

## · 药物利用与药物经济学 ·

# 左奥硝唑与奥硝唑治疗急性盆腔炎疗效和经济学评价的回顾性研究

陈莹<sup>1</sup> 唐涛<sup>2</sup> 郭咸希<sup>1</sup>

(1. 武汉大学人民医院药学部 武汉 430060; 2. 南漳县人民医院药剂科)

**摘要 目的:**对比分析左奥硝唑和奥硝唑治疗急性盆腔炎的临床有效性、安全性及经济性。**方法:**收集 2018 年 1 月~2019 年 6 月武汉大学人民医院妇产科诊断为急性盆腔炎的住院患者资料进行回顾性研究,根据治疗方案分为左奥硝唑联合头孢替安组(左奥硝唑组)和奥硝唑联合头孢替安组(奥硝唑组)采用 1:1 病例对照方法对两组进行匹配。比较两组患者用药后的临床有效率、细菌清除率、不良反应发生率,并结合住院时间和住院费用进行药物经济学分析。**结果:**共成功匹配左奥硝唑组和奥硝唑组病例各 50 例。左奥硝唑组和奥硝唑组的临床有效率、厌氧菌清除率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的白细胞恢复情况、腹痛和发热改善情况等比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );不良反应发生率差异也无统计学意义( $P>0.05$ ),不良反应类型为胃肠道反应和肝功能异常,未见其他不良反应。左奥硝唑组和奥硝唑组患者平均住院时间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),奥硝唑组治疗方案的成本-效果比明显低于左奥硝唑组,左奥硝唑组的增量成本-效果比为 316.50。**结论:**左奥硝唑和奥硝唑治疗急性盆腔炎均有效、安全,但奥硝唑更具有经济性,这一结论仍需进一步临床研究证实。

**关键词** 盆腔炎;左奥硝唑;奥硝唑;临床疗效;成本-效果

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)02-0124-05

## Retrospective Analysis on Clinical Efficacy and Pharmacoeconomics of Levornidazole and Ornidazole in the Treatment of Acute Pelvic Inflammation

Chen Ying<sup>1</sup>, Tang Tao<sup>2</sup>, Guo Xianxi<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2. Department of Pharmacy, Nanzhang People's Hospital

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the clinical efficacy, safety and economy of levornidazole and ornidazole in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. **Methods:** The data of patients diagnosed as acute pelvic inflammation in department of gynecology of Renmin Hospital of Wuhan University from January 2018 to June 2019 were collected. These patients were divided into levornidazole combined with ceftiam group (levornidazole group) and ornidazole combined with ceftiam group (ornidazole group). Empower stats software and 1:1 matched case-control method was used to balance the baseline of the two groups. The clinical efficacy, bacterial clearance rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups, and the economic analysis was made based on hospitalization time and hospitalization expenses. **Results:** Totally 50 cases with well-matched baseline characteristics were included in levornidazole group and ornidazole group, respectively. The clinical success rates of levornidazole group and ornidazole group were 96.0% (48/50) and 92.0% (46/50), respectively ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the improvement of leukocyte level and clinical symptoms, such as abdominal pain and fever between the two groups ( $P>0.05$ ). The rates of bacteria clearance were 71.4% (5/7) in levornidazole group and 75.0% (6/8) in ornidazole group, which did not reach significant difference ( $P>0.05$ ). The rates of adverse reaction were 10.0% in levornidazole group and 8.0% in ornidazole group, which also did not reach significant difference ( $P>0.05$ ). The types of adverse drug reactions were gastrointestinal reactions and liver dysfunction, and no other adverse reactions were found. The average hospitalization time of patients in levornidazole group and ornidazole group was (8.18±2.01)d and (7.50±1.92)d ( $P>0.05$ ). The cost-effectiveness ratio of ornidazole group was significantly lower than that of levornidazole group, and the incremental cost-effectiveness ratio of levornidazole group was 316.50, and this result need to be verified in further clinical research. **Conclusion:** Both levornidazole and ornidazole are effective and safe in the treatment of acute pelvic inflammatory disease, but ornidazole is more economical.

