

大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部铜绿假单胞菌感染疗效和安全性的系统评价

何芳^{1*},何世学¹,陈赫军¹,脱鸣富²(1.哈励逊国际和平医院,河北衡水 053000;2.平凉市人民医院,甘肃平凉 744000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2956-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.28

摘要 目的:系统评价大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部铜绿假单胞菌(PA)感染的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Ovid、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库,收集PA敏感药物联用大环内酯类抗菌药物(试验组)对比PA敏感药物单用(对照组)治疗肺部感染PA的随机对照试验(RCT),提取资料并对纳入研究进行Jadad质量评分后,采用Rev Man 5.2统计软件对同质性结果进行合并分析。结果:共纳入13项RCT,合计872例患者。Meta分析结果显示,试验组患者临床有效率[OR=6.42,95%CI(4.23,9.74), $P<0.001$]和PA清除率[OR=6.10,95%CI(4.10,9.09), $P<0.001$]显著高于对照组,体温恢复至正常时间[MD=-1.14,95%CI(-1.35,-0.94), $P<0.001$]、咳嗽咳痰消失时间[MD=-1.70,95%CI(-1.97,-1.44), $P<0.001$]、血象恢复至正常时间[MD=-1.24,95%CI(-2.04,-0.43), $P<0.001$]显著短于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=1.30,95%CI(0.73,2.31), $P=0.37$]。结论:大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部PA感染的疗效与安全性较好。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 大环内酯类抗菌药物;铜绿假单胞菌;临床疗效;安全性;Meta分析

Systematic Review of Clinical Efficacy and Safety of Macrolide Antimicrobial Drugs in the Adjuvant Treatment of Lung Infection of *Pseudomonas aeruginosa*

HE Fang¹, HE Shi-xue¹, CHEN He-jun¹, TUO Ming-fu²(1.Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2.Pingliang City People's Hospital, Gansu Pingliang 744000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the clinical efficacy and safety of macrolide antimicrobial drugs in the adjuvant treatment of lung infection of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Ovid, CJFD, VIP, CBM and Wangfang database, randomized controlled trials (RCT) about sensitive antimicrobial drugs of PA combined with macrolide antimicrobial drugs (test group) vs. sensitive antimicrobial drugs of PA alone (control group) in the treatment of lung infection of PA were included and comprehensively evaluated using Jadad scale. The homogeneity results were analyzed by Rev Man 5.2 software. RESULTS: 13 RCTs were included, involving 872 patients. Meta-analysis showed that the effective rate [OR=6.42, 95%CI(4.23, 9.74), $P<0.001$] and PA clearance rate [OR=6.10, 95%CI(4.10, 9.09), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group; the time of body temperature returned to normal [MD=-1.14, 95%CI(-1.35, -0.94), $P<0.001$], time of cough sputum disappearance [MD=-1.70, 95%CI(-1.97, -1.44), $P<0.001$] and time of the blood returned to normal [MD=-1.24, 95%CI(-2.04, -0.43), $P<0.001$] were significantly shorter than control group, there were significant difference between 2 groups. There was no significant difference in the incidence of adverse reaction [OR=1.30, 95%CI(0.73, 2.31), $P=0.37$]. CONCLUSIONS: Macrolide antimicrobial drugs have good efficacy and safety in the adjuvant treatment of PA infection. Duo to the limit of research methodology quality, it remains to be further verified by large-sample and high-quality RCT.

KEYWORDS Macrolide antimicrobial drugs; *Pseudomonas aeruginosa*; Clinical efficacy; Safety; Meta-analysis

铜绿假单胞菌(PA)是一种革兰阴性杆菌,也是临床最常见的非发酵菌,是支气管扩张合并感染、慢性阻塞性肺疾病合并感染和肺炎等下呼吸道感染的主要致病菌^[1]。PA是临床最常见的多重耐药和泛耐药的致病菌之一,2012年中国细菌耐药性检测(CHINET)结果显示,PA对碳青霉烯类的耐药率已经高于青霉素类和头孢菌素类抗菌药物^[1-2],由多重耐药PA引起的下呼吸道感染病死率高、治疗困难。对于多重耐药PA和

