·药物安全与合理应用·

拉氧头孢治疗腹腔感染的医疗资源使用分析

佟训靓[1],肖若薇[2],李　薇[2],曾春颖[3],吴健梅[4],韩　晟[2]

(1 北京医院呼吸与危重症医学科,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医院研究院,北京 100730;
2 北京大学医药管理国际研究中心,北京大学药学院,北京 100191;3 首都医科大学附属复兴医院,
北京 100038;4 福建医科大学附属三明第一医院,三明 365000)

[**摘要**] **目的**:比较腹腔感染患者使用拉氧头孢、第3代头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂、碳青霉烯类抗生素的医疗资源使用差异,以期为临床医生优化治疗方案提供参考。**方法**:利用医院信息系统数据,使用1∶1无放回倾向得分匹配方法筛选基线可比患者,采用匹配后的样本分析组间医疗资源使用差异。**结果**:本文共纳入4 433例样本,倾向得分匹配法(PSM)之后,拉氧头孢组与第3代头孢菌素组成功匹配样本292对,匹配后,拉氧头孢组的次均处方费用比第3代头孢菌素组高1 498.6元($P<0.05$);拉氧头孢组与β-内酰胺酶抑制剂合剂组成功匹配样本303对,匹配后,与β-内酰胺酶抑制剂合剂组相比,拉氧头孢组的次均住院总费用低12 250.9元,次均住院天数少2.6 d(均$P<0.05$);拉氧头孢组与碳青霉烯组成功匹配样本256对,匹配后,与碳青霉烯组相比,拉氧头孢组的次均处方费用低1 470.4元,次均住院总费用低33 210.9元,次均住院天数少6.1 d,次均ICU天数少1.4 d(均$P<0.05$)。**结论**:腹腔感染患者使用拉氧头孢治疗时比使用β-内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类药物时占用的医疗资源更少,与第3代头孢菌素类药物相比,两者的医疗资源使用情况基本相当。

[**关键词**] 拉氧头孢;腹腔感染;医疗资源使用;倾向得分匹配法

[**中图分类号**] R956　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003－3734(2021)12－1147－06

An analysis of medical resource utilization in intra-abdominal infectious patients treated with latamoxef

TONG Xun-liang[1], XIAO Ruo-wei[2], LI Wei[2], ZENG Chun-ying[3], WU Jian-mei[4], HAN Sheng[2]

(1 *Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing* 100730, *China*; 2 *International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing* 100191, *China*; 3 *Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100038, *China*; 4 *Sanming First Hospital, Fujian Medical University, Sanming* 365000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To compare the difference of medical resource utilization in intra-abdominal infectious patients administered with latamoxef, third-generation cephalosporins, β-lactamase inhibitor compound preparations and carbapenems, and help clinicians improve their treatment strategies. **Methods**: Based on data from Hospital Information System, a 1∶1 non-replacement propensity score matching (PSM) method was performed to match participants with similar propensity scores between different groups, and the matched participants were adopted to compare their difference in medical resource utilization. **Results**: A total of 4 433 patients were included in this study. 292 pairs of patients administered with latamoxef or third-generation cephalosporins were matched by PSM.

[**作者简介**] 佟训靓,女,博士,主治医师,主要从事感染性疾病临床诊治。E-mail:tongxunliang@163.com。

[**通讯作者**] 韩晟,男,博士,研究员,研究方向:卫生政策研究,药物经济学、大数据分析。E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn。

The average cost of antibiotics in the latamoxef group was 1 498.6 yuan higher than that in the third-generation cephalosporins group ($P<0.05$). 303 pairs of patients administered with latamoxef or β-lactamase inhibitor compound preparations were matched by PSM. Compared with the β-lactamase inhibitor compound preparations group, the average cost of hospitalization was 12 250.9 yuan lower and the average duration of hospitalization was 2.6 days shorter in the latamoxef group ($P<0.05$). 256 pairs of patients administered with latamoxef or carbapenems were matched by PSM. Compared with the carbapenems group, the average cost of antibiotics was 1 470.4 yuan lower, the average cost of hospitalization was 33210.9 yuan lower, the average duration of hospitalization was 6.1 days shorter and the mean ICU days was 1.4 days shorter in the latamoxef group ($P<0.05$). **Conclusion**: In terms of treating intra-abdominal infection, patients administered with latamoxef showed less medical resource utilization when compared with those with β-lactamase inhibitor compound preparations and carbapenems, and they showed relatively similar medical resource utilization when compared to those with third-generation cephalosporins.