**KEY WORDS** Pelvic inflammation; Levoornidazole; Ornidazole; Clinical efficacy; Cost-effectiveness

盆腔炎是女性上生殖道的一组感染性疾病,为危害女性健康的常见疾病。通常炎症多在一处出现,主要包括输卵管卵巢脓肿、盆腔腹膜炎、子宫内膜炎和输卵管炎,分为急性盆腔炎和慢性盆腔炎<sup>[1]</sup>。急性盆腔炎如果不能彻底治愈,则会转为慢性盆腔炎,因此对于急性盆腔炎应给予积极防治<sup>[2]</sup>。

由于急性盆腔炎患者多数为突然发病,患者须经急诊流程办理入院,短时间内无法完善细菌培养和取得药敏结果,因此常给予抗菌药物经验性治疗<sup>[3]</sup>。《2017版国家抗微生物治疗指南》在静脉药物治疗(或住院治疗)分类中,推荐二代或三代头孢菌素用于盆腔炎的经验治疗。盆腔炎感染中,厌氧菌感染较为常见。正常阴道内存在有大量的厌氧菌,当环境改变或产生相关有利条件,如局部供血不足、存在异物(宫内避孕器等)、损伤或坏死组织、外源性微生物生长繁殖造成组织破坏等等,阴道固有细菌会沿黏膜上行宫腔、输卵管等部位,导致盆腔内源性感染<sup>[4]</sup>。硝基咪唑是一类具有优异抗厌氧菌活性的抗菌药物,是治疗盆腔感染的首选药物,奥硝唑、左奥硝唑、替硝唑等使用最为广泛<sup>[5]</sup>。头孢菌素联合硝基咪唑类药物治疗方案,不仅可以明显改善患者临床症状和免疫功能,还能加快血流速度,减轻炎症反应,且不影响性激素水平,效果确切<sup>[6]</sup>。

目前国内关于奥硝唑和左奥硝唑治疗盆腔炎的方案选择上依然存在一定争议。周芳<sup>[7]</sup>和秦向斐<sup>[8]</sup>的研究表明左奥硝唑临床治愈率优于奥硝唑,而马玲等<sup>[9]</sup>的研究表明两者临床治愈率相当。安全性方面,文献报道左奥硝唑优于奥硝唑,差异有统计学意义。然而,这些研究都是基于硝基咪唑类药物单药治疗盆腔炎的结果。联合用药既能发挥药物间的协同作用而提高疗效,也能减少和延迟耐药性的发生,降低毒性反应。郝玉凤等<sup>[10]</sup>研究了三代头孢菌素联合硝基咪唑类的治疗方案,结果表明左奥硝唑和奥硝唑不同治疗方案的临床治愈率相当,而左奥硝唑在安全性方面优于奥硝唑。目前尚无二代头孢菌素联合硝基咪唑类治疗盆腔炎,尤其是急性盆腔炎的相关研究。本文回顾性研究武汉大学人民医院(以下简称“我院”)妇科采用左奥硝唑和奥硝唑联合二代头孢菌素治疗急性盆腔炎的临床疗效和安全性,并进行药物经济学评价,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2018年1月~2019年6月我院收治的确诊为急性盆腔炎的住院患者病例资料。诊断依据中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组诊断标准<sup>[11]</sup>:①最低诊断标准:子宫压痛或附件压痛或宫颈举痛;②附加标准:口表温度超过38.3℃,宫颈或阴道黏液脓性分泌物,红细胞沉降率升高,显微镜检查阴道分泌物白细胞增多,C反应蛋白水平升高,实验室证实感染宫颈淋病奈瑟菌或沙眼衣原体;③特异诊断标准:子宫内膜活检、阴道超声/MRI检查、腹腔镜检查相关结果判断。排除入院时处于月经期、有严重全身性疾病、入院前两周内服用抗厌氧菌药物、住院期间行手术治疗及数据资料不全的病例。

### 1.2 分组方法

从符合“1.1”项下标准的病例资料中选择50例治疗方案为左奥硝唑联合头孢替安给药的病例,设为左奥硝唑组。应用Empower stats软件,采用1:1病例对照的方法,平衡两组基线数据((匹配条件为年龄、文化程度、民族、婚姻状况、病程及基础疾病等),从病例资料中匹配得到50例治疗方案为奥硝唑联合头孢替安给药的病例,设为奥硝唑组。两组患者除抗菌药物治疗方案以外,其余治疗方案基本相同。

### 1.3 治疗方案

左奥硝唑组治疗方案:左奥硝唑氯化钠注射液(商品名:优诺安,南京圣和药业股份有限公司,规格:0.5g:100ml/瓶,批号:201710312,单价:105.16元/瓶)0.5g,联合头孢替安(商品名:锋替新,上海新先锋药业有限公司,规格:0.5g/支,批号:171122)2g,加入0.9%氯化钠注射液100ml,ivd,bid。奥硝唑组治疗方案:奥硝唑氯化钠注射液(商品名:奥立妥,西安万隆制药有限公司,规格:0.5g:100ml/瓶,批号:R170703,单价:30.15元/瓶)0.5g,联合头孢替安2g,加入0.9%氯化钠注射液100ml,ivd,bid。

