doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.16.028

万古霉素与利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染的成本 - 效果分析*

李 曼,谢 宁,沈 毅,唐扣明△

(复旦大学附属中山医院青浦分院药剂科,上海 201700)

摘要:目的 分析万古霉素与利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的肺部感染的临床疗效及成本 - 效果。**方法** 选取医院2015年3月至2020年3月收治的MRSA肺部感染患者207例,按用药的不同分为万古霉素组(106例)和利奈唑胺组(101例)。采用成本 - 效果分析法对两组药物的使用进行经济学分析。**结果** 万古霉素组及利奈唑胺组患者用药后的感染指标(C反应蛋白、降钙素原水平及白细胞计数)均降低;利奈唑胺组临床有效率及微生物学有效率均较万古霉素组高(97.03%比96.23%,87.13%比78.30%,$P > 0.05$);利奈唑胺组的药物利用指数为1.00 ± 0.02,显著优于万古霉素组的0.62 ± 0.21($t = -17.873$,$P = 0.000$)。**结论** 利奈唑胺治疗MRSA引起的肺部感染时,成本 - 效果优于万古霉素。

关键词:万古霉素;利奈唑胺;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;肺部感染;成本 - 效果分析

中图分类号:R956 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2022)16 - 0107 - 03**

Cost - Effectiveness Analysis of Vancomycin and Linezolid in the Treatment of Methicillin - Resistant *Staphylococcus Aureus* Pulmonary Infection

LI Man, XIE Ning, SHEN Yi, TANG Kouming

(Department of Pharmacy, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 201700)

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy and cost - effectiveness of vancomycin and linezolid in the treatment of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pulmonary infection. **Methods** A total of 207 patients with MRSA pulmonary infection admitted to the hospital from March 2015 to March 2020 were selected and divided into the vancomycin group (106 cases) and the linezolid group (101 cases) according to different medication methods. The cost - effectiveness analysis method was used to analyze the pharmacoeconomics of the drugs in the two groups. **Results** The infection indexes [C - reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) levels and white blood cell count (WBC) of patients in the vancomycin group and the linezolid group decreased after medication. The clinical efficacy and microbiological efficacy in the linezolid group were higher than those in the vancomycin group (97.03% *vs.* 96.23%, 87.13% *vs.* 78.30%, $P > 0.05$). The drug utilization index in the linezolid group was 1.00 ± 0.02, which was significantly better than 0.62 ± 0.21 in the vancomycin group ($t = -17.873$, $P = 0.000$). **Conclusion** Linezolid is more cost - effective in the treatment of pulmonary infection induced by MRSA.

Key words: vancomycin; linezolid; methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*; pulmonary infection; cost - effectiveness analysis

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是临床常见的耐药菌,其造成的感染已成为世界三大难治感染性疾病之一[1-2]。治疗MRSA感染的一线药物有糖肽类及噁唑烷酮类,代表药物分别为万古霉素及利奈唑胺。万古霉素临床应用的不足包括因口服吸收不良而仅能静脉给药,因治疗窗窄而需依赖血药浓度监测,且使用期间需关注肾毒性及耳毒性等药品不良反应(ADR)。利奈唑胺具有不易与其他药物产生交叉耐药性,肾毒性低,且口服与静脉给药效果相当等优势。《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》[3]及《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的治疗(英国更新版)》[4]均推荐治疗MRSA引起的肺部感染时优先选择此两药。在此,分析了我院在上述两药治疗MRSA肺部感染时的疗效及成本 - 效果,以为该病治疗方案的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病原学检查确诊为MRSA感染[5],包括至少2次痰培养MRSA阳性,或肺泡灌洗液培养MRSA阳性;年龄≥18岁;使用万古霉素或利奈唑胺注射剂抗感染治疗3 d以上;可由医院信息系统(HIS)提

*基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目[沪卫计药政〔2018〕9号];上海市青浦区卫生健康委员会科研课题[W2020 - 07];上海市青浦区学科带头人培养项目[WD2019 - 38];上海市青浦区医苑新星培养项目[WY2019 - 23]。