[**Key words**] latamoxef; intra-abdominal infection; medical resource utilization; propensity score matching

腹腔感染(intra-abdominal infection, IAI)是临床上常见的感染性疾病,通常由肠杆菌科细菌、肠球菌属和拟杆菌属等厌氧菌引起[1]。IAI 是引起脓毒血症的第二大原因,与 IAI 相关的院内死亡率通常高达 23% ~38%,社区获得性 IAI 的死亡率高达 3% ~30%,IAI 患者的病死率可达 20%,给患者、医生和医疗系统带来了巨大的负担[2-5]。

拉氧头孢是一种氧头孢烯类抗生素,具有抗菌谱广、抗菌作用强、耐药率低的特点[6]。拉氧头孢对革兰阴性菌特别是肠杆菌科细菌以及厌氧菌都具有较高的抗菌活性[7],对产超广谱 β-内酰胺酶稳定[8],是目前临床上常用于治疗 IAI 的抗生素之一。另外,临床上常用的治疗 IAI 的抗菌药物还包括第 3 代头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类药物。

目前国内外关于抗菌药物治疗 IAI 的研究主要集中在病原菌分布和耐药性分析等方面[9-10],关于医疗资源使用情况的研究较少。因此,本文采用来自医院信息系统(hospital information system, HIS)回顾性数据,分别比较使用拉氧头孢与第 3 代头孢菌素类、拉氧头孢与 β-内酰胺酶抑制剂合剂、拉氧头孢与碳青霉烯类药物治疗 IAI 的医疗资源使用差异,以及 4 类抗菌药物的使用强度及频度的分布情况,旨在为临床医生优化治疗方案、患者合理用药提供参考。

资料和方法

1 数据来源

本文数据来源于 HIS,病例年份为 2016 年 1 月—2018 年 12 月,数据覆盖我国东、中、西、东北部地区 31 个省的 122 家医院,其中三级、二级和一级医院分别占比 93.93%,4.90% 和 0.23%,数据具有一定的代表性。

2 样本选择

2.1 患者纳入标准 住院诊断为“腹膜炎”或“腹腔内感染”或“阑尾穿孔”或“阑尾周围脓肿”或“肠穿孔”或“胰腺脓肿”或“肝脓肿”的患者;住院期间使用了拉氧头孢或第 3 代头孢菌素类或 β-内酰胺酶抑制剂合剂或碳青霉烯类抗生素的患者。

2.2 患者排除标准 恶性肿瘤、妊娠患者;仅有出院带药记录的患者;关键指标(如白细胞计数)记录不完整或错误的患者;2 种及 2 种以上抗生素联用的患者。

3 研究指标

本文计算的指标包括次均目标品种处方费用、次均住院总费用、次均住院天数、次均 ICU 天数、抗菌药的用药频度(DDDs)和用药强度(antibacterial use density, AUD)。DDDs 值越大,说明使用频率越高;AUD 可以用来反映住院人群暴露于抗菌药物的广度和强度,AUD 值越大,说明强度越大。

DDDs 和 AUD 根据限定日剂量(defined daily dose, DDD)计算,计算公式如下:

$$\text{DDDs} = \frac{\text{药物用量}}{\text{相应药物的 DDD 值}}$$

$$\text{AUD} = \frac{100 \times \text{累计 DDDs}}{\text{用药人次数} \times \text{平均用药天数}}$$

4 统计分析方法

本文使用描述性分析及倾向得分匹配法(propensity score matching, PSM)。描述性分析中,呈偏

态分布的连续型变量报告中位数和四分位距,使用非参数检验进行假设检验;分类变量报告频率和频数,使用卡方检验进行假设检验。

PSM 可以在一定程度上控制混杂偏倚,平衡患者基线特征的不均衡。本文采用 logistic 回归进行倾向评分,使用的匹配方法为卡钳内最近邻匹配,卡钳值取 0.01,并采用 1∶1无放回匹配。匹配后的结果变量采用 t 检验进行组间差异假设检验,并通过平衡性假设检验衡量 PSM 的匹配效果,以匹配后两组间偏误比例≤10% 为标准。本文中将 $P<0.05$ 视为拒绝假定的参数取值,所有的统计分析均使用 Stata 15.1 软件进行处理。

