美罗培南与亚胺培南西司他丁钠治疗下呼吸道感染的有效性和经济学评价比较Δ

古　曦*,王　丽,李仲昆#(昆明市延安医院/昆明医科大学附属延安医院药学部,云南 昆明　650051)

中图分类号　R978.1　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2021)08-0922-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.006

摘　要　目的:比较美罗培南与亚胺培南西司他丁钠治疗下呼吸道感染的有效性和经济学评价。方法:回顾性分析2017—2019年昆明市延安医院收治的254例下呼吸道感染且单独应用美罗培南或亚胺培南西司他丁钠患者的病历资料。其中,美罗培南组患者208例,亚胺培南西司他丁钠组患者46例。观察两组患者治疗后的临床疗效、不良反应及药物经济性。结果:美罗培南组208例患者中,痊愈131例,痊愈率为62.98%,亚胺培南西司他丁钠46例患者中,痊愈33例,痊愈率为71.74%,两组患者痊愈率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者的细菌清除率均为100%,均无不良反应发生;两组患者用药疗程、用药总费用和用药日均费用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:临床上使用美罗培南与亚胺培南西司他丁钠治疗下呼吸道感染的临床疗效以及经济性相当,且均表现出良好的安全性。

关键词　美罗培南;亚胺培南西司他丁钠;下呼吸道感染

Comparative Effectiveness and Economic Evaluation of Meropenem and Imipenem Cistatin Sodium in the Treatment of Lower Respiratory Tract InfectionΔ

GU Xi, WANG Li, LI Zhongkun (Dept. of Pharmacy, Kunming Yan'an Hospital/Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To compare the efficiency and economy of meropenem and imipenem cistatin sodium in the treatment of lower respiratory tract infection. METHODS: A total of 254 patients with lower respiratory tract infection who were treated with meropenem or imipenem and cilastatin sodium alone in the respiratory department of Kunming Yan'an Hospital from 2017 to 2019 were retrospectively analyzed. Among them, there were 208 patients in meropenem group and 46 patients in imipenem and cilastatin sodium group. Clinical efficacy, adverse drug reactions and drug economy of two groups were observed. RESULTS: Among 208 cases of meropenem group, 131 cases were cured, with the cure rate of 62.98%; among 46 cases of imipenem and cilastatin sodium group, 33 cases were cured, with the cure rate of 71.74%, there was no significant difference in the cure rate between two groups ($P>0.05$). The bacterial clearance rate was 100% in both groups and no adverse drug reactions were observed. There were no significant differences in medication duration, total drug cost and average drug daily cost between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The clinical efficacy and economy of meropenem and imipenem cistatin sodium in the treatment of lower respiratory tract infection are comparable with higher safety.

KEYWORDS　Meropenem; Imipenem cilastatin sodium; Lower respiratory tract infection

下呼吸道感染是临床上较常见的感染性疾病,如医院获得性肺炎、急性支气管炎、社区获得性肺炎、肺脓肿、支气管扩张伴感染以及脓胸等,是呼吸系统病变方面的关键致死因素。在20世纪早期,人们的主要致死因素为肺炎,该状况因抗菌药物的应用而获得显著改善。然而,因广谱抗菌药物的不当使用增多,导致耐药菌株引发下呼吸道感染的问题日渐突出,从而限制了临床用药[1]。碳青霉烯类抗菌药物属于新型β-内酰胺类抗菌药物,该类药物具备非常强的抗菌能力,属于广谱抗菌药物,亚胺培南西司他丁和美罗培南是其中最常用的代表药品[2]。由于碳青霉烯类抗菌药物具有良好的耐酶性,同时在抗菌方面具备广谱性,故被普遍用于重症细菌性感染的治疗。昆明市延安医院(以下简称"我院")同时配备美罗培南和亚胺培南西司他丁钠,但前者为国产药品,后者为进口药品。本研究旨在从疗效、安全性和经济性方面对比上述2药治疗下呼吸道感染的临床效果,现报告如下。

1　资料与方法

1.1　资料来源

选取2017—2019年我院经明确诊断后收治的下呼吸道感染且使用美罗培南或亚胺培南西司他丁的患者,共254例,包

Δ 基金项目:云南省高层次卫生技术人才培养专项经费资助项目(No. L-201625)
* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:502686872@qq.com
# 通信作者:主任药师。研究方向:药学。E-mail:yayylzk@163.com

