

重组人干扰素 α 1b联合奥司他韦治疗小儿流感病毒肺炎的最小成本分析

陈圣洁, 戴兰芬, 李丹丹, 王乐, 李成玲* (河北省儿童医院, 石家庄 050031)

摘要:目的 比较重组人干扰素 α 1b雾化吸入以及联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿流感病毒肺炎的效果和成本。方法 回顾性研究 2015 年 12 月—2017 年 3 月住院的 193 例发病 >48 h 的流感病毒肺炎患儿, 将其分成 2 组: 重组人干扰素 α 1b 雾化组(干扰素组)74 例, 重组人干扰素 α 1b 雾化联合磷酸奥司他韦颗粒组(联用组)119 例。从医疗机构角度出发, 收集效果和成本数据, 并对其进行药物经济学评价。结果 联用组咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间和住院天数上均短于干扰素组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。但 2 组的总有效率均为 100%, 住院期间均未发现不良反应, 所以本研究采用最小成本法评价 2 组的经济性, 结果对于甲型、甲乙混合型流感病毒肺炎, 干扰素组平均医疗总成本略低于联用组; 对于乙型流感病毒肺炎, 联用组治疗的平均医疗总成本略低于干扰素组。结论 重组人干扰素 α 1b 雾化吸入治疗小儿甲型、甲乙混合型流感病毒肺炎更经济; 重组人干扰素 α 1b 雾化吸入联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿乙型流感病毒肺炎更经济。关键词: 流感病毒肺炎; 儿童; 重组人干扰素 α 1b; 奥司他韦; 最小成本分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)08-0970-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.08.015

引用本文: 陈圣洁, 戴兰芬, 李丹丹, 等. 重组人干扰素 α 1b 联合奥司他韦治疗小儿流感病毒肺炎的最小成本分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 970-973.

Cost-minimization Analysis of Interferon- α 1b Combined with Oseltamivir in Treating Pneumonia Caused by Influenza Virus in Children

CHEN Shengjie, DAI Lanfen, LI Dandan, WANG Le, LI Chengling* (Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of interferon- α 1b(IFN- α 1b) atomization combined with oseltamivir in treating pneumonia caused by influenza virus in children. **METHODS** In retrospective study, 193 children with influenza virus pneumonia for more than 48 h from December 2015 to May 2017 were selected and divided into two groups: 74 children in IFN- α 1b group(IFN group) and 119 in IFN- α 1b combined with oseltamivir group(combination group). From health care system's perspective, clinical and cost data were collected for pharmacoeconomic analyses. **RESULTS** The cough disappearing time, pulmonary rales disappearing time and average hospital stay of combination group were obviously shorter than those of IFN group, the difference was statistically significant($P<0.05$). As the effective rate of two groups was all 100% and no drug adverse reaction were found in the hospital, cost-minimization analysis was adopted for economic evaluation. Medical costs was lower in IFN group for influenza A, A and B mixed virus pneumonia but it was lower in combination group for influenza B virus pneumonia. **CONCLUSION** IFN- α 1b atomization is more economical for children with influenza A, A and B mixed virus pneumonia. IFN- α 1b atomization combined with oseltamivir is more economical for children with influenza B virus pneumonia.

KEYWORDS: influenza virus pneumonia; children; interferon- α 1b; oseltamivir; cost-minimization analysis

流感病毒肺炎是流感病毒感染下行蔓延至肺部引起的一种严重的间质性肺炎, 是儿科常见的一种下呼吸道感染性疾病。流感病毒分为甲、乙、丙(或称 A、B、C) 3 型, 流行多见于冬春寒冷季节。目前流行的多为甲型, 少数为乙型。2009 年甲型 H1N1 在世界范围内流行, 研究结果显示^[1],

<5 岁儿童死亡率为 9.4~45.8/100 000。所以治疗小儿流感病毒肺炎的关键是控制流感病毒感染。重组人干扰素是一类具有广谱抗病毒和免疫调节作用的蛋白质。国内使用干扰素- α 1b 雾化吸入治疗小儿病毒性肺炎疗效好, 已获得儿科临床专家的共识^[2]。奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂对流感病毒

基金项目: 河北省卫计委 2017 年度医学科学研究重点课题计划(20170391)

作者简介: 陈圣洁, 女, 副主任药师 Tel: (0311)85911027 E-mail: csj1971@163.com *通信作者: 李成玲, 女, 主任药师 Tel: (0311)85911476 E-mail: 123721882@qq.com

A型、B型的效果最好,但应强调需在发病36~48 h内用药^[3], >48 h用药的效果以及经济学分析相关研究较少。因此本研究以医疗机构为研究角度,采用回顾性研究对发病>48 h的流感病毒肺炎患儿使用磷酸奥司他韦颗粒联合重组人干扰素与不使用磷酸奥司他韦颗粒的有效性与经济性进行分析比较,以期临床合理用药提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 研究资料