结合数据的可获得性,本文使用性别、年龄、地区、医院等级、查尔森合并症指数(charlson comorbidity index,CCI)、是否 ICU 就诊、给药前白细胞计数为协变量计算倾向评分。其中"地区"按照经济发展水平分为东部、中部、西部和东北,"医院等级"分为三级医院、二级医院、一级医院和医院等级缺失 4 个级别,"性别"、"是否 ICU 就诊"为二分类变量,其余变量为数值型变量。患者所在地区一定程度上反映其消费水平,不同等级医院用药习惯上存在差异,可能对研究结果产生较大影响;"CCI"是一种基于患者所患疾病数目及严重程度且涉及权重因素的评分系统,可以反映患者的既往病史,其涉及的恶性肿瘤、周围血管疾病等并发症均为 IAI 的疾病相关危险因素,另外,本文将"是否 ICU 就诊"视为反映患者疾病严重程度指标;男性、年龄、白细胞计数升高也是 IAI 的疾病相关危险因素[3],患者基线差异对治疗过程及效果有较大影响。

结　果

1　PSM 前样本基本信息

本文共纳入样本 4 433 例次,其中拉氧头孢组 351 例次,第 3 代头孢菌素组 1 758 例次,β-内酰胺酶抑制剂合剂组 1 672 例次,碳青霉烯组 652 例次,PSM 前样本基本信息如表 1 所示。

表 1　两组样本 PSM 前的基本信息比较

协变量	拉氧头孢组(n=351)		第 3 代头孢菌素组(n=1 758)		P 值	拉氧头孢组(n=351)		β-内酰胺酶抑制剂合剂组(n=1 672)		P 值	拉氧头孢组(n=351)		碳青霉烯组(n=652)		P 值
	频数/中位数	频率/四分位距	频数/中位数	频率/四分位距		频数/中位数	频率/四分位距	频数/中位数	频率/四分位距		频数/中位数	频率/四分位距	频数/中位数	频率/四分位距	
性别					0.157					0.236					0.144
女	133	37.9	597	34		133	37.9	578	34.6		133	37.9	217	33.3	
男	218	62.1	1 161	66		218	62.1	1 094	65.4		218	62.1	435	66.7	
地区					0.000					0.000					0.000
东部	216	61.5	868	49.4		216	61.5	699	41.8		216	61.5	288	44.2	
中部	7	2	195	11.1		7	2	369	22.1		7	2	68	10.4	
西部	125	35.6	642	36.5		125	35.6	401	24		125	35.6	247	37.9	
东北	3	0.9	53	3		3	0.9	203	12.1		3	0.9	49	7.5	
医院等级					0.000					0.000					0.000
三级	306	87.2	1 621	92.2		306	87.2	1597	95.5		306	87.2	640	98.2	
二级	11	3.1	124	7.1		11	3.1	72	4.3		11	3.1	10	1.5	
一级	0	0	8	0.5		0	0	1	0.1		0	0	1	0.2	
数据缺失	34	9.7	5	0.3		34	9.7	2	0.1		34	9.7	1	0.2	
是否 ICU 就诊					0.032					0.348					0.000
ICU	18	5.1	51	2.9		18	5.1	108	6.5		18	5.1	162	24.9	
非 ICU	333	94.9	1 707	97.1		333	94.9	564	93.5		333	94.9	490	75.1	
年龄/岁	56	19	49	31	0.000	56	19	54	28	0.022	56	19	56	24	0.833
CCI	0	2	0	0	0.000	0	2	0	0	0.000	0	2	0	1	0.000
给药前白细胞计数/$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	7.5	7.3	9.9	7.4	0.000	7.5	7.3	10	7.5	0.000	7.5	7.3	10.2	8.3	0.000

表 1 显示,PSM 前,拉氧头孢组和第 3 代头孢菌素组在地区、医院等级、是否 ICU 就诊、年龄、CCI 和给药前白细胞计数分布上具有统计学差异($P<0.05$),但性别分布不具有统计学差异($P>0.05$);拉氧头孢组和 β-内酰胺酶抑制剂合剂组在地区、医院等级、年龄、CCI 和给药前白细胞计数分布上具有统计学差异($P<0.05$),但性别和是否 ICU 就诊的分布不具有统计学差异($P>0.05$)。拉氧头孢组和碳青霉烯组在地区、医院等级、是否 ICU 就诊、CCI 和给药前白细胞计数分布上具有统计学差异($P<0.05$),但在性别分布和年龄上不具有统计学差异($P>0.05$)。

2 PSM 后样本基本信息

PSM 后,拉氧头孢组和第 3 代头孢菌素组剩余样本 292 对,拉氧头孢组和 β-内酰胺酶抑制剂合剂组剩余样本 303 对,拉氧头孢组和碳青霉烯组剩余样本 256 对。匹配后两组样本的基本信息比较如表 2 所示。PSM 后,3 个比较组在性别、地区、医院等级、是否 ICU 就诊、年龄、CCI 和给药前白细胞计数的分布上均不具有统计学差异($P>0.05$)。