非多重耐药PA但病情严重的下呼吸道感染患者,采用联合治疗较单药治疗可明显降低患者的病死率^[1,3]。大环内酯类抗菌药物单用对PA无抗菌活性,但大量的体外研究证明,大环内酯类药物能显著提高PA对抗菌药物的敏感性^[4-5]。近年来,在国内外期刊上发表了相当数量的有关大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部PA感染临床疗效的随机对照试验(RCT),但大部分研究为小规模临床试验,数据零散、入选病例少,说服力不足。因此,本文采用Meta分析的方法系统评价大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部PA感染的疗效和安全性,以为临床治疗

*主管药师。研究方向:临床药学、中药制剂、药物临床试验。电话:0318-2158283。E-mail: hefang122629@163.com

提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外已公开发表的RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有患者用药前经病原学检查均证实PA感染,性别与年龄不限,疗效评判标准合理准确。治疗前两组患者年龄、性别、部分症状和体征、实验室检查、并发症及合并基础疾病情况比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规治疗,即根据药敏结果,选用对PA敏感的抗菌药物单用或联用,如环丙沙星、左氧氟沙星、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦钠等,用法用量均为符合说明书规定的正常用量;试验组患者在对照组治疗的基础上加用大环内酯类抗菌药物。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括①临床有效率、②PA清除率、③临床体征改善情况;安全性指标为④药物不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 原始资料为非公开发表的文献、非RCT研究、动物试验、综述、重复报道的研究等。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed、Ovid、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库;手工使用百度、谷歌等检索工具检索相关资料及各论文参考文献目录,检索年限为2000年1月—2014年7月,检索语种为中文或英文。中文检索词为:“铜绿假单胞菌”“阿奇霉素”“克拉霉素”“罗红霉素”“红霉素”“琥乙红霉素”;英文检索词为:“Pseudomonas aeruginosa”“Azithromycin”“Roxithromycin”“Clarithromycin”“Erythromycin”“Erythromycin ethylsuccinate”。

1.3 文献资料提取和质量评价

由两位研究者独立依据预先制定的文献纳入标准对检索

出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格的文献,对肯定和不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面,或者有疑问,通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧,讨论解决,必要时由第三位研究人员协助解决。由两位研究者根据Cochrane 5.1系统评价员手册和Jadad修订后的评分量表制定方法学质量评价表,对所有纳入研究进行评分,具体包括以下4项内容:1)随机序列的产生;2)随机化隐藏;3)盲法;4)撤出与退出。总分为7分,其中0分为非RCT,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行统计学分析处理。计数资料采用比值比(OR)为分析指标,计量资料采用均数差(MD)统计,两者均以95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,显著水平为 $\alpha=0.1$ 。如果各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,采用随机效应模型分析。必要时,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

共检索到相关文献33篇,阅读文题及摘要后剔除重复和不合格文献16篇,进一步阅读全文后排除不符合纳入标准的4篇,最后纳入13篇(项)研究,合计872例患者,其中试验组455例,对照组417例^[6-18]。13篇文献均为RCT,4篇文献提到了随机分组方法^[7-9,17],其中2篇采用随机数字表法^[9,17],其余均未描述随机方法;2篇采用安慰剂对照研究^[9,17];2篇提到失访,失访比例均 $<10\%$ ^[7,15];1篇提到随访^[18];13篇文献间均衡性良好,5篇为高质量研究(2篇Jadad评分为5分,3篇为4分)^[7-9,17-18],其余为低质量研究,详见表1。

2.2 Meta分析结果

表1 纳入研究基本信息与质量评价结果

Tab 1 Results of general information and quality evaluation of included studies

第一作者	发表年份	样本量,例		干预措施		结局指标	Jadad评分
		试验组	对照组	对照组	试验组		
伏添 ^[6]	2011	24	24	常规治疗	常规治疗+罗红霉素150 mg,口服,qd	①②④	1
吴键 ^[7]	2005	14	14	常规治疗	常规治疗+阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd	①②	4
唐义平 ^[8]	2008	41	41	常规治疗	常规治疗+罗红霉素150 mg,口服,bid	①②③④	4
张晓春 ^[9]	2013	14	13	常规治疗	常规治疗+阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd	①②④	5
徐西林 ^[10]	2011	32	32	常规治疗	常规治疗+罗红霉素150 mg,口服,bid	①②③④	1
杨海霞 ^[11]	2014	42	42	常规治疗	常规治疗+罗红霉素150 mg,口服,bid	①②④	1
杨蓉美 ^[12]	2003	30	30	常规治疗	常规治疗+红霉素250 mg,口服,bid	①②	1
王雪梅 ^[13]	2008	30	30	常规治疗	常规治疗+红霉素250 mg,口服,bid	①②	1
罗勇 ^[14]	2013	35	35	常规治疗	常规治疗+阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd	①②④	1
魏广新 ^[15]	2005	30	24	常规治疗	常规治疗+克拉霉素250 mg,口服,bid	①②	3
赵清奇 ^[16]	2006	110	83	常规治疗	常规治疗+阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd	①②③	3
梁涛 ^[17]	2014	28	27	常规治疗	常规治疗+阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd	①②	5
唐邦清 ^[18]	2005	25	22	常规治疗	常规治疗+罗红霉素150 mg,口服,bid	①	4