第一作者:李曼,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药剂学,(电子信箱)liman0810@163.com。

△通信作者:唐扣明,男,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学与药事管理,(电子信箱)menshishan@126.com。

取用药信息。

排除标准：严重心、肝、肾功能损害；妊娠期或哺乳期；合并免疫系统疾病、肺部肿瘤或肺结核等疾病；对上述两药过敏；因各种原因中断或拒绝治疗，如需停药、改用其他药物或自动出院等。

病例选择与分组：选取医院2015年3月至2020年3月收治的MRSA肺部感染患者207例，按用药的不同分为万古霉素组（106例）和利奈唑胺组（101例）。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目		万古霉素组（$n = 106$）	利奈唑胺组（$n = 101$）	t/χ^2值	P值
年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）		52.92 ± 14.77	51.67 ± 14.80	0.604	0.546
年龄范围	18～59岁	35(33.02)	31(30.69)		
[例(%)]	60～79岁	69(65.09)	67(66.34)	0.234	0.629
	≥80岁	2(1.89)	3(2.97)		
性别[例(%)]	男	51(48.11)	51(50.50)	0.117	0.732
	女	55(51.89)	50(49.50)		
体质量（$\bar{X} \pm s$，kg）		59.17 ± 9.80	58.34 ± 9.01	0.632	0.528

1.2 信息收集与疗效判定标准

收集病例信息，包括病历号、年龄、性别、体质量等基本信息，剂量、疗程等用药方案信息，用药前后感染指标及生化指标水平变化情况，以及药品费用信息。本研究中采用的药品价格为2018年药品的实际价格。其中注射用盐酸万古霉素[浙江医药股份有限公司新昌制药厂，国药准字H20033366，规格为每支0.5 g(50万单位)]为81.95元/支，利奈唑胺葡萄糖注射液（Fresenius Kabi Norge AS，国药准字HJ20160301，规格为每袋300 mL∶利奈唑胺0.6 g与葡萄糖15.0 g）为356.98元/袋。

疗效判定：1）临床疗效[6-7]，治愈，症状、体征均消失或恢复至感染前状态，微生物学指标恢复，影像学显示炎症吸收或部分吸收，无须继续用药；显效，上述4项指标有1项未恢复正常；进步，病情好转但不明显；无效，用药72 h后无好转或持续加重；有效 = 治愈 + 显效 + 进步。2）微生物学疗效，清除，治疗后未检测到病原菌；假定清除，治疗后病情好转，但无法获取可培养的标本；替换，检测不到原致病菌，但出现新致病菌；未清除，治疗结束时仍能检测到MRSA；有效 = 清除 + 假定清除 + 替换。

1.3 成本确立

本研究中从患者支付角度，成本仅考虑主要直接成本和间接成本。直接成本包括药品费用（$C_{药}$）、住院费用（$C_{住}$）、给药费用（$C_{给药}$）及检查检验费用（$C_{检}$）。$C_{住}$ = [床位费（$C_{床}$）+ 护理费（$C_{护}$）] × 疗程；$C_{给药}$ = [加药费（$C_{加药}$）+ 静脉滴注费（$C_{静滴}$）] × 频次 × 疗程；$C_{检}$包括感染指标[C反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）及白细胞计数（WBC）]化验费及痰培养 + 药物敏感性试验和胸部CT等检查的费用。费用信息均取自HIS。间接成本为误工费，按2017年《上海市关于调整最低工资标准的通知》，以最低月工资为2 300元计算，误工费 = 最低日平均工资 × 疗程。

1.4 药物利用指数（DUI）获得

参照药品说明书及世界卫生组织（WHO）对抗菌药物的限定日剂量（DDD）的规定，计算两药的DUI。DUI = 抗菌药物消耗量/（DDD × 用药总天数）。DUI多用于用药合理性的评判，其越接近1提示用药可能越合理[8]。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X} \pm s$表示，行t检验和单因素方差分析；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。万古霉素组发生ADR 4例，含腹泻3例及肾功能不全1例；利奈唑胺组发生ADR 3例，含腹泻1例及呕吐2例。两组患者的药品不良反应发生率相当（3.77% 比 2.97%，$\chi^2 = 0.000$，$P = 1.000$）。利奈唑胺组的DUI为1.00 ± 0.02，显著优于万古霉素组的0.62 ± 0.21（$t = -17.873$，$P = 0.000$）。

