

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.06.013

文章编号: 1005-8982 (2018) 06-0071-05

万古霉素、利奈唑胺治疗 MRSA 感染的 成本效益分析*

龙丽辉¹, 马罗¹, 陈小云¹, 董娟妮¹, 韩旭亮¹, 徐利¹, 王莉²

(西安医学院第一附属医院 1. 药剂科, 2. 科研科, 陕西 西安 710077)

摘要: 目的 比较和分析万古霉素与利奈唑胺在治疗自耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染方面的区别与联系, 为临床合理用药提供理论依据。**方法** 采用回顾性分析, 选取 2014 年 1 月-2016 年 3 月西安医学院第一附属医院存在 MRSA 感染并使用万古霉素或 (和) 利奈唑胺治疗的病例资料, 比较患者使用万古霉素与利奈唑胺的疗效和药物经济学情况, 评价其合理性。**结果** 在治疗 MRSA 感染时, 利奈唑胺对肾功能的影响低于万古霉素 ($P < 0.05$); 万古霉素组的疗程和住院天数分别为 (7.04 ± 0.45) d、 (10.76 ± 0.53) d, 利奈唑胺组疗程和住院天数分别为 (5.12 ± 0.47) d、 (8.06 ± 0.58) d, 两者疗程与住院天数差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 药物利用指数 (DUI) 均 < 1 。利奈唑胺有效率高于万古霉素 ($P < 0.05$); 利奈唑胺的成本效果比 (C/E) 低于万古霉素。**结论** 与万古霉素比较, 在治疗 MRSA 感染过程中。利奈唑胺对肾功能的影响小、成本效益更优、疗效及安全性更好。

关键词: 万古霉素; 利奈唑胺; 自耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染; 药物利用指数; 成本效果比

中图分类号: R956

文献标识码: A

Cost-effect analysis of vancomycin and linezolid in treatment of MRSA infection*

Li-hui Long¹, Luo Ma¹, Xiao-yun Chen¹, Juan-ni Dong¹, Xu-liang Han¹, Li Xu¹, Li Wang²

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Scientific Research Section, the First Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shanxi 710077, China)

Abstract: Objective To investigate the cost-effect of Vancomycin and Linezolid in the treatment of MRSA infection, providing practical basis for clinical drug use. **Methods** Patients admitted into our hospital during from January 2014 to March 2016 were retrospectively analyzed. All cases of MRSA infection using Vancomycin or (and) Linezolid as antibiotic therapy were included in this study. The efficacy and pharmacogenomics of Linezolid and Vancomycin in treatment of MRSA were recorded. **Results** Incidence of renal function in linezolid Linezolid group was significantly lower than that in Vancomycin group ($P < 0.05$). Time duration of antibiotics usage in Vancomycin group were prolonged compared with linezolid Linezolid group [(7.04 ± 0.45) d vs (5.12 ± 0.47) , $P < 0.05$]. Longer hospitalization stay was also identified in Vancomycin group compared with Linezolid group [(10.76 ± 0.53) d vs (8.06 ± 0.58) d, $P < 0.05$]. DUI of Vancomycin and Linezolid were both less than 1, while therapeutic effectiveness and cost-effectiveness ratio (C/E) of Linezolid was significantly higher than that in Vancomycin group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-04-21

* 基金项目: 陕西省大学生创新训练项目 (No: 1747); 西安医学院第三批校级重点学科建设项目 (No: 西医发 [2015]97 号); 西安医学院第一附属医院科研资助项目 (No: XYFY14-06)。

[通信作者] 王莉, E-mail: piaolanger7828@163.com

Conclusion Linezolid may be a better choice for treatment of MRSA due to better cost-effectiveness, efficacy and safety compared with Vancomycin.

Keywords: Vancomycin; Linezolid; MRSA infection; drug utilization index; cost-effectiveness rat

自耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 被发现至今, 已成为院内感染主要病原菌之一, MRSA 在金黄色葡萄球菌中的构成比呈逐年升高趋势^[1]。同时, 全球多重耐药菌 (multiple resistant bacteria, MDR) 检出率亦呈增加趋势, 由 2007 年的 53.6% 上升到 2011 年的 67.9%^[2]; 而我国由 MDR 菌感染检出率同样逐年呈上升趋势, 从 2008 年的 10.5% 上升到 2011 年的 37.2%, 且 MRSA 中 MDR 的检出率从 2010 年的 3.10% 上升到 2011 年的 4.17%^[3]。本院 2014 年在金黄色葡萄球菌中 MDR (对苯唑西林、左氧氟沙星及红霉素均耐药) 的检出率为 85/137 (62.0%), 耐药率较高。因此, 对 MRSA 治疗效果的研究极为重要。目前, MRSA 治疗的主要药物是万古霉素和利奈唑胺^[4]。