利用医院电子病历系统选择2015年12月—2017年3月在儿童医院呼吸科和重症科住院治疗确诊为支气管肺炎病例193例,患儿均符合流感病毒肺炎的诊断标准^[1]。本研究经过医院伦理委员会批准,征得患儿监护人的知情同意。

纳入标准:①年龄0~6岁;②流感流行季节主要临床表现为发热、咳嗽、气促或呼吸困难,肺部有中、细湿啰音;③胸片见大小不等的点片状、斑片状影,提示支气管肺炎;④病毒特异性核酸检测(PCR)流感病毒A、B型至少一种阳性;⑤入院前病程>48 h且未使用过干扰素和奥司他韦者。

排除标准:①有合并其他病毒感染者;②入院后使用过利巴韦林、阿糖腺苷等其他抗病毒药物者;③自动出院者。

1.2 研究设计

本研究为回顾性调查研究。

1.3 治疗方法

干扰素组在常规抗感染、退热、止咳化痰平喘及维持水电解质平衡基础上雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ (北京三元基因工程有限公司,国药准字S20010007,规格:30 μg)治疗。干扰素用法:每次剂量为2~4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,加至2 mL 0.9%的氯化钠溶液中混匀,采用氧气驱动雾化吸入,每日2次,连续治疗5~10 d。雾化后予拍背,促进排痰。联用组在干扰素组基础上加服磷酸奥司他韦颗粒剂(国药准字H20080763,宜昌东阳光长江药业股份有限公司,规格:15 mg \times 10袋),按说明书使用,疗程为5 d。合并细菌感染加头孢类抗菌药物静滴,合并支原体感染者加阿奇霉素静滴;喘憋同时吸入糖皮质激素、 β -受体激动剂和异丙托溴铵。

1.4 效果

1.4.1 效果的确定 治疗至出院,观察2组患儿的临床效果、住院天数、发热、咳嗽、咽痛、啰音等临床症状的变化以及治疗过程中2组患儿的不良反应。

1.4.2 临床疗效判定标准 参照《诸福棠实用儿

科学》及相关文献^[4-5]拟定疗效标准。痊愈:治疗后体温恢复正常、憋喘、肺啰音及咳嗽等症状完全消失。有效:治疗后体温基本恢复正常,咳嗽减轻,几乎不影响活动及睡眠,仅少量肺啰音,轻度憋喘。无效:未达上述标准。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.5 成本的确定

此次研究的患儿均为住院治疗,本研究中的总成本包括药费、诊断检查费和医疗服务费,按照河北省三级甲等医院收费标准计费计算。

1.6 评价方法

本研究首先对2组患儿入院前的基本情况进行比较,再比较2组的临床疗效。若2组效果之间的差异有统计学意义(即 $P<0.05$)时,采用成本-效果分析,C/E值低者为经济;若差异无统计学意义(即 $P>0.05$)时,采用最小成本分析法,以成本低者为经济。

1.7 敏感度分析

为了避免2组患儿数据的不确定性和潜在的偏倚对分析结果的影响,本研究选用多元线性回归方程和二元logistic回归方程控制混杂因素,分别对成本和效果进行敏感性分析。

1.8 统计分析

采用统计软件SPSS 19.0进行数据处理。计数资料比较采用 χ^2 或Fisher确切概率法检验。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,服从正态分布的比较用 t 检验;不服从正态分布的以及等级资料比较用非参数Wilcoxon符号秩检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究中干扰素组入选74例,联用组入选119例。干扰素组年龄最大者5岁11月,最小者2月25 d;联用组年龄最大者5岁2月,最小者2月13 d。2组基本资料差异无统计学意义,具有可比性。2组患儿入院前基本情况对比见表1。

2.2 治疗效果

2.2.1 观察指标 2组数据经K-S正态性检验均不服从正态分布,故采用Wilcoxon符号秩检验。结果表明联用组在咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间和平均住院天数上均明显短于干扰素组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表2。

2.2.2 有效率 有效率属于等级资料,故采用Wilcoxon符号秩检验,2组总有效率均为100%,痊愈率分别是55.40%和56.30%,差异无统计学意义。结果见表3。

表 1 2 组患儿治疗前基本情况对比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of general informations of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

基本情况	干扰素组	联用组	$\chi^2(Z)$	P 值	
例数	74	119			
性别(男/女)	46/28	72/47	0.053	0.880	
年龄	1.92±1.25	2.00±1.17	-0.876 ²⁾	0.381	
入院前病程	6.53±4.04	6.37±3.78	-0.037 ²⁾	0.970	
流感病毒类型	A	30	60		
	B	41	55	1.887 ¹⁾	0.383
	A+B	3	4		
严重程度	轻症	71	115	0.063	0.802
	重症	3	4		

注: ¹⁾用 Fisher 确切概率法检验; ²⁾用 Wilcoxon 符号秩检验。

Note: ¹⁾Fisher exact probability test was used; ²⁾Wilcoxon signed rank test was used.