表2 两组患者CRP，PCT，WBC水平比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 2 Comparison of CRP, PCT and WBC levels between the two groups before and after medication（$\bar{X} \pm s$）

组别	CRP(mg/L)		PCT(ng/L)		WBC($\times 10^9 L^{-1}$)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
万古霉素组（$n = 106$）	51.29 ± 49.38	31.19 ± 21.78	0.43 ± 0.81	0.22 ± 0.32	12.10 ± 4.19	8.40 ± 2.84
利奈唑胺组（$n = 101$）	54.62 ± 49.14	32.20 ± 22.29	0.61 ± 1.05	0.27 ± 0.40	11.82 ± 6.01	8.95 ± 4.73
t值	0.465	-0.299	-1.334	-0.765	0.397	-1.020
P值	0.643	0.765	0.184	0.446	0.692	0.309

表3 两组患者临床疗效与微生物学疗效比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy and microbiological efficacy between two groups [case (%)]

组别	临床有效	微生物学有效
万古霉素组（$n = 106$）	102(96.23)	83(78.30)
利奈唑胺组（$n = 101$）	98(97.03)	88(87.13)
χ^2值	0.000	2.805
P值	1.000	0.094

表4 万古霉素与利奈唑胺成本－效果分析

Tab. 4 Cost－effectiveness analysis of vancomycin and linezolid

组别	总成本	临床		微生物学	
	（万元）	有效率(%)	成本－效果	有效率(%)	成本－效果
万古霉素组	103.33	96.23	107.38	78.30	131.97
利奈唑胺组	83.94	97.03	86.51	87.13	96.34

3 讨论

2021 年上半年中国细菌耐药监测网数据[9]显示，MRSA 的检出率虽呈下降趋势，但仍高于 30%。MRSA 能引起肺部感染、脓毒血症等，具有毒力强、病死率高等特点，是院内感染管理与控制的一大难题[10]，选择临床治疗方案时应重视。医师在万古霉素与利奈唑胺之间选择时，常以患者的肾功能为基准。万古霉素为杀菌剂，多为肾功能正常 MRSA 患者的首选用药；对于肾功能不全的 MRSA 患者，需根据血药浓度监测结果调整万古霉素剂量或直接选用利奈唑胺。

本研究中，两组患者给药后感染指标水平均降低但无显著差异，表明两药对 MRSA 肺部感染均有良好效果。但成本 - 效果分析显示，获得 1 个单位的效果，使用利奈唑胺的成本更低，经济性更佳，与文献[11 - 12]结论相似。因此与万古霉素相比，利奈唑胺治疗 MRSA 肺部感染更具优势。同时，因大部分患者为老年人，随着年龄的增长其肾功能呈下降趋势，因此在无利奈唑胺用药禁忌证时，选用利奈唑胺可避免因万古霉素剂量过大所致肾功能损害相关事件的发生。

万古霉素组 DUI 小于 1 的原因可能为，本研究中大部分患者为老年人，另有部分非老年但肾功能不全的患者，上述两类人群均需降低用药剂量，导致其总用药量较少，但此时药物使用是合理的；或万古霉素用法用量不适宜，剂量偏低，此时用药不合理。而利奈唑胺使用时一般无须调整剂量，因此该组的 DUI 接近 1。可见，DUI 值并不能完全说明药品使用的合理性，仅能作为参考。