表 2 两组样本 PSM 后的基本信息比较

协变量	拉氧头孢组($n=292$)		第 3 代头孢菌素组($n=292$)		P 值	拉氧头孢组($n=303$)		β-内酰胺酶抑制剂合剂组($n=303$)		P 值	拉氧头孢组($n=256$)		碳青霉烯组($n=256$)		P 值
	频数/中位数	频率/四分位距	频数/中位数	频率/四分位距		频数/中位数	频率/四分位距	频数/中位数	频率/四分位距		频数/中位数	频率/四分位距	频数/中位数	频率/四分位距	
性别					0.932					1.000					0.854
女	112	38.4	113	38.7		116	38.3	116	38.3		92	35.9	94	36.7	
男	180	61.6	179	61.3		187	61.7	187	61.7		164	64.1	162	63.3	
地区					0.912					0.954					0.681
东部	170	58.2	164	56.2		175	57.76	179	59.1		135	52.7	148	57.8	
中部	7	2.4	8	2.7		7	2.3	6	2		7	2.7	5	2.0	
西部	112	38.4	118	40.4		118	38.9	114	37.6		111	43.4	100	39.1	
东北	3	1	2	0.7		3	1	4	1.3		3	1.2	3	1.2	
医院等级					0.725					0.649					0.904
三级	278	95.2	274	93.8		292	96.4	294	97		253	98.8	252	98.4	
二级	11	3.8	15	5.1		11	3.6	9	3		2	0.8	3	1.2	
数据缺失	3	1	3	1		0	0	0	0		1	0.4	1	0.4	
是否 ICU 就诊					1.000					0.862					0.416
ICU	14	4.8	14	4.8		18	5.9	17	5.6		18	7.0	23	9.0	
非 ICU	278	95.2	278	95.2		285	94.1	286	94.4		238	93.0	233	91.0	
年龄/岁	56	20.5	57	21	0.951	56	20	55	25	0.309	55.5	21	55	22	0.505
CCI	0	2	0	2	0.628	0	2	0	2	0.415	0	2	0	2	0.482
给药前白细胞计数/$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	7.3	7.2	8.1	6.9	0.217	7.1	7.3	8.2	7.5	0.052	8.2	7.8	8.8	8.0	0.575

3 住院费用及住院天数比较结果

PSM 后,两组医疗资源使用比较结果如表 3 所示。匹配后,拉氧头孢和第 3 代头孢菌素组的偏误比例均值为 2.1%,小于 10%,匹配效果可以接受。拉氧头孢组的次均处方费用比第 3 代头孢菌素组高 1 498.6 元,且组间差异具有统计学意义($P<0.05$);拉氧头孢组的次均住院总费用、次均 ICU 天数低于第 3 代头孢菌素组,次均住院天数高于第 3 代头孢菌素组,但组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

匹配后,拉氧头孢和 β-内酰胺酶抑制剂合剂组偏误比例均值为 2.6%,小于 10%,匹配效果可以接受。拉氧头孢组的次均住院总费用比 β-内酰胺酶抑制剂合剂组低 12 250.9 元,次均住院天数少 2.6 d,且组间差异有统计学意义($P<0.05$);拉氧头孢组的次均处方费用、次均 ICU 天数低于 β-内酰胺酶抑制剂合剂组,但组间无显著的统计学差异($P>0.05$)。

匹配后,拉氧头孢和碳青霉烯组偏误比例均值为 2.9%,小于 10%,匹配效果可以接受。与碳青霉

烯组相比,拉氧头孢组的次均处方费用低 1 470.4 元,次均住院总费用低 33 210.9 元,次均住院天数少 6.1 d,次均 ICU 天数少 1.4 d,且组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。具体见表 3。

表 3 两组医疗资源使用比较结果

项目	差值(拉氧头孢组 - 第 3 代头孢菌素组)	P 值	偏误比例均值	差值(拉氧头孢组 - β-内酰胺酶抑制剂合剂组)	P 值	偏误比例均值	差值(拉氧头孢组 - 碳青霉烯组)	P 值	偏误比例均值
处方费用/元	1 498.6	<0.05	2.1%	-177.3	>0.05	2.6%	-1 470.4	<0.05	2.9%
住院总费用/元	-428.6	>0.05		-12 250.9	<0.05		-33 210.9	<0.05	
住院天数/d	1.1	>0.05		-2.6	<0.05		-6.1	<0.05	
ICU 天数/d	-0.2	>0.05		-0.3	>0.05		-1.4	<0.05	

