

# 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:jjialihuaxyx@163.com

下呼吸道感染(LRTI)是一种急性疾病,发病时间通常不超过21 d;其以咳嗽为主要症状,伴随至少1种不能用哮喘和鼻窦感染解释的诸如咳痰、喘息、呼吸困难等临床表现,包括急性支气管炎、流感、社区获得性肺炎(CAP)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重和支气管炎急性加重<sup>[1]</sup>。在我国,社区呼吸道感染是最常见的感染性疾病,具有较高的发病率和病死率<sup>[2]</sup>。感染初始治疗通常是经验性选择抗生素,经验选择要依赖患者的病史、相关实验室检查、体格检查和当地细菌敏感性和流行病学特点,同时还应兼顾药物的安全性和经济性,才能制订出最合理的个体化治疗方案。

阿奇霉素于2002年在我国上市,被广泛应用于成人与儿童的呼吸道感染,其对流感嗜血杆菌具有很强的抑菌活性,最小抑菌浓度为0.25~4 mg/L,比红霉素低4~8倍。该药首选用于流感社区暴发流行期间出现持续性咳嗽、不发热的儿童和成人患者。由于细菌的外排泵机制和结合靶位的改变,近年来细菌对阿奇霉素的耐药现象日益增加<sup>[3]</sup>。因此,从疗效、安全性和药物经济性因素综合评价该药临床应用的效益和风险是正确用药的关键,经研究报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 试验设计

1.1.1 研究设计 计算机检索 Cochrane 图书馆、EMBASE、Medline、PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,纳入18项采用随机、盲法、平行对照或多中心大规模的临床试验作为评价阿奇霉素与阿莫西林/克拉维酸两种药物治疗方案的基础信息,同时检索现有药物经济学文献研究方法,确定经济学分析模型。

1.1.2 样本纳入标准 ①诊断为急性支气管炎、慢性支气管炎急性加重、CAP的门诊或住院患者;②患者年龄、性别不限,试验组患者给予阿奇霉素治疗,对照组患者给予阿莫西林/克拉维酸治疗。

1.1.3 样本排除标准 ①明确为囊性纤维化、传染性单核细胞增多症或无急性感染的COPD患者;②入组前48 h给予抗菌药物的患者;③对大环内酯类药物具有超敏性者;④药物或酒精滥用者;⑤妊娠期妇女;⑥同时使用华法林、卡马西平和/或麦角胺者,凝血或其他血液疾病者;⑦需要进行血液透析、腹膜透析、血浆置换、血液灌流者;⑧血清转氨酶、碱性磷酸酶或胆红素值大于正常值上限的2倍者;⑨确定或怀疑中、重度肾功能不全者;⑩艾滋病或已知的艾滋病毒抗原或抗体的血清阳性者。

1.1.4 样本例数 纳入18篇研究,共3 365例患者,其中试验组有1 906例,对照组有1 459例。

1.1.5 给药方案和日治疗费用 试验组患者给药方案为单剂量500 mg,应用3 d,或者首剂量500 mg,维持250 mg,应用5 d;对照组患者给药方案为0.875 g/0.125 g,治疗周期为7 d。依据北京市物价局的最高限定零售价,试验组的单疗程治疗费用为57.04元,对照组的单疗程治疗费用为71.19元。

1.1.6 疗效结果评价指标 ①临床治愈或症状好转;②细菌清除率;③药品不良反应。

### 1.2 药物经济学分析设计

1.2.1 经济学分析类型 按照受试对象、干预措施、重要结局和设计方案(PICO原则)将问题转化为P:LRTI患者;I:阿奇霉素;C:阿莫西林/克拉维酸;O:临床疗效和不良反应的Meta分析结果。同时,通过检索 Proquest、Springer Link 和 Wiley

Online Library 数据库,参照筛选文献结果,确定效果评价指标为治疗有效率,经济学评价模型为决策树模型<sup>[4-6]</sup>。

1.2.2 治疗结果赋值 疗效指标选用治疗有效率:对治愈或好转,没有发生药品不良反应的疗效赋值为4;对治愈或好转,发生药品不良反应的疗效赋值为3.5;对治疗无效或失败,未发生药品不良反应的赋值为1;对治疗无效或失败,发生药品不良反应的赋值为0.5。