括慢性阻塞性肺疾病伴有急性加重、支气管扩张和肺脓肿等。纳入标准:(1)年龄>18 周岁;(2)与下呼吸道感染相关体征、症状、实验室检查、影像学检查和病原学检查的关键点相符,同时属于重症下呼吸道感染范畴;(3)在本研究启动前 2 d 内没有使用过抗菌药物治疗,或使用其他抗菌药物治疗但未见效;(4)患者或家属均知情同意。符合上述全部选项的患者才纳入本研究。排除标准:(1)患有消化道、造血系统等重度脏器疾病者;(2)存在重度肾、肝功能损害者;(3)特殊人群:(4)妊娠期及哺乳期妇女、中途放弃治疗或出院的患者。具备上述任意 1 项的患者不纳入本研究。

按照治疗方法的不同将患者分为美罗培南组、亚胺培南西司他丁钠组。美罗培南组 208 例患者中,男性患者 162 例,女性患者 46 例;年龄 56~87 岁,平均(68.27±4.56)岁;住院时间 12~21 d,平均(14.62±5.75) d。亚胺培南西司他丁钠组 46 例患者,男性患者 34 例,女性患者 12 例;年龄 62~86 岁,平均(66.74±3.82)岁;住院时间 14~25 d,平均(15.37±4.26) d。两组患者的一般资料相似,具有可比性。

1.2 方法

美罗培南组患者给予注射用美罗培南[规格:0.5 g(按 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ 计)],1 次 0.5 g,每 8 h 给药 1 次,用 0.9%氯化钠溶液 100 ml 溶解,于配置溶液后 30 min 进行静脉滴注,疗程 7~14 d。亚胺培南西司他丁钠组患者给予注射用亚胺培南西司他丁钠(规格:亚胺培南 500 mg 和西司他丁 500 mg),1 次 1 g(相当于亚胺培南 1 g),每 12 h 给药 1 次,用 0.9%氯化钠溶液 100 ml 溶解,于配置溶液后 30 min 进行静脉滴注,疗程 7~14 d。

1.3 观察指标

连续用药期间观察两组患者的症状改善情况(停药当日体温、发热结束时间、咳嗽消失时间和肺部啰音消失时间)、临床疗效、细菌清除指标、不良反应发生情况、用药疗程、药品总费用和药品日平均费用。

1.4 疗效评定标准

在评估临床疗效方面,相应分级及其标准如下:(1)痊愈,治疗后,症状、体征、实验室检查结果以及病原学检查结果等完全纠正至正常水平;(2)好转:治疗后,症状、体征、实验室检查结果以及病原学检查结果等任一项纠正至正常水平;(3)无效:治疗后,病情未见缓解或加重。痊愈率=痊愈病例数/总病例数×100%;总有效率=(痊愈病例数+好转病例数)/总病例数×100%。

1.5 细菌学评估标准

以细菌清除状况为依据,存在清除、假定清除、未清除和假定未清除之分。清除:治疗后经复查,未检出细菌;假定清除:治疗后体征、症状消失,但未复查;未清除:治疗后经复查,但仍检出原细菌;假定未清除:治疗 3 d 后病情仍无改善或加重,并且未复查。细菌清除率=(清除病例数+假定清除病例数)/总检出病例数×100%。

1.6 统计学方法

各项数据皆通过 SPSS 20.0 统计软件进行分析,症状改善情况等计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;临床疗效等计数数据采用率(%)表示,行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者症状改善情况比较

两组患者停药当日体温、发热结束时间、咳嗽消失时间和肺部啰音消失时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者症状改善情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of symptom improvement between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	停药当日体温/℃	发热结束时间/d	咳嗽消失时间/d	肺部啰音消失时间/d
美罗培南组(n=208)	37.18±2.87	3.79±1.43	6.86±1.73	7.43±2.62
亚胺培南西司他丁钠组(n=46)	37.08±1.72	4.21±1.38	6.97±1.31	7.05±1.67

2.2 两组患者临床疗效比较

痊愈率方面,美罗培南组、亚胺培南西司他丁钠组患者的痊愈率分别为 62.98%、71.74%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);总有效率方面,美罗培南组、亚胺培南西司他丁钠组患者的总有效率分别为 94.23%、95.65%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),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	痊愈	好转	无效	总有效
美罗培南组(n=208)	131(62.98)	65(31.25)	12(5.77)	196(94.23)
亚胺培南西司他丁钠组(n=46)	33(71.74)	11(23.91)	2(4.35)	44(95.65)

2.3 两组患者细菌学疗效比较

本研究中,两组患者检出的病原菌均较少,美罗培南组治疗前有 7 例患者检出病原菌,其中 4 例治疗后未再检出病原菌,3 例治疗后未复查病原学结果;亚胺培南西司他丁钠组治疗前仅 1 例患者检出病原菌,治疗后未再检出病原菌;两组患者的细菌清除率均为 100%,见表 3。