表 2 2 组患儿临床症状消失时间及住院时间的比较

Tab. 2 Comparison of clinical symptoms disappear time and hospital stay of patients between 2 groups

组别	例数	体温恢复正常时间	咽部红肿消失时间	咳嗽咳痰消失时间	肺部啰音消失时间	平均住院时间
干扰素组	74	3.09±2.04	6.09±1.88	6.12±1.99	6.28±2.38	7.55±2.71
联用组	119	2.78±1.66	5.62±2.17	5.57±2.03 ¹⁾	5.62±2.31 ¹⁾	6.71±2.24 ¹⁾

注: 与干扰素组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the interferon group, ¹⁾ $P < 0.05$.

表 3 2 组总有效率的比较

Tab. 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

流感病毒类型	干扰素组(74)			联用组(119)			P 值
	痊愈	有效	无效	痊愈	有效	无效	
B	21	20	0	37	18	0	0.113
A+B	2	1	0	1	3	0	0.307
A	18	12	0	29	31	0	0.299

2.2.3 不良反应 根据病历记录, 住院期间干扰素组和联用组均未出现明显的不良反应。

2.3 成本

2 组总成本和药品成本在 3 个亚组上经 K-S 正态性检验, $P < 0.05$, 均不服从正态分布, 故比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。表 4 结果显示 2 组差异无统计学意义。

2.4 最小成本法分析

最小成本分析法是在安全性有效性等同情况下, 以成本低的方案为优选方案。本研究中 2 组

表 4 2 组患儿成本比较

Tab. 4 Comparison of costs between 2 groups

指标	流感 B			流感 A+B			流感 A			元
	干扰素组	联用组	P 值	干扰素组	联用组	P 值	干扰素组	联用组	P 值	
药品成本	2 482.87	2 574.69	0.909	2 324.01	3 036.87	0.629	2 552.64	2 841.20	0.543	

的安全性和临床总有效率相等, 故本研究采用最小成本分析法评价。由于 2 组的总成本和药品成本也无统计学意义, 故认为 2 组经济性相当, 但从表 4 看到联用组治疗 B 型流感病毒肺炎的总成本略低于干扰素组, 认为联用组较经济; 干扰素组治疗 A 型和 A+B 型流感病毒肺炎的总成本略低于联用组, 所以干扰素组经济。

2.5 敏感度分析

2.5.1 效果二元 logistic 回归分析 以是否痊愈为因变量, 不排除混杂因素的影响, 先将组别纳入协变量进行二元 logistic 回归, 结果 $P = 0.915$; 再排除混杂因素依次将组别、严重程度、性别、年龄、科室、流感类型、病程、雾化天数、合用抗菌药物数量、是否合用抗病毒中药、是否合用免疫调节剂、药品金额、医疗服务费、诊断费用、是否行纤维支气管镜纳入协变量进行二元 logistic 回归。得到二元 logistic 回归模型, $P = 0.289$ 。由结果可知, 在排除了混杂因素的影响时, 组别对效果仍无显著影响, 与基础分析一致。影响效果的独立因素见表 5。

2.5.2 总成本线性回归分析 此次研究的总成本数据为连续型数值变量, 因此采用线性模型进行回归拟合。以总成本为因变量, 先将组别(2 组方案)纳入自变量进行线性回归, $P = 0.502$; 再将“2.5.1”项下影响总成本的混杂变量纳入自变量进行线性回归, $P = 0.408$ 。由结果可知当控制混杂变量的情况下, 组别对总成本仍无显著影响, 与基础分析一致。影响总成本的独立因素见表 6。

3 讨论

本研究是回顾性研究, 是医师根据患儿实际情况进行治疗的真实世界研究, 相比随机对照试验具有较高的外部效度。由于流感病毒检测结果的滞后, 患儿入院后医师一般根据经验考虑病毒感染者均先给予雾化吸入治疗, 待流感病毒检测结果出来后, 一部分阳性者继续用干扰素治疗, 一部分再加服奥司他韦颗粒。本次纳入的 2 组病