上世纪 50 年代发现的万古霉素 (vancomycin) 对 G⁺ 球菌具有强大的抗菌活性^[5], 作为抗 MRSA 治疗的一线药物, 在临床上得到更多的应用。但在 1997 年, 日本报道首例对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌^[6-7]; 2002 年至今, 美国已经报告 7 例耐万古霉素的金黄色葡萄球菌^[8-9]; 2015 年 FRIAES 等人报道欧洲首例出现的耐万古霉素的金黄色葡萄球菌^[10]。万古霉素在临床应用方面还有一些不足: 如吸收不良不能口服、组织渗透性较差需要静脉注射给药, 具有较严重的不良反应 (主要包括肾毒性和耳毒性, 严重者可能导致肾衰竭和听力丧失)。利奈唑胺 (linezolid) 是第 1 个上市的恶唑烷酮类抗菌药物^[11], 该药对 MRSA 具有较好的抗菌作用, 它通过抑制细菌蛋白质的合成而产生抑菌作用^[12]。

利奈唑胺不易与其他抑制蛋白合成的抗菌药发生交叉耐药反应, 在体外也不易诱导细菌耐药性的产生。利奈唑胺的排泄有肾清除和非肾清除两种途径, 因此其肾毒性低, 有较好的耐受性^[13]。但是关于两者在临床的应用优缺点, 争议较多。通过对比分析万古霉素与利奈唑胺在治疗 MRSA 感染的疗效, 对肾功的影响、药物利用指数和成本效果比等数据, 评价本院对 MRSA 治疗的合理性, 同时为临床合理使用利奈唑胺和万古霉素提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月 -2016 年 3 月西安医学院第一附属医院使用万古霉素或 (和) 利奈唑胺的住院患者。万古霉素为注射剂 (规格: 500 mg/瓶, 进口药品注册证号: H20140174, 美国礼来公司); 利奈唑胺为注射剂 (规格: 300 ml, 0.6 g/袋, 进口药品注册证号: H20160301, 美国辉瑞制药有限公司)。纳入标准: ①确诊为 MRSA 感染的病例; ②使用万古霉素或 (和) 利奈唑胺抗感染治疗 >3 d; ③可以由医院信息系统提取到使用信息。排除标准: ①妊娠或哺乳期患者; ②使用万古霉素或 (和) 利奈唑胺抗感染治疗期间自动出院患者; ③混合其他微生物感染需合并使用其他种类抗菌药物治疗者。

1.2 疗效评判标准

1.2.1 临床疗效 按卫生部药政局颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》, 临床疗效可以分为: 痊愈、显效、进步及无效 4 级: ①痊愈: 症状、体征、实验室检查和细菌学检查 4 项指标均恢复正常; ②显效: 病情明显好转, 但上述 4 项指标中有 1 项未完全恢复正常; ③进步: 用药后病情有所好转, 但不明显; ④无效: 用药 72 h 后病情无好转或加重。临床治疗有效包括治愈、显效及进步。

1.2.2 细菌学疗效 判断标准: ①清除: 治疗后病原菌消失; ②假设清除: 治疗后病情显效, 但未分离到病原菌; ③替换: 原始分离的致病菌被清除, 但培养出新的致病菌, 无临床症状; ④未清除: 治疗结束时细菌培养仍呈阳性。清除、假设清除及替换视为有效, 未清除视为无效。

1.2.3 肌酐清除率 计算公式: 内生肌酐清除率 (creatinine clearance, Ccr) = $(140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (kg)} / [72 \times \text{血清肌酐 (mg/dl)}]$ 或 $\text{Ccr} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (kg)}] / [0.818 \times \text{Scr} (\mu\text{mol/L})]$, 女性按计算结果 $\times 0.85$ 。参考万古霉素及利奈唑胺药品说明书及《卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 值》中对两者的用法、用量的规定,

确定万古霉素成人DDD及儿童DDD值,计算药物利用指数(drug utilization index, DUI)($DUI=DDDs/\text{用药总天数}$),评价药物是否存在滥用的情况,一般DUI越接近1表示用药越合理,分析两种药物的使用是否合理。

1.3 资料收集

采用回顾性调查分析方法,从医院电子病历系统,逐份查阅并记录使用万古霉素与利奈唑胺患者如下信息:①患者姓名、年龄、性别以及体重等基本信息;②患者用药剂量、频度以及治疗疗程;③患者用药前后肌酐值;④患者痰培养结果及转归情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0和Graph Pad Prism 5.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况比较