表 3 两组患者细菌学疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of bacteriological efficacy between two groups (cases)

组别	病菌分布	清除	假定清除	未清除	假定未清除
美罗培南组(n=208)	肺炎克雷伯菌	0	1	0	0
	铜绿假单胞菌	3	1	0	0
	大肠埃细菌	0	1	0	0
	头状葡萄球菌	1	0	0	0
	合计	4	3	0	0
亚胺培南西司他丁钠组(n=46)	铜绿假单胞菌	1	0	0	0
	合计	1	0	0	0

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

本研究根据不良反应上报结果,结合查阅病历资料中有无不良反应症状描述来探讨两组患者的不良反应发生情况。结果显示,美罗培南组、亚胺培南西司他丁钠组患者均无不良反应发生,不良反应发生率均为 0%。

2.5 两组治疗方案的药物经济性比较

两组患者的用药疗程、用药总费用和用药日均费用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示美罗培南与亚胺培南西司他丁钠的经济性相当,见表 4。

3 讨论

下呼吸道感染是威胁人类健康的常见疾病,其发生率、死亡率逐渐升高。在临床领域,导致感染的因素以细菌、真菌、

表 4　药物经济性比较

Tab 4　Comparison of drug economy

组别	用药疗程/d	用药日均费用/元	用药总费用/元
美罗培南组(n=208)	7.77±3.93	400.34±17.77	2 880.97±141.64
亚胺培南西司他丁钠组(n=46)	5.91±3.56	423.83±12.85	2 377.34±145.08

病毒、支原体及衣原体等为主,其中又以细菌最常见。细菌感染多发生在儿童与老年群体中,相关因素以自身免疫功能减弱、抗感染能力降低为主[3]。临床上常用抗菌药物进行治疗,其中美罗培南与亚胺培南西司他丁钠的使用率逐渐升高,多涉及下呼吸道感染、腹腔感染和尿路感染等疾病[4]。

美罗培南为第 2 代碳青霉烯类抗菌药物,对各类 β-内酰胺酶均表现出高度稳定性,具备较强的杀菌活性,可高效杀灭革兰阳性菌、厌氧菌和革兰阴性菌,对于铜绿假单胞菌等非发酵糖革兰阴性菌也表现出一定的抗菌能力,现已成为临床治疗需氧与厌氧菌混合感染、重症感染的首选抗菌药物之一[5]。美罗培南为新型人工合成的广谱抗菌药物,通常通过抑制细菌细胞壁的合成来发挥抗菌效能,其对于大部分革兰阴性菌、革兰阳性菌的细胞壁均具备穿透性,对青霉素结合蛋白(PBPs)有高度亲和力。除金属 β-内酰胺酶外,美罗培南对大多数 β-内酰胺酶的水解作用均具有较强的稳定性。因此,对于多数产超广谱 β-内酰胺酶的细菌,美罗培南较其他常用抗菌药物可能具有较好的抗菌活性[6]。

亚胺培南西司他丁钠是目前抗菌谱最广、杀菌效果好且发生耐药现象较少的抗菌药物之一,也是首个流通于市场的碳青霉烯类抗菌药物,可结合细菌诸多不同 PBPs。由于肾脱氢肽酶(DHP)-1 易伤及体内的亚胺培南,故亚胺培南等量混合 DHP-1 抑制剂(即西司他丁)制成的复方制剂被应用于临床,能够显著提高抗菌活性及安全性[2]。亚胺培南西司他丁钠是一种广谱 β-内酰胺类抗菌药物,可有效抑制 β-内酰胺酶,还可释放广谱抗菌效能,在临床通常被用于中重度细菌感染的治疗,能够达到理想的治疗效果。该药含有 2 种成分:(1)亚胺培南,为新型的 β-内酰胺类抗菌药物,属于亚胺硫霉素类抗菌药物,其显著特点是杀菌谱相较于其他任何已研究过的抗菌药物更为广泛,其可有效抑制细菌细胞壁的合成,从而对革兰阳性菌、厌氧菌和革兰阴性菌进行杀灭,表现出广谱抗菌特征,在临床被用于治疗各种常见致病菌引起的各系统感染。(2)西司他丁钠,为特异性 β-内酰胺酶抑制剂,其可对亚胺培南在肾脏中的代谢行为施以有效阻断,由此提高亚胺培南原型药在泌尿道内的含量。