2.2.1 临床有效率 13项研究报道了临床有效率^[6-18],各研究间无统计学异质性($P=0.91, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者临床有效率显著高于对照组[OR=6.42,95%CI(4.23,9.74), $P<0.001$]。

2.2.2 PA清除率 10项研究报道了PA清除率^[6-15],各研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者PA清除率显著高于对照组[OR=6.10,95%CI(4.10,9.09), $P<0.001$]。

2.2.3 临床体征 试验组患者临床体征改善时间显著短于对

照组($P<0.001$),Meta分析结果详见表2。

2.2.4 不良反应发生率 7项研究报道了不良反应发生率^[6,8-10,14,16-17],各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者ADR发生率比较差异无统计学意义[OR=1.30,95%CI(0.73,2.31), $P=0.37$]。

2.3 偏倚性分析

以临床有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图4。结果显示,图形呈现对称的倒漏斗状,上窄下宽,左右对称,数据点主

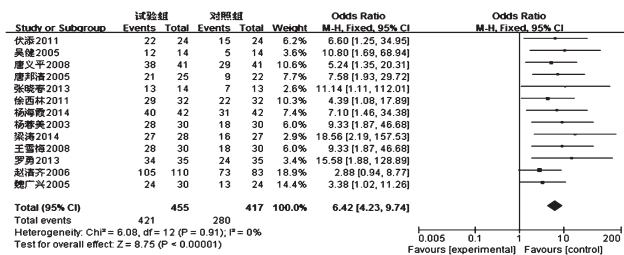


图1 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total clinical efficacy rate in 2 groups

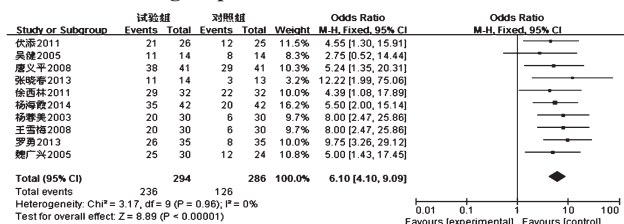


图2 两组患者PA清除率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the PA clearance rate in 2 groups

表2 两组患者临床体征的Meta分析结果

Tab 2 Result of Meta-analysis of clinical signs in 2 groups

临床体征	纳入研究个数	统计模型	MD(95%CI)	P
体温恢复时间	3 ^[8,10,16]	固定效应模型	-1.14(-1.35, -0.94)	<0.001
咳嗽、痰液消失时间	3 ^[8,10,16]	固定效应模型	-1.70(-1.97, -1.44)	<0.001
血象恢复正常时间	3 ^[8,10,16]	随机效应模型	-1.24(-2.04, -0.43)	<0.001

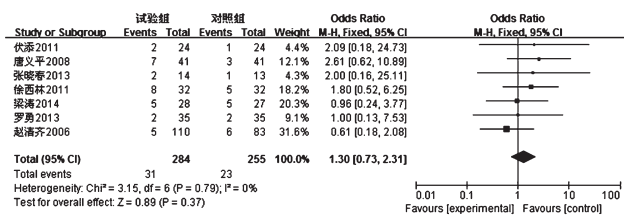


图3 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the ADR incidence in 2 groups

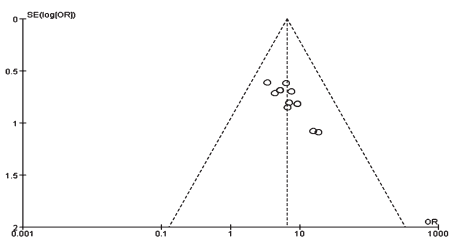


图4 临床有效率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of total clinical efficacy rate