2.1.1 性别比较 调查的患者中,使用万古霉素治疗的患者为68例。其中,男性38例,女性30例。使用利奈唑胺治疗的患者为33例。其中,男性17例,女性16例;两种药物序贯使用的患者共有7例。对万古霉素组与利奈唑胺组患者的性别比较发现,两组患者性别构成比之间的差异无统计学意义($\chi^2=0.171$, $P=0.679$)。

2.1.2 年龄构成 对使用药物的患者分段年龄构成情况进行比较发现,本院治疗MRSA感染的被研究患者中,对于万古霉素,<18岁及 ≥ 80 岁组患者占比较小,18~59岁和60~79岁组患者占比较大。见表1。

2.1.3 肾功能比较 两组用药前的肌酐清除率比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组用药后的肌酐清除率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组各自用药前后的肌酐清除率变化情况,差异无统计学意义

($P>0.05$)。见表2。

2.2 万古霉素和利奈唑胺序贯使用情况比较

108例病历资料中,两种药物序贯使用的患者共有7例,其中,万古霉素换用利奈唑胺的有1例(14.29%),利奈唑胺换用万古霉素的共6例(85.71%)。对利奈唑胺换用万古霉素的6例患者用药前后肾功能比较可见,患者使用利奈唑胺前后肌酐清除率差异无统计学意义($P>0.05$),使用万古霉素后肌酐清除率降低($P<0.05$)。见表3。

2.3 使用疗程与住院天数的比较

患者使用万古霉素的疗程和住院天数分别为(7.04 ± 0.45)和(10.76 ± 0.53)d,患者使用利奈唑胺的疗程和住院天数分别为(5.12 ± 0.47)和(8.06 ± 0.58)d。利奈唑胺与万古霉素比较,其患者的疗程和住院天数均缩短($P<0.05$)。见附图。

2.4 药物利用指数比较

评价药物使用剂量的合理性。利奈唑胺DUI与

表1 万古霉素与利奈唑胺组年龄构成情况 例(%)

年龄分组	万古霉素	利奈唑胺
<18岁	3(4.4)	1(3.0)
18~59岁	28(41.2)	5(15.2)
60~79岁	30(44.1)	15(45.5)
≥ 80 岁	7(10.3)	12(36.4)

表2 两组用药前后肌酐清除率的比较

组别	例数	Ccr/(ml/min)		t 值	P 值
		用药前	用药后		
万古霉素	68	92.80 \pm 5.79	90.61 \pm 6.63	0.209	0.835
利奈唑胺	33	49.22 \pm 4.95	52.57 \pm 4.51	0.501	0.618
t 值		4.075	3.177		
P 值		0.000	0.002		

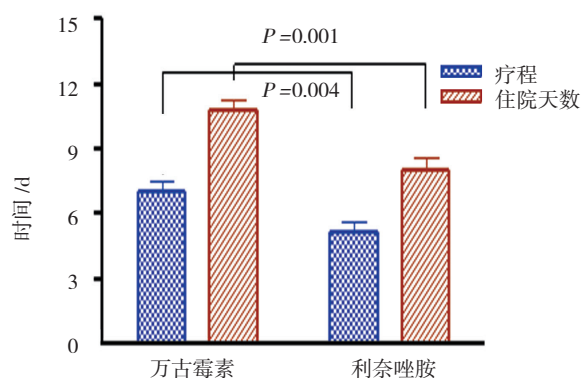
表3 万古霉素与利奈唑胺序贯治疗用药前后肌酐清除率的比较 ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	用药时间/d	Ccr/(ml/min)		用药前后肌酐差值
		用药前	用药后	
先利奈唑胺	5.00 \pm 0.32	83.00 \pm 13.80	95.80 \pm 15.00	12.80 \pm 1.59
后万古霉素	3.30 \pm 0.25	93.20 \pm 15.70	62.90 \pm 13.80	30.20 \pm 2.31
t 值				6.219
P 值				0.000

万古霉素的 DUI 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者治疗效果与细菌学疗效分析比较

万古霉素组与利奈唑胺组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组细菌学疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。



附图 万古霉素与利奈唑胺的使用疗程与住院时间比较

2.6 成本 / 效果分析

万古霉素和利奈唑胺在临床学疗效中，利奈唑胺的成本效果比均低于万古霉素。见表 6。

表 4 万古霉素与利奈唑胺药物利用指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DUI
万古霉素	68	0.77 ± 0.26
利奈唑胺	33	0.98 ± 0.12
t 值		5.331
P 值		0.000