美罗培南与亚胺培南西司他丁钠抗菌谱的共性包括:(1)抗菌谱广,具有较强的抵抗厌氧菌、革兰阴性菌和革兰阳性菌的能力;(2)耐酶,对超广谱 β-内酰胺酶、头孢菌素酶稳定;(3)对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌天然耐药。两者之间的差异为:(1)在对抗革兰阴性厌氧菌与需氧菌方面,美罗培南的活性为亚胺培南的 2~16 倍;(2)在效力方面,亚胺培南西司他丁钠抗革兰阳性菌(尤其是金黄色葡萄球菌和肠球菌)的效力为美罗培南的 2~4 倍。下呼吸道感染涵盖了肺炎、肺脓肿和支气管扩张等,可由细菌、军团菌、衣原体、支原体及病毒等微生物引起。目前,呼吸道感染的常见致病菌有肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、化脓性链球菌、肺炎衣原体、肺炎支原体和肺炎军团菌等[7-8]。研究结果表明,虽然美罗培南与亚胺培南西司他丁钠在抗菌效果上有所侧重,但均能覆盖下呼吸道感染病原菌,疗效基本一致。

美罗培南与亚胺培南西司他丁钠均为时间依赖性抗菌药物,其杀菌效果取决于药物浓度高于最小抑菌浓度时间占给药间隔时间的百分比,因此,两者均需 1 日多次给药;另外,通过延长输注时间或持续输注给药可更好地维持有效治疗谷浓度和延长抗菌药物浓度超过最低抑菌浓度的持续时间,从而提高抗感染效果[9-10]。对碳青霉烯类抗菌药物过敏者均禁用美罗培南、亚胺培南西司他丁钠,特别是使用丙戊酸的患者禁用美罗培南。在适用人群方面,均不推荐妊娠期妇女、哺乳期妇女和<3 个月的儿童使用上述 2 药。

本研究中,两组患者均无不良反应发生。美罗培南的 C-1 β 位存在甲基结构,受该结构影响,美罗培南的 DHP-1 稳定性有所提高,故无需与 DHP-1 抑制剂结合应用,由此使得肾毒性、中枢神经毒性减弱;此外,其 C-2 位存在二甲基胺酰基吡咯烷硫键,该结构能够使革兰阴性菌抗菌能力提高,因此,美罗培南成为第 2 代碳青霉烯类抗菌药物的代表[11-12]。相较于其他碳青霉烯类抗菌药物,美罗培南的化学稳定性有所提高,抗菌能力略有提高或未发生变化。相关研究结果显示,在治疗部分难治性重症感染方面,美罗培南起到了很好的效果,同时副作用较少,表现出良好耐受性,在重度细菌感染的临床治疗方面可获得理想效果[13-15]。亚胺培南西司他丁钠为目前临床应用的 β-内酰胺类抗菌药物中抗菌谱最广的品种,目前报道其产生的不良反应较少且较为轻微[16-17]。

药物经济学的成本是指公众所关注的某特定药物疗法或治疗方案所消耗的资源价值,涵盖了直接成本、隐性成本和间接成本[18]。在选择疾病治疗用药时,应遵循的原则不仅包括药物的有效性和安全性,还应兼顾其经济性。近年来,合理用药受到广泛重视。因此,在对治疗方案进行选择时,医师应顾及药物的经济性,在获得最佳治疗效果的同时最大程度地减少患者的经济负担[19-20]。药物经济性体现药品价格与价值的统一,药物经济学是针对不同药物或者不同方案,从治疗效果和所耗成本角度进行对比分析,医师、药师应尽量设法优化治疗方案,做到尽量少的药品、尽量少的药品不良反应,且做到起效迅速、剂型合适、剂量方案简单和疗程尽量缩短。本研究中发现,两组患者除药费不同外,其他费用基本一致,故只考虑比较两组患者的用药疗程、用药总费用和用药日均费用。结果显示,两组方案的经济性相当。

本研究已选取 2017—2019 年我院所有单独应用美罗培南或亚胺培南西司他丁钠治疗下呼吸道感染的患者,发现使用美罗培南的患者明显更多,这主要是医师用药习惯所致。需要注意的是,美罗培南在我院治疗下呼吸道感染患者中的使用较为集中,易增加该药的细菌耐药压力。在下呼吸道感染的治疗方面,美罗培南与亚胺培南西司他丁钠的临床疗效、经济性相当,同时在安全性方面皆表现良好,均可作为中重度下呼吸道感染治疗用药。

参考文献

[1]　胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.

(下转第 928 页)