要分布在中部,但比较分散,提示可能存在发表偏倚性。

3 讨论

研究显示,大环内酯类抗菌药物通过抑制PA藻酸盐和表多糖的产生,影响PAⅢ型分泌系统,减少毒力因子的产生;破坏PA的表面结构,抑制细菌对宿主的黏附;抑制细菌QS系统,减少自身信号诱导分子的产生;增加炎症细胞聚集,减少炎症细胞凋亡;增加呼吸道痰液的清除,降低痰液黏稠度;对PA具有暴露时间依赖性杀菌的功能等药理作用^[19]。临床常用

的为14、15环大环内酯类抗菌药物,如阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素、琥乙红霉素等,其中阿奇霉素的作用最强;而16环大环内酯类抗菌药物,如麦迪霉素、交沙霉素、乙酰螺旋霉素等无此作用^[1,19]。

张晓春等^[9]、梁涛等^[17]研究发现,阿奇霉素能显著降低PA对环丙沙星的最小抑菌浓度。本研究结果显示,在选用PA敏感抗菌药物的基础上联用大环内酯类抗菌药物较之单用PA敏感抗菌药物,能显著提高患者的临床有效率[OR=6.42, 95% CI (4.23, 9.74), P<0.001]和PA清除率[OR=6.10, 95% CI (4.10, 9.09), P<0.001],表明大环内酯类抗菌药物对于PA具有协同抗菌活性。两组患者治疗期间均无肝肾功能衰竭、过敏性休克等严重不良反应发生,无患者因不良反应不能耐受而中止治疗,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=1.30, 95% CI (0.73, 2.31), P=0.37],说明大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部感染PA的安全性较好。

本研究的局限性包括:(1)纳入的13篇文献均为中文,偏僻性研究提示可能存在一定的发表偏倚;(2)纳入研究的高质量文献较少,多数研究存在随机方法不明确、未采用双盲法、分配隐藏不准确、样本量小等问题;(3)不排除某些阴性研究结果未发表的问题存在,使结论的论证强度受到影响。

综上所述,大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部PA感染疗效与安全性较好。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(1):9.
- [2] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321.
- [3] Park SY, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic pseudomonas aeruginosa pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(4):308.
- [4] 夏超,谢旭华,王丽丽,等.阿奇霉素对铜绿假单胞菌MexAB-OprM外排泵及耐药性的影响[J].华中科技大学学报:医学版,2012,56(5):551.
- [5] 杨新云,黎毅敏,魏理,等.大环内酯联用喹诺酮类药抑制铜绿假单胞菌生物被膜Meta分析[J].药物流行病学杂志,2011,20(6):288.
- [6] 伏添.左氧氟沙星联合罗红霉素治疗呼吸道铜绿假单胞菌感染[J].航空航天医学杂志,2011,22(10):1248.
- [7] 吴健,陈竹君,高兴林.阿奇霉素对ICU老年下呼吸道多药耐药铜绿假单胞菌感染的前瞻研究[J].实用医学杂志,2005,21(21):2364.
- [8] 唐义平,陈平.罗红霉素联合敏感抗生素治疗铜绿假单胞菌生物被膜病的临床研究[J].华西医学,2008,23(4):801.
- [9] 张晓春,秦又发,鲍传明,等.阿奇霉素联合环丙沙星治疗碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染的临床疗效观察[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):1341.
- [10] 徐西林,毛梅,陈真真,等.罗红霉素干预治疗铜绿假单胞菌肺部感染的临床研究[J].中国药师,2011,14(2):239.

