

中图分类号: R969.3; R978 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0110-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.027



仿制与原研注射用头孢呋辛钠治疗儿童支气管肺炎疗效、安全性及经济性比较*

李明芳¹, 李承铖², 赵营莉¹, 单亮¹, 左东泽¹, 刘建军^{1△}

(1. 安徽省合肥市第二人民医院·安徽医科大学附属合肥医院, 安徽 合肥 230011; 2. 安徽省合肥市蜀山区疾病预防控制中心, 安徽 合肥 230031)

摘要:目的 比较注射用头孢呋辛钠的仿制药与原研药治疗支气管肺炎患儿的疗效、安全性及经济性。方法 通过医院信息系统档案数据库提取合肥市第二人民医院2019年1月至2022年12月收治的使用注射用头孢呋辛钠的支气管肺炎患儿的基本信息及临床资料,按用药的不同分为仿制组和原研组,以临床有效率和细菌清除情况评估疗效,以不良反应发生率评估安全性,将头孢呋辛钠费用视为药物治疗费以计算成本,并计算成本-效果比。结果 采用倾向性评分匹配法按1:2匹配后仿制组和原研组分别纳入104例和208例,两组的临床有效率、细菌清除情况及不良反应发生率均无显著差异($P > 0.05$);仿制组成本-效果比为2.26,远低于原研组的11.41。结论 注射用头孢呋辛钠仿制药和原研药的疗效与安全性具有临床一致性,仿制药经济性更具优势。

关键词:真实世界研究;注射用头孢呋辛钠;仿制药;原研药;有效性;安全性;经济性

Comparison of Efficacy, Safety and Economy Between Generic and Original - Patented Cefuroxime Sodium for Injection in the Treatment of Pediatric Bronchopneumonia

LI Mingfang¹, LI Chengcheng², ZHAO Yingli¹, SHAN Liang¹, ZUO Dongze¹, LIU Jianjun¹

(1. The Second People's Hospital of Hefei · Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230011; 2. Shushan District Center for Disease Control and Prevention, Hefei, Anhui, China 230031)

Abstract: Objective To compare the efficacy, safety and economy of generic and original - patented Cefuroxime Sodium for Injection in the treatment of pediatric bronchopneumonia. **Methods** Basic information and clinical data of children with bronchopneumonia treated with Cefuroxime Sodium for Injection at the Second People's Hospital of Hefei from January 2019 to December 2022 were extracted from the hospital information system archive database. The above children were divided into the generic group and the original - patented group according to different drugs. The efficacy was evaluated based on clinical effective rate and cases of bacterial clearance. The safety was evaluated based on the incidence of adverse reactions. The cefuroxime sodium fees was taken as the drug costs to calculate the costs and cost - effectiveness ratio. **Results** After matching at a ratio of 1:2 by the propensity score matching, 104 cases and 208 cases were included in the generic group and the original - patented group respectively. There was no significant difference in the clinical effective rate, cases of bacterial clearance and incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The cost - effectiveness ratio in the generic group was 2.26, which was significantly lower than 11.41 in the original - patented group. **Conclusion** The efficacy and safety of generic and original - patented Cefuroxime Sodium for Injection is consistent in clinical practice, while generic drugs are more economical.

Key words: real world study; Cefuroxime Sodium for Injection; generic drug; original - patented drug; clinical efficacy; safety; economy

支气管肺炎是常见儿童呼吸道感染性疾病,头孢呋辛为指南推荐的初始经验性抗菌治疗药物之一^[1]。头孢呋辛属第2代头孢菌素类,对革兰阳性菌、革兰阴性菌均有效,且对儿童的肾毒性比第1代头孢菌素类低,为儿科常用药物。近年来,我国实行的药品集中带量采购(简称药品集采)等政策促进了仿制药的应用^[2]。目前,合肥市第二人民医院(下文以“我院”代称)同时使用注射用头孢呋辛的原研药与仿制药,但缺乏二者用于儿童患者有效性、安全性、经济性比较的资料。为此,