### 1.4 入选病例收集指标

查阅患者住院病历,收集患者人口学资料(年龄、文化程度、民族、婚姻状况、病程、基础疾病等)、住院天数、实验室指标(血常规、生化指标等)、细菌培养及药敏、治疗方案、转归、临床表现、可能相关的不良反应以及采取的措施、住院总费用等。

## 1.5 疗效及安全性评价标准

1.5.1 两组疗效评价 治疗效果(E)评价<sup>[12]</sup>参照原国家卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》制定:治愈:临床症状、体征、实验室检查及细菌学检查均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;好转:用药后病情好转,但不够明显;无效:用药72 h后病情无明显进步或有加重者。痊愈和显效合计为有效(有效率=痊愈率+显效率),好转和无效合计为无效。

1.5.2 两组患者治疗前后临床症状比较 比较治疗前后盆腔炎常见临床症状(腹痛、发热)恢复情况及治疗前后白细胞计数(WBC)水平。

1.5.3 两组杀菌效果比较 细菌学疗效按厌氧菌清除、未清除来判定。比较治疗前后两组患者宫颈分泌物培养出厌氧菌的数量和清除效果,比较两组厌氧菌清除率。

1.5.4 安全性评价 从与药物相关的胃肠道反应(恶心、呕吐)、肝功能受损(AST、ALT指标异常)、肾功能受损(SCr、BUN)、神经系统症状(头晕、头痛)三个常见的硝咪唑类药物不良反应进行评价,统计两组药品不良反应发生率。

## 1.6 药物经济学分析

本研究采用成本-效果分析法(cost-effectiveness analysis, CEA)对两种治疗方案进行药物经济学分析(住院成本C,治疗效果E),通过住院成本C和成本效果比C/E的高低,判断两组的相对优选方案;以奥硝唑组作为对照进行增量分析,即 $\Delta C/\Delta E = (C_{\text{左奥硝唑组}} - C_{\text{奥硝唑组}})/(E_{\text{左奥硝唑组}} - E_{\text{奥硝唑组}})$ ,得出每增加1个单位治疗效果,左奥硝唑组所需要的额外成本。

成本指关注某一特定方案或药物治疗所消耗的价值,是所有与药物有关的成本<sup>[13]</sup>,包括直接成本、间接成本、隐性成本和(或)模糊成本,由于后两者存在诸多不确定因素,本研究仅计算治疗过程中的费用总额,包括西药费、床位费、诊疗费、检查费、治疗费、护理费、化验费、医用材费用,费用标准均严格参考湖北省三甲医院规定标准收取。考虑两组患者住院期间费用均为统一标准收取,在院护理费用和治疗费用基本一致,所做检查和其余治疗方案基本相同,所以通过住院总费用金额,进行两组患者的成本-效果方案比较是可行的。

## 1.7 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件数据分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$

检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

左奥硝唑组患者年龄20~59岁,病程1d~3个月不等,WBC偏高者8例,有基础疾病者8例(高血压5例,糖尿病2例,甲状腺功能亢进1例);奥硝唑组患者年龄19~62岁,病程1d~1年余,WBC偏高者10例,有基础疾病者8例(高血压6例,糖尿病1例,甲状腺功能减退1例)。两组患者年龄、病程、基础疾病、一般情况、WBC、腹痛和发热比例、厌氧菌检出例数、平均住院天数等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者的一般临床资料 $[\bar{x} \pm s, n(\%), n]$

基线指标	左奥硝唑组( $n=50$ )	奥硝唑组( $n=50$ )
年龄(岁)	38.50±10.76	34.53±10.60
病程(月)	0.76±1.81	1.26±3.00
基础疾病比例	8(16.0)	8(16.0)
高血压	5	6
糖尿病	2	1
其他	1	1
WBC异常比例	9(18.0)	10(20.0)
WBC平均值( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	7.38±2.74	7.71±3.67
腹痛比例	46(92.0)	48(96.0)
发热比例	6(12.0)	4(8.0)
厌氧菌检出比例	7(14.0)	8(16.0)
脆弱拟杆菌	2	1
产气真杆菌	2	1
乳酸杆菌	3	6
平均住院时间(d)	8.18±2.01	7.50±1.92