本研究存在一定的局限性。如病例选取时间间隔偏长，导致期间可能出现药品价格浮动，特别是近几年来带量采购、国家谈判等政策[13 - 15]的实施，部分药品价格大幅下降；另外，本研究仅能说明区域内某医院的情况；同时，由于药品产地、规格、效果评判标准、成本选取等与其他研究可能存在差异，上述因素均可导致研究结果出现偏倚。对于不同感染，万古霉素与利奈唑胺的药物经济学评价结果不一，同一部位感染的药物经济学评价结果亦不完全相同。因此，需要更严格的随机双盲试验予以验证。

药物经济学研究的目的是在获得较好疗效的同时兼顾经济性，使得医师更明晰不同方案的利弊，减少医疗纠纷[16]，为制订合理的临床治疗方案提供参考。本研究中从患者支付角度进行了万古霉素与利奈唑胺治疗 MRSA 肺部感染的成本 - 效果分析，对临床工作者有一定的参考价值，可为同类药品的药物经济学评价提供借鉴。

参考文献

[1] 谭文敏，赖庭文，林秀山. 替考拉宁注射剂治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(3)：230 - 233.

[2] LANE K，ANDRES - TERRE M，KUDO T，et al. Escalating threat levels of bacterial infection can be discriminated by distinct MAPK and NF - κB Signaling Dynamics in Single Host Cells[J]. Cell Systems，2019，8(3)：183 - 196.

[3] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志，2016，39(4)：253 - 279.

[4] BROWN NM，GOODMAN AL，HORNER C，et al. Treatment of methicillin - resistant Staphylococcus aureus (MRSA)：updated guidelines from the UK[J]. JAC Antimicrob Resist，2021，3(3)：dlaa1 / 4.

[5] 施 毅，刘又宁. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌肺炎的诊断与治疗[J]. 中国感染与化疗杂志，2011，11(6)：417 - 419.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《急性细菌性皮肤及皮肤结构感染抗菌药物临床试验技术指导原则》和《社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则》的通告(2020 年第 28 号)[EB / OL]. (2020 - 10 - 03)[2022 - 01 - 21]. https：// www. cde. org. cn / main / news / viewInfoCommon / 2062c0715ae751fab54f2257fad72c8f.

[7] 龙丽辉，马 罗，陈小云，等. 万古霉素、利奈唑胺治疗 MRSA 感染的成本效益分析[J]. 中国现代医学杂志，2018，28(6)：71 - 75.

[8] 张旭平，陈海涛. 药物利用指数的不合理使用分析[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(23)：2487 - 2489.

[9] 单 斌，胡付品，胡云建，等. CHINET 中国细菌耐药监测网年度报告 2021(上)[EB / OL]. (2021 - 08 - 12)[2021 - 12 - 10]. http：//m. medsci. cn/article/show_article. do?id=f87329566692.

[10] 王 齐，周向东，李 琪，等. 呼吸内科住院患者 MRSA 感染特点及其基因多态性[J]. 中华医院感染学杂志，2021，31(14)：2134 - 2138.

[11] 曲连悦，张 伟，蔡 爽，等. 利奈唑胺与万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄菌肺部感染的成本 - 效果分析[J]. 中国新药与临床杂志，2013，32(7)：578 - 581.

[12] 余 琦，王 荣，徐 利，等. 利奈唑胺与万古霉素治疗 MRSA 医院获得性肺炎的药物经济学分析[J]. 临床医学研究与实践，2020，5(18)：110 - 112.

[13] 常 峰. 药品带量采购的核心要素分析[J]. 中国卫生资源，2021，24(1)：15 - 19.

[14] 李凯悦，刘 辉，蒋 倩. 历年国家医保谈判药品概况与分析 - 抗肿瘤药品专题[J]. 肿瘤药学，2021，11(2)：229 - 235.

[15] 李旭东，李 忻，于 倩，等. 基于信息化手段的国家集采药品工作实践与成效分析[J]. 中国药事，2021，35(2)：138 - 143.

[16] 陈 晨，刘怿晗，吴 斌，等. 真实世界研究对临床药师的挑战与机遇[J]. 中国药业，2022，31(4)：8 - 11.

(收稿日期：2022 - 02 - 17；修回日期：2022 - 03 - 27)