表 5 效果二元 logistic 回归分析结果

Tab. 5 Binary logistic regression of effectiveness

项目	B	Wald	d_f	P	OR
组别(1)	0.855	1.100	1	0.294	2.351
科室		12.202	3	0.007	
科室(1)	9.814	10.167	1	0.001	18 288.401
科室(2)	5.011	4.156	1	0.041	150.060
科室(3)	6.554	5.963	1	0.015	701.717
病程	-0.283	5.687	1	0.017	0.753
雾化天数	-0.975	12.024	1	0.001	0.377
医疗服务费	-0.006	8.432	1	0.004	0.994
常量	23.445	0.000	1	1.000	1.520
R^2				0.594	

表 6 总成本的多元线性回归结果

Tab. 6 Multiple linear regression of costs

项目	B	P	VIF
常量	356.561	0.256	
组别	-53.086	0.408	1.272
科室	114.385	0.016	2.553
药品金额	1.004	0.000	2.864
医疗服务费	1.110	0.000	5.387
诊断费用	0.941	0.000	2.914
纤维支气管镜	435.353	0.015	1.651

例入院前病程都>48 h, 由于没有随机分组, 必然存在组间差异。所以本研究首先对入院的基本情况进行了统计学分析, 结果具有可比性。在敏感度分析中, 没有像大多数经济学分析一样仅通过价格在一定范围内的变动来进行, 而是采用多元线性回归和二元 logistic 回归对院前及治疗过程中的各种干扰因素, 比如科室、使用抗菌药物数量及种类、使用抗病毒中药、免疫调节剂和纤维支气管镜分别引入回归模型进行控制, 观察主治医师对成本和效果是否有显著影响, 结果敏感度分析和基础分析是一致的, 说明模型的稳定性较好。由表 5 可知科室、病程、雾化天数和医疗服务费是影响治愈的独立危险因素, 合并使用其他药物对效果没有显著影响。表 6 显示科室和是否使用纤维支气管镜是总成本的独立危险因素。本次病例来源于儿童医院 3 个呼吸科和 1 个重症科, 可以看出各科室的成本和效果是有明显差异的。另外使用纤维支气管镜必然增加费用, 造成总成本的增加, 然而并没有显著提高患儿的治疗效果。

尽管本研究中 2 组在临床总有效率上无显著差异, 但出现以下情况, 美国疾病控制中心仍推荐流感患者使用神经氨酸酶抑制剂: 需要住院治疗的患儿(即使症状出现已经>48 h); 流感病毒肺炎; 同时合并细菌感染时^[6]。本次研究的病例基本符合上述情况, 依据是否口服奥司他韦被分成干

扰素组和联用组, 结果联用组在几个观察指标上均短于干扰素组, 在咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间和平均住院天数上显著低于干扰素组, 说明即使症状出现已经>48 h, 口服奥司他韦仍然有益处。这和国内最佳给药时间是流感症状出现 48 h 内, 症状出现 96 h 给药也有疗效是基本一致的^[7-8]。

本研究所选病例为冬季流感季节诊断为流感病毒肺炎的患儿, 时间虽>1 年, 药品价格及各项收费标准在此期间没有变化, 所以未考虑贴现。本次样本量较少只是 1 家医院的数据容易产生偏倚, 虽然尽可能纳入可能产生影响的混杂因素, 仍然会存在一些无法测量的或不可控的因素干扰, 不能代表其他医院的结果, 且为回顾性研究, 所以尚需大样本、多中心的随机对照研究进行验证。

综上所述, 干扰素组治疗小儿 A 型、A+B 混合型流感病毒肺炎成本低于联用组, 联用组治疗小儿乙型流感病毒肺炎成本低于干扰素组, 且 2 种方案的效果和不良反应相同故认为重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗小儿 A 型、A+B 混合型流感病毒肺炎更经济; 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿 B 型流感病毒肺炎更经济。

REFERENCES

- [1] 胡亚美, 江载芳, 倪鑫, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版, 人民卫生出版社, 2015: 1272-1273.
- [2] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 在儿科的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1214-1219.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 745-752.
- [4] LI X N. Effect of different doses of recombinant human interferon $\alpha 2b$ injection in the treatment of viral pneumonia in children and its effect on the immune function of children [J]. Med Philosophy(医学与哲学), 2018, 39(5B): 27-32.
- [5] LIANG H, PENG L Q, LI Y. Comparative effectiveness of interferon- $\alpha 1b$ and ribavirin on viral pneumonia in children [J]. J Guangxi Med Univ(广西医科大学学报), 2017, 34(1): 69-73.
- [6] MIAO H J, ZHANG Y C. Antiviral therapy for viral pneumonia [J]. Chin Pediatr Emerg Med(中国小儿急救医学), 2015, 22(12): 822-825.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303.
- [8] 健捷, 叶雨华, 元焯成, 等. 奥司他韦联合热毒宁治疗病毒性肺炎的临床疗效观察[J]. 中国临床医师杂志, 2016, 44(11): 84-86.

收稿日期: 2018-05-28

(本文责编: 曹粤锋)