阿奇霉素对比阿莫西林/克拉维酸治疗下呼吸道感染的药物经济学评价

贾立华*, 牛文敬, 尹月, 马吉, 张婉璐, 任文静(解放军307医院药学部, 北京 100071)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2959-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.29

摘要 目的:评价阿奇霉素对比阿莫西林/克拉维酸治疗下呼吸道感染的经济性。方法:首先采用系统评价的方法,检索并筛选阿奇霉素(试验组)对比阿莫西林/克拉维酸(对照组)治疗下呼吸道感染的随机对照试验(RCT),提取资料并进行Meta分析。在此基础上,增加成本因素,再基于短期决策树模型,采用Treeage Pro 2011版软件,依据受试对象、干预措施、重要结局和设计方案(PICO原则)进行经济学评价。结果:共纳入18项RCT,合计3365例患者。两组患者治疗有效率[RR=0.93,95%CI(0.55,1.55), $P=0.77$]和不良反应发生率[RR=0.79,95%CI(0.62,1.0), $P=0.05$]比较差异均无统计学意义。成本方面,试验组的平均治疗费用为790.4元,成本-效果比为216.0;对照组的平均治疗费用为884.4元,成本-效果比为245.7;增量成本-效果比为-1392.59。结论:阿奇霉素治疗下呼吸道感染的疗效和安全性与阿莫西林/克拉维酸相当,但阿奇霉素具有较好的成本-效果比。

关键词 下呼吸道感染;阿奇霉素;阿莫西林/克拉维酸;经济学评价;成本-效果

Pharmacoeconomics Evaluation of Azithromycin vs. Amoxicillin Clavulanate in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infection

JIA Li-hua, NIU Wen-jing, YIN Yue, MA Ji, ZHANG Wan-lu, REN Wen-jing (Dept. of Pharmacy, the 307th Hospital of PLA, Beijing 100071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economics of azithromycin vs. amoxicillin clavulanate in the treatment of lower respiratory tract infections. METHODS: System evaluation was adopted to retrieve the randomized controlled trials (RCT) about azithromycin (test group) vs. amoxicillin clavulanate (control group) in the treatment of lower respiratory tract infections. Information was collected and Meta-analyses were performed. On this basis and short-term decision tree model, cost factors were added to conduct the pharmacoeconomics by the principle of PICO of Treeage Pro 2011 edition software. RESULTS: Totally 18 RCT were enrolled, involving 3365 patients. Results of Meta-analysis showed that there were no significant differences in the effective rate [RR=0.93, 95%CI(0.55,1.55), $P=0.77$] and incidence of adverse reactions [RR=0.79,95%CI(0.62,1.0), $P=0.05$] between 2 groups. The average treatment cost in test group and control group was respectively 790.4 yuan and 884.4 yuan, and cost-effectiveness ratio was respectively 216.0 and 245.7, and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was -1392.59. CONCLUSIONS: Azithromycin has similar efficacy and safety to amoxicillin clavulanate in the treatment of lower respiratory tract infection, however, azithromycin has better cost-effectiveness.

KEYWORDS Lower respiratory tract infection; Azithromycin; Amoxicillin clavulanate; Pharmacoeconomics evaluation; Cost-effectiveness

- [11] 杨海霞.左氧氟沙星联合罗红霉素治疗呼吸道铜绿假单胞菌感染的临床观察[J].现代诊断与治疗,2014,25(1):104.
- [12] 杨蓉美,张玉兰.小剂量红霉素对绿脓杆菌下呼吸道感染的作用[J].实用临床医学,2003,4(3):48.
- [13] 王雪梅,宋军福,俞银枝.小剂量罗红霉素对下呼吸道绿脓杆菌感染的作用[J].实用临床医学,2008,9(8):14.
- [14] 罗勇.阿奇霉素联合哌拉西林等药物治疗泛耐药铜绿假单胞菌的疗效[J].中国医药指南,2013,11(14):163.
- [15] 魏广兴.克拉霉素联合加替沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期铜绿假单胞菌感染[J].实用临床医学,2005,21(7):735.
- [16] 赵清齐,张会,张祥杰.头孢他啶联合阿奇霉素治疗铜绿假单胞菌感染的临床疗效观察[J].中国临床医学,2006,13(5):867.
- [17] 梁涛,刘丽,孙志勇.阿奇霉素联合环丙沙星治疗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染的临床疗效分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(11):2680.
- [18] 唐邦清,黄大明,韦建良,等.大环内酯类抗生素干预治疗肺部铜绿假单胞菌感染的方案研究[J].临床肺科杂志,2005,10(4):488.
- [19] 万珍艳,余加林.大环内酯类治疗铜绿假单胞菌慢性感染机制的研究进展[J].中国抗生素杂志,2008,33(5):265.

(收稿日期:2014-08-27 修回日期:2015-05-25)

(编辑:申琳琳)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-66947253。

E-mail:jialihuaxyx@163.com