本研究中比较了其原研药与仿制药治疗支气管肺炎患儿的疗效、安全性及经济性,以进一步促进该药在临床的合理使用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料选取与分组

纳入标准:确诊支气管肺炎;年龄(具体不详,因信息采集科室为儿科,故均小于15岁)、性别不限;使用仿制或原研注射用头孢呋辛钠治疗。

排除标准:同时使用原研药与仿制药;临时医嘱;

*基金项目:安徽省卫生健康委员会项目[AHWJ2023BAc20099];蚌埠医学院自然科学类项目[BYKY2019304ZD]。

第一作者:李明芳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)hfsey_lm@163.com。

△通信作者:刘建军,男,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)Jianjun_liu2020@163.com。

合并使用其他抗菌药物;有基础疾病或免疫缺陷;相关信息不完整。

资料来源与分组:调取2019年1月至2022年12月我院医院信息系统电子档案数据库中的支气管肺炎患儿资料,按用药的不同分为仿制组与原研组。因本研究不干涉医师临床决策,不涉及患儿信息和隐私,故免于医学伦理审批。

1.2 治疗方法

仿制组患儿予(仿制)注射用头孢呋辛钠(商品名新福欣,广州白云山天心制药股份有限公司,国药准字H10940187,规格为每瓶0.75 g,单价为8.5元),原研组患儿予(原研)注射用头孢呋辛钠(商品名明可欣,Esseti Farmaceutici S. r. l.,国药准字HJ20160013,规格为每瓶1.5 g,单价为40.23元),给药剂量均为60 mg/(kg·d),每8 h 1次,静脉滴注,最高日剂量不超过3 g。

1.3 观察指标

基本信息及临床资料:分别采集患儿的住院号、性别、年龄、感染相关用药、使用注射用头孢呋辛钠起止时间、用法用量,用药前及停药前的感染相关指标(体温、影像学状况及血常规、C反应蛋白、降钙素原),肝功能相关指标(转氨酶、胆红素),肾功能相关指标(肌酐、尿素氮),感染菌种及细菌清除情况。

疗效评估^[3]:1)临床疗效。痊愈,症状、体征、实验室检查和细菌学检查指标均恢复正常;显效,病情明显好转,4项指标中有1项未完全恢复正常;进步,用药后病情有所好转,但不明显;无效,用药72 h后病情无明显好转,或加重。有效=痊愈+显效。2)细菌学疗效。分为细菌清除、持续存在、细菌交替、无法评估^[4]。

安全性评估:统计两组患儿用药发生的不良反应,并进行比较。

经济性评估:患儿的住院成本主要包括床位费、化验检查费、药物治疗费、护理费,进行药物经济学评价时不同患儿仅药物治疗费变动较大,且除抗菌药物外,其他辅助用药费用无显著差异,因此主要按注射用头孢呋辛钠统计药物治疗费并进行评估。

1.4 统计学处理

计量资料符合正态分布且方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行秩和检验。计数资料以频数和百分率表示,行 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

应用R语言和Graphpad Prism 8.0软件进行统计分析和作图^[5-6]。首先比较分析两组患儿的基本信息,若差异无统计学意义($P > 0.05$),则可直接分析疗效和安全性;反之,则需先利用MatchIt工具包采用倾向评分匹配法(PSM),设置卡钳值为0.05,按1:2作最邻近匹配