表 5 万古霉素与利奈唑胺组临床治疗效果与细菌学疗效比较 例 (%)

组别	例数	临床有效率	细菌学疗效
万古霉素	68	55 (80.9)	52 (76.5)
利奈唑胺	33	28 (84.8)	25 (75.8)
χ^2 值		0.239	0.006
P 值		0.625	0.937

表 6 万古霉素与利奈唑胺的成本 / 效果分析

组别	成本 / 元	临床疗效		细菌学疗效	
		效果 / %	成本 / 效果	效果 / %	成本 / 效果
万古霉素	216 244.60	80.90	2 672.99	76.50	2 826.73
利奈唑胺	152 324.00	84.80	1 796.27	75.80	2 009.55

3 讨论

患者使用利奈唑胺治疗 MRSA 感染前后肌酐清除率无差异，利奈唑胺的肾毒性低；而患者换用万古霉素治疗 MRSA 感染前后肌酐清除率有差异，表明万古霉素肾毒性较强。本院在序贯使用两种药物治疗 MRSA 感染时，患者肌酐清除率低于正常时 ($Ccr < 90 \text{ ml/min}$)，通常选用利奈唑胺进行治疗，待患者肾功能有所好转或恢复正常时可换用万古霉素继续进行治疗。这样使用的原因是因为万古霉素属于杀菌剂，利奈唑胺属于抑菌剂，在尽可能的情况下，医师倾向于选择杀菌剂进行抗 MRSA 感染治疗。

研究表明，随着年龄的增长，肾脏组织发生组织学改变及功能减退，且易出现营养不良、低蛋白血症、脱水、电解质及酸碱平衡失衡、感染等，因而容易导致肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF)，老年人 ARF 的发病率高于年轻人 3.5 倍^[4]。笔者研究发现，在 60 ~ 79 岁的 MRSA 感染患者中，使用利奈唑胺的患者

占 33.3%，在 ≥ 80 岁患者中，使用利奈唑胺的患者占 63.2%，即高龄患者更倾向于使用利奈唑胺。有 Meta 分析报道，利奈唑胺的临床治愈率优于万古霉素组，且对于肾功能不全患者中无需调整剂量^[15]。

综上所述，在治疗 MRSA 感染时，可以根据患者的年龄、肾功能的不同以及患者的家庭条件，采取不同的给药措施。对儿童、老年人及肾功能不全的患者，笔者可以优先使用利奈唑胺来治疗，治疗期间监测其肌酐清除率，如果患者肾功能已转至正常，可以换用万古霉素；对肾功能正常的患者可以先使用万古霉素治疗，使用中注意监测肾功能，如果患者肾功能有所下降，可换用利奈唑胺。

参考文献:

- [1] 李娉. 医院 MRSA 感染流行状况及利奈唑胺和万古霉素对其临床疗效和安全性评价 [D]. 安徽: 安徽中医药大学, 2015.
- [2] JAGGI N, SISSODIA P, SHARMA L. Control of multidrug resistant

- bacteria in a tertiary care hospital in India[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2012, 1(1): 1-8.
- [3] 殷红莲, 汤国宁, 韦启飞. 医院多重耐药菌感染现状分析及预防措施[J]. *检验医学与临床*, 2012(19): 2422-2423.
- [4] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 281-283.
- [5] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8): 561-573.
- [6] HIRAMSTSU K, HANAKI H, INO T, et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40(1): 135-136.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to vancomycin-Japan, 1996[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1997, 46(27): 624-626.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, 2002[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51(26): 565-570.
- [9] APPELBAUM P C. MRSA-the tip of the iceberg[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(Suppl 2): 3-10.
- [10] FRIAES A R, ESINA C, MANUEL V, et al. Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus infection in Europe[J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(4): 745-748.
- [11] 陈庆丽. 利奈唑胺对比万古霉素治疗老年呼吸机相关肺炎的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015(15): 1477-1479.
- [12] MOELLERING R C. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria[J]. *Annals Inter Med*, 1999(130): 155-157.
- [13] 岳冀蓉, 房晨鹏, 张雪梅, 等. 利奈唑胺与万古霉素治疗革兰氏阳性菌血症效果比较的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(6): 646-651.
- [14] 杨念生, 彭新海, 叶任高, 等. 急性肾功能衰竭病因与预后分析(附10年230例经验总结)[J]. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(4): 247-248.
- [15] 李娉, 李庆林, 刘丽萍, 等. 利奈唑胺和万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染疗效的Meta分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 969-973.

(唐勇 编辑)