用大环内酯类抗菌药物,关于儿童肺炎支原体肺炎的成本研究中,阿奇霉素、克拉霉素和红霉素相关成本研究较多,均提示阿奇霉素的经济性优于克拉霉素及红霉素^[8-14]。大环内酯类抗菌药物长期、广泛应用,会导致耐药菌株产生,部分患儿治疗效果欠佳。对于应用大环内酯类抗菌药物耐药或治疗效果欠佳的 8 岁以上肺炎支原体肺炎患儿,多选择盐酸米诺环素治疗^[15]。关于盐酸米诺环素治疗肺炎支原体肺炎的临床研究结果表明,该药的安全性尚可,疗效显著^[16-20]。

齐建光等^[21]对盐酸米诺环素治疗肺炎支原体肺炎的研究结果表明,盐酸米诺环素对肝功能有影响,应注意监测肝

功能。盐酸米诺环素对重症肺炎支原体肺炎的治疗效果欠佳,对非重症肺炎支原体肺炎的疗效尚可。本研究回顾性选取的 322 例肺炎支原体肺炎患儿均非重症肺炎。本研究受样本量及回顾性研究的影响,没有对重症肺炎支原体肺炎进行研究。

此外,降低治疗成本的方法很多,包括:(1)减少用药成本,如降低药物费用、缩短用药时间等;(2)选择患儿临床依从性较高的药物,如口服给药、选择用药频率低的药物、选择半衰期长的药物、选择口感好的药物和联合用药等,患儿依从性高,提高家长和患儿的配合度,可增加有效服药,从而尽可能缩短病程,降低成本。

4 结论

对于 8 岁以上的肺炎支原体肺炎患儿,阿奇霉素序贯疗法与阿奇霉素-米诺环素替换治疗的效果相当;阿奇霉素-米诺环素替换治疗的成本偏低,但与阿奇霉素序贯疗法的差异无统计学意义($P>0.05$);阿奇霉素-米诺环素替换治疗可有效缩短病程,在临床治疗中,可考虑应用阿奇霉素-米诺环素替换治疗肺炎支原体肺炎。患儿治疗过程中需要个体化治疗。患儿病情及对药物的个体反应不同,抗菌药物敏感性不同,耐药性不一致,依从性不一致,从而疗效不同,影响治疗成本。本研究选择住院患儿进行回顾性分析,且其所患疾病均为单一的肺炎支原体肺炎,无难治性或重症肺炎支原体肺炎,为本研究的不足之处。故在将本研究结果更广泛地推广于儿童药物成本-效果研究时,结果可能不尽相同。

临床治疗过程中,需要考虑多方面因素的影响,儿科医师面临的挑战尤甚,存在着治疗依从性欠佳、家长情绪不稳定性制约等影响。应根据临床实际情况,合理安排各种资源,并与家长做好沟通,有效避免各种无效治疗的产生。药物经济学中的成本-效果分析,可指导优化一定的治疗方案,减少一部分治疗成本,指导合理用药。

参考文献

[1] 陈志敏. 儿童肺炎支原体感染诊治研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(7): 562-565.

[2] 任韵清, 杨森, 张学军. 米诺环素应用新进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(12): 777-778.

[3] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学(上册)[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1255-1261.

[4] 贾宏军, 郑晓辉, 赵振营. 新版《抗菌药物临床应用指导原则》(2015)的解读[J]. 天津药学, 2016, 28(5): 46-48.

[5] 张堃, 曹诗燕, 张军东, 等. 基于决策树模型儿童肺炎支原体肺炎药物治疗方案评价[J]. 解放军医院管理杂志, 2018, 25(5): 401-405.

[6] PEREYRE S, GORET J, Béb  r C. Mycoplasma pneumoniae : current knowledge on macrolide resistance and treatment[J]. Front Microbiol, 2016, 7:974.

[7] 段露芬, 周佳. 1 例 4 岁难治性肺炎支原体肺炎患儿使用米诺环素的用药咨询并文献复习[J]. 中南药学, 2020, 18(11): 1928-1931.

[8] 邢建生. 3 种大环内酯类抗生素治疗小儿支原体肺炎的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2007, 18(11): 806-807.

(下转第 795 页)