平衡两组患儿资料,匹配后再分析。

2 结果

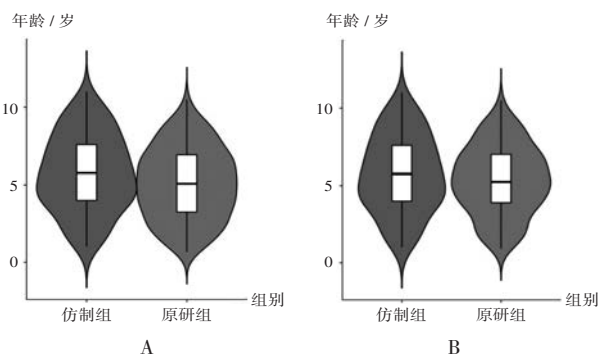
2.1 患儿纳入与匹配

初步纳入患儿492例,筛选后共纳入347例,其中仿制组104例,原研组243例。匹配前两组患儿基本信息见表1,可见,两组患儿性别、病原菌均衡性较好。年龄均衡性较差,故进一步对年龄分布绘制小提琴图,见图1 A。匹配后(原研组为208例)两组患儿一般资料见表2,年龄分布小提琴图见图1 B。两组患儿用药时间均为7 d,单次用药均不超过1支。

表1 匹配前两组患儿基本信息比较

Tab. 1 Comparison of basic information between the two groups before matching

项目	仿制组(n=104)	原研组(n=243)	χ^2/t 值	P值	
性别[例(%)]	男	44(42.31)	115(47.33)	0.739	0.390
	女	60(57.69)	128(52.67)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	5.7307 ± 2.4865	5.0630 ± 2.2750	2.435	0.029	
病原菌 [例(%)]	未培养出	82(78.85)	184(75.72)	1.651	0.800
	大肠埃希菌	5(4.81)	16(6.58)		
	流感嗜血杆菌	5(4.81)	15(6.17)		
	链球菌	8(7.69)	14(5.76)		
	其他菌	4(3.85)	14(5.76)		



A. 匹配前 B. 匹配后

图1 两组患儿年龄分布小提琴图

A. Before matching B. After matching

Fig. 1 Violin plot of age distribution in the two groups

表2 匹配后两组患儿基本信息比较

Tab. 2 Comparison of basic information between the two groups after matching

项目	仿制组(n=104)	原研组(n=208)	χ^2/t 值	P值	
性别[例(%)]	男	44(42.31)	96(46.15)	0.415	0.520
	女	60(57.69)	112(53.85)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	5.7307 ± 2.4865	5.3397 ± 2.2269	1.446	0.149	
病原菌 [例(%)]	未培养出	82(78.85)	168(80.77)	0.499	0.974
	大肠埃希菌	5(4.81)	11(5.29)		
	流感嗜血杆菌	5(4.81)	9(4.33)		
	链球菌	8(7.69)	12(5.77)		
	其他菌	4(3.85)	8(3.85)		

2.2 疗效评估

两组的疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。即仿制药与原研药的疗效具有临床一致性。

表3 匹配后两组患儿疗效比较

Tab. 3 Comparison of efficacy between the two groups after matching

组别	临床疗效[例(%)]			细菌学疗效(例)			
	有效	进步	无效	清除	持续	交替	无法评估
仿制组($n=104$)	82(78.85)	18(17.31)	4(3.85)	14	2	2	86
原研组($n=208$)	154(74.04)	42(20.19)	12(5.77)	33	4	4	167
χ^2 值	1.012			0.315			
P 值	0.603			0.957			

2.3 安全性评估

两组各不良反应发生率及总发生率均相当($P > 0.05$),详见表4。且患儿治疗期间均未发生严重不良反应。

表4 匹配后两组安全性比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of safety between the two groups after matching [case (%)]

组别	肝功能异常	肾功能异常	皮疹	舌炎	胃肠道反应	合计
仿制组($n=104$)	7(6.73)	2(1.92)	6(5.77)	1(0.96)	7(6.73)	23(22.12)
原研组($n=208$)	16(7.69)	4(1.92)	4(1.92)	0(0)	19(9.13)	43(20.67)
χ^2 值(Fisher)	0.094	0.000	3.306		0.524	0.707
P 值	0.759	1.000	0.069	0.333	0.469	0.921