4 抗菌药物 DDDs 与 AUD 结果

表 4 显示的是 4 组药物的 DDDs 和 AUD 的统计结果,可知第 3 代头孢菌素组、β-内酰胺酶抑制剂合剂组、碳青霉烯组、拉氧头孢组的 DDDs 分别为 15 501.5,13 716.1,4 325.6 和 1 899.2,AUD 分别为 78.4,65.8,42.6 和 41.1,拉氧头孢组的 DDDs 和 AUD 最低。

表 4 4 组 DDDs 和 AUD 统计结果

分组	DDDs	AUD
第 3 代头孢菌素组	15 501.5	78.4
β-内酰胺酶抑制剂合剂组	13 716.1	65.8
碳青霉烯组	4 325.6	42.6
拉氧头孢组	1 899.2	41.1

讨 论

文献显示,我国 IAI 患者病原菌主要为革兰阴性菌,以大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌为代表的肠杆菌科细菌居多[9]。根据李耘等[11]研究显示,肠杆菌科细菌对第 3 代头孢菌素的耐药率较高,多为 30% ~50%;对 β-内酰胺酶抑制剂合剂的耐药率约为 10% ~20%;对拉氧头孢和碳青霉烯的耐药率基本在 10% 左右,可见拉氧头孢对于肠杆菌科细菌的敏感性较高。

本文使用回顾性 HIS 数据,使用 PSM 方法分别比较 IAI 患者单用拉氧头孢与单用第 3 代头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂、碳青霉烯类药物治疗医疗资源使用差异,得出结论如下:① 拉氧头孢组的次均处方费用显著高于第 3 代头孢菌素组,但两组在次均住院总费用上的差异无统计学意义,两组治疗 IAI 的医疗资源使用情况基本相当。② 拉氧头孢组的次均住院总费用和次均住院天数显著低于 β-内酰胺酶抑制剂合剂组,可见使用拉氧头孢治疗 IAI 的患者占用的医疗资源比使用 β-内酰胺酶抑制剂合剂的患者少。③ 拉氧头孢组的次均处方费用、次均住院总费用、次均住院天数和次均 ICU 天数显著低于碳青霉烯组,可见使用拉氧头孢治疗 IAI 的患者占用的医疗资源比使用碳青霉烯的患者少。总体而言,相对于第 3 代头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类药物,使用拉氧头孢治疗 IAI 在医疗资源的使用上可能更具经济性,这一结果值得后续开展前瞻性研究进一步确认。

本研究也存在一些局限性:首先,本研究仅选用了目前临床上常用的几种第 3 代头孢菌素类、β-内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类药品作为代表,可能存在一定的选择偏倚;其次,本研究由于数据限制,区别病情严重程度时仅考虑了患者是否进入 ICU 这一指标,缺少更准确的判断指标,如急性生理及慢性健康状况评价Ⅱ评分(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)等;再次,本研究使用 PSM 方法控制偏倚时无法纳入所有可能的混杂因素,研究结果可能还受到其他潜在的混杂因素的影响;最后,不同医院的用药习惯差异会对结果产生较大影响,本研究由于数据限制,仅控制了地区差异及医院等级差异,这可能会对研究结果产生一定影响。

[参 考 文 献]

[1] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2015.

[2] VAN DE GROEP K, VERHOEFF TL, VERBOOM DM, *et al*. Epidemiology and outcomes of source control procedures in criti-

cally ill patients with intra-abdominal infection[J]. *J Crit Care*, 2019, 52: 258 - 264.
[3] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 1 - 16.
[4] RICCIO LM, POPOVSKY KA, HRANJEC T, *et al*. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2, 552 consecutive infections[J]. *Surg Infect* (*Larchmt*), 2014, 15(4): 417 - 424.
[5] FRIEDRICH AKU, CAHAN M. Intraabdominal infections in the intensive care unit[J]. *J Intensive Care Med*, 2014, 29(5): 247 - 254.
[6] 崔兰卿, 李耘, 吕媛, 等. 我国 2004 年至 2014 年临床分离肠杆菌科细菌对拉氧头孢的体外敏感性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(9): 813 - 817.
[7] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 305 - 306.
[8] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847 - 1856.
[9] 张静, 赵新惠, 刘洁. 腹腔感染患者病原菌检出情况及耐药性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(22): 3761 - 3763.
[10] 毛学惠, 王勇, 张炳昌, 等. 腹腔感染患者的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(4): 359 - 362.
[11] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究 2017 - 2018 革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2508 - 2528.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 10 - 24