### 2.2 临床疗效及细菌清除率

左奥硝唑组有效率为96.0%,奥硝唑组有效率为92.0%,两组有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者均无白细胞异常者;两组治疗后腹痛治愈率、发热治愈率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。左奥硝唑组厌氧菌清除率为71.4%,奥硝唑组为75.0%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 治疗后两组患者的疗效相关指标 $[n(\%), \bar{x} \pm s]$

项目	左奥硝唑组( $n=50$ )	奥硝唑组( $n=50$ )
治愈	37(74.0)	34(68.0)
显效	11(22.0)	12(24.0)
好转	2(4.0)	4(8.0)
无效	0(0)	0(0)
临床有效率(%)	96.0	92.0
WBC异常比例	0(0)	0(0)
WBC平均值( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	5.80±1.62	6.62±1.28
腹痛治愈率(%)	93.5(43/46)	91.7(44/48)
发热治愈率(%)	100.0(6/6)	100.0(4/4)
厌氧菌清除率(%)	71.4(5/7)	75.0(6/8)

### 2.3 安全性评价

治疗过程中,左奥硝唑组出现胃肠道不良反应(恶心、呕吐)2例,肝功能受损(转氨酶异常)3例;奥硝唑组出现胃肠道不良反应(恶心、呕吐)1例,肝功能受损(转氨酶异常)3例;两组均未出现神经系统相关不良反应。两组药品不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。两组患者发生的药品不良反应均为轻中度,未采取特定的针对措施,且停药后很快自行缓解或消失。

表3 两组患者不良反应发生情况  
[n(%), n=50]

组别	胃肠道反应	肝功能异常	神经系统不良反应	总不良反应发生率(%)
左奥硝唑组	2 (4.0)	3 (6.0)	0 (0)	10.0
奥硝唑组	1 (2.0)	3 (6.0)	0 (0)	8.0

### 2.4 药物经济学分析

奥硝唑组的住院成本及成本-效果比(C/E)为93.20元,低于左奥硝唑组的C/E 102.50元,说明奥硝唑组的药物治疗方案为相对优选方案。以奥硝唑组作为对照进行增量分析,即每增加1个单位治疗效果,左奥硝唑组所需增加的额外成本 $\Delta C/\Delta E$ 为316.50元,表明奥硝唑组治疗成本相对左奥硝唑组更低,具有一定的药物经济学优势,见表4。

表4 两组患者成本-效果比较

组别	平均成本C(元)	临床效果E(%)	C/E(元)	$\Delta C/\Delta E$ (元)
左奥硝唑组 (n=50)	9840.05	96	102.50	316.50
奥硝唑组 (n=50)	8574.05	92	93.20	/

## 3 讨论

奥硝唑是第三代硝基咪唑类药物,临床广泛用于厌氧菌、革兰阴性杆菌、阿米巴原虫、毛滴虫等感染引起的各种疾病,耐受性好,无致畸致癌作用。通过其分子中硝基在无氧环境中还原成氨基或通过自由基的形成,与细胞成分相互作用,从而导致微生物死亡<sup>[14]</sup>,左奥硝唑属于奥硝唑的左旋单一对应体,通过定向技术合成,同样对厌氧菌有很强的抑菌和杀灭作用<sup>[15]</sup>,临床广泛用于由厌氧菌、阿米巴原虫、贾第滴虫等感染引起的各种疾病。

本研究结果显示,左奥硝唑组与奥硝唑组的临床有效率、腹痛治愈率、白细胞异常患者恢复情况和发热治愈率、厌氧菌清除率,以及平均住院天数比较,差异均无统计学意义。表明左奥硝唑与奥硝唑用于急性盆腔炎的临床疗效相似,均为治疗急性盆腔炎的有效药物。

安全性方面,两组胃肠道反应和肝功能异常发生率差异也无统计学意义,与文献<sup>[16,17]</sup>结果一致。两组不良反应均为轻中度,不需要采取干预措施可自行缓解,治疗中未出现严重不良反应。硝基咪唑类药物具有神经毒性作用,能够通过血脑屏障,用药时可能出现头痛、头晕等<sup>[18]</sup>。有文献报道,奥硝唑神经系统不良反应率显著高于左奥硝唑<sup>[17,19]</sup>,但也有文献称,奥硝唑神经系统不良反应发生率较低<sup>[7,18]</sup>,且症状轻微,对于患者临床治疗影响不明显。本研究中,左奥硝唑组和奥硝唑组均未出现神经系统相关不良反应。