2.4 成本-效果分析

由匹配后两组患儿用药情况(按每次用药1瓶计)及药品信息计算可知,仿制组与原研组用药7 d的成本(C)分别为178.50元和844.83元,结合表3中两组有效率(E)再次计算,得仿制组 C/E 为2.26,大幅低于原研组的11.41。考虑到原研药单支剂量为仿制药的2倍,且实际上按仿制药单支药量已足够,现对原研组按单支0.75 g剂量进行校正,校正后成本为422.42元, C/E 为5.71,均仍大幅高于仿制组。

3 讨论

对于仿制和原研注射用头孢呋辛钠用于患儿的安全性和有效性是否一致,目前仍缺乏循证医学证据。儿童处于生长发育期的特殊性决定了将其纳入药品上市前临床试验的难度^[7]。我国2020年发布的《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》^[8]指出,从我国儿科临床实际出发,利用真实世界证据评价儿童药物的有效性和安全性为可行策略。在两组患者基线特征不平衡时,还可使用PSM法进行匹配,以减少偏差和混杂变量的干扰^[9-10],从而使结果更合理。

目前对仿制与原研注射用头孢呋辛钠的比较研究,纳入的多为成年患者。何芳玲等^[11]的研究显示,两药治疗妊娠合并细菌感染的疗效与安全性无显著差异。姜春梅等^[12]的研究中,两药治疗成人下呼吸道感染

的临床疗效及细菌学疗效均无显著差异,与本研究结果基本一致;但仿制药在药物经济学方面更具优势。本研究中患儿临床有效率、细菌清除率(按可评估病例数计算得到)均高于国外文献报道^[13],这可能与本研究中纳入患儿均为轻症有关,轻症较多的原因则包括患儿生活环境较好,家长就医意识较强,以及我院交通便利,就诊方便,患儿一旦出现呼吸道症状可早期得到及时治疗,避免进一步发展为重症。

两组不良反应发生率无显著差异。肝功能异常发生率与药品说明书标示一致,而肾功能异常及皮肤、胃肠道反应的发生率均高于药品说明书标示,可能与患者群体不同有关(药品说明书多仅针对成年患者)。

本院同时在使用注射用头孢呋辛钠的原研药与仿制药,且仿制组的成本-效果比大幅低于原研药,对于低体重患儿,每次药物使用量也低,使用每瓶0.75 g规格药品已足够,使用每瓶1.5 g的药品可能会造成不必要的浪费,同时用药成本也相应增加。此外,我院抗菌药物使用强度是按领药量计算(单次剂量不足最小规格时也需按最小规格计算),故优选低规格的药品还有利于降低科室抗菌药物使用强度。

但本研究也存在一定局限性,如患儿样本量有限,且均为单中心。后续将与其他大型三级甲等医院的临床药师合作,纳入多中心大样本量研究,以获得更有说服力的一致性评价结果。

参考文献

- [1] 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修订)(上)[J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):745-752.
- [2] 国家卫生健康委,国家发展改革委,教育部,等. 关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报,2018(12):19-21.
- [3] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2014,17(9):844-856.
- [4] 黄莹,岳家奎,黎联,等. 呋拉西林钠舒巴坦钠治疗小儿肺炎的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(4):47-49.
- [5] 曹慧芬. 大数据背景下R语言在医学统计学教学实验中的应用[J]. 科教导刊,2021(25):149-151.
- [6] 关珠珠,李雅楠,郭锦秋. GraphPad Prism软件在医学论文数据审核中的应用[J]. 科技传播,2021(5):118-120.
- [7] 王晓玲. 儿童药物临床试验的国内外现状研究[J]. 中国药物评价,2013,30(3):167-170.
- [8] 张豪,耿莹,孙艳喆,等.《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》起草背景及要点内容[J]. 中国临床药理学杂志,2021,30(2):197-200.
- [9] 黄卓山,罗艳婷,刘金来. 真实世界研究的方法与实践[J]. 循证医学,2014,14(6):364-368.