与奥硝唑组比较,左奥硝唑组的住院成本及成本-效果比更高,以左奥硝唑组为对照进行增量分析,每增加1个单位治疗效果,左奥硝唑组所需增加的额外成本为316.50元,明显高于左奥硝唑组本身的成本-效果比102.50元。根据《湖北医保目录2017版》,左奥硝唑和奥硝唑均属于乙类药品,即在医保报销时,个人负担一定比例后,再纳入统筹支付。从抗菌药物单个药物来讲,左奥硝唑的日平均费用为奥硝唑的3倍。左奥硝唑明确备注“限二线用药”,即支付时应有目录内一线用药无效或不能耐受的证据,方可更换为二线用药,所以左奥硝唑相比奥硝唑,医疗成本更高,即患者的经济负担更大。因而从药物经济学角度分析,奥硝唑组治疗方案较左奥硝唑组为佳,这一结论仍需更多临床研究证实。

综上所述,本研究结果表明在治疗急性盆腔炎的疗效及安全性方面,左奥硝唑和奥硝唑无明显差异,而在治疗成本上,奥硝唑较左奥硝唑有明显优势。临床在选择治疗方案时应结合患者基础情况及经济状况决策。本研究为临床急性盆腔炎的治疗提供了一定的参考价值。作为回顾性研究,本研究也具有其局限性,如因信息缺失、混杂因素较多,导致纳入的样本量有限。此外,虽然本研究已严格排除标准控制混杂因素,但所纳入的观察指标并不能覆盖所有影响因素,有待进一步扩大样本量和开展临床对照。

### 参 考 文 献

- 1 Robert CB, Sami LG. Pelvic Inflammatory Disease [J]. New Engl J Med, 2015, 372(5): 2037-2048
- 2 田永杰, 汤春生. 慢性盆腔炎的药物治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(9): 524-525
- 3 张进. 急性盆腔炎的致病菌谱分析及抗菌药治疗选择[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(6): 748-750
- 4 罗琼, 顾丽芝. 厌氧菌与盆腔炎的关系及盆腔炎感染的厌氧菌群的分布[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(3): 267

- 5 陈迁. 硝基咪唑类药物在人体内代谢的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(7): 1169-1173
- 6 杨誉佳, 王园园. 头孢菌素联合硝基咪唑类药物治疗盆腔感染的临床效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 4: 602-605
- 7 周芳. 左奥硝唑氯化钠注射液治疗厌氧菌性盆腔感染的临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(20): 2422-2424
- 8 秦向斐. 左奥硝唑氯化钠溶液治疗厌氧菌性盆腔感染的临床效果分析[J]. 北方药学, 2018, 15(7): 69
- 9 马玲, 张元珍. 左奥硝唑氯化钠注射液治疗厌氧菌性盆腔感染的多中心临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(10): 754-756
- 10 郝玉凤, 王茜. 左奥硝唑、奥硝唑、替硝唑治疗盆腔炎临床对比研究[J]. 中国性科学, 2012, 21(8): 38-39
- 11 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 盆腔炎性疾病诊治规范(2014 修订版)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(6): 401-403
- 12 赵德恒, 李娅杰. 对抗菌药物临床试验指导原则中疗效评价标准的考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 6(11): 564-565
- 13 顾海, 李洪超. 药物经济学成本-效果分析应用的相关问题探讨[J]. 中国药房, 2004, 15(11): 674-675
- 14 王军, 王增寿. 奥硝唑的临床应用及不良反应[J]. 医学导报, 2006, 25(7): 711-712
- 15 胡佳丽, 吴滢, 朱德妹, 等. 抗菌新药左奥硝唑体外抗厌氧菌活性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(2): 100-103
- 16 Miyamoto Y, Kalisiak J, Korthals K, et al. Expanded therapeutic potential in activity space of next-generation 5-nitroimidazole antimicrobials with broad structural diversity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(43): 17564-17569
- 17 Lofmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infection [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50 (Suppl 1): 16-23
- 18 邹东娜, 许珂. 左奥硝唑治疗腹部厌氧菌感染临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(4): 460-463
- 19 马传学, 孙伟. 硝基咪唑类的不良反应[J]. 江苏药学与临床研究, 2005, 13(1): 41-43

(2019-08-29 收稿 2019-11-20 修回)