1.2.3 评价角度 卫生服务提供者。

1.2.4 数据来源 临床疗效数据和药品不良反应结果数据来源于18项RCT对于疗效与安全性评价的Meta分析,详见图1、图2。结果,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]比较差异无统计学意义。

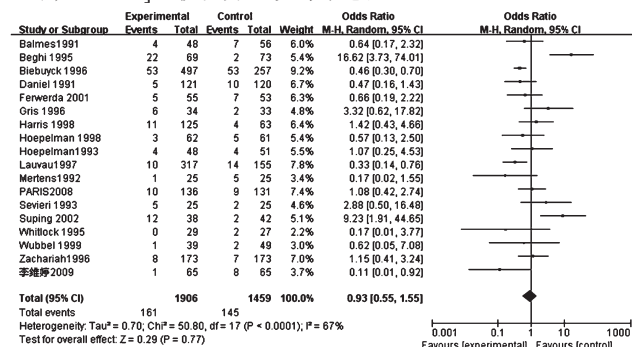


图1 两组患者治疗有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of efficiency rate in 2 groups

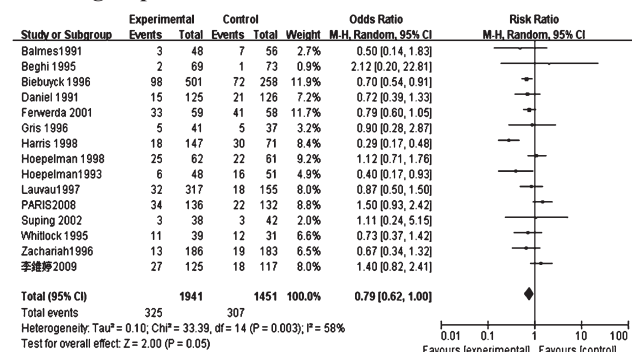


图2 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of adverse reaction rate in 2 groups

1.2.5 成本确定 研究中涉及的成本,在直接医疗成本方面包括用药成本和相关卫生服务成本:药品的单位成本信息以北京市物价部门定价为准,卫生服务项目单位成本以国家发改委和北京市物价局公开的定价信息进行测算。参照中国《社区获得性肺炎临床路径(2012年版)》的要求,将治疗检查必需项目和用药费用、药品不良反应处置费用纳入卫生服务成本。

1.2.6 成本-效果分析 采用Treeage Pro 2011版软件将结果赋值进行统计分析。

1.2.7 敏感度分析 根据成本-效果分析结果,对药品成本、检查成本及结果赋值因素分别进行单因素敏感性分析。

## 2 研究结果

### 2.1 决策树模型参数及赋值

选择决策树模型对阿奇霉素和阿莫西林/克拉维酸治疗LRTI进行成本-效果分析,决策节点定义为药物治疗方案,决策分支定义为药物治疗结果及概率,通过图1和图2的Meta分析结果,将各参数赋值,结果详见表1。

表1 决策树模型参数及赋值

Tab 1 Model parameter and valuation in decision tree model

参数代码*	参数名称	参数解释	参数用法	赋值
P1	阿奇霉素治疗有效率	采用阿奇霉素治疗的治愈和好转率	估算LRTI“治疗成功”的发生概率	91.6%
P2	阿莫西林/克拉维酸治疗有效率	采用阿莫西林/克拉维酸治疗的治愈和好转率	估算LRTI“治疗成功”的发生概率	90.1%
P3	阿奇霉素治疗不良反应发生率	采用阿奇霉素治疗成功的不发生不良反应的概率	用于估算决策模型中不良反应的发生概率	16.7%
P4	阿莫西林/克拉维酸治疗不良反应发生率	采用阿莫西林/克拉维酸治疗成功的不发生不良反应的概率	用于估算决策模型中不良反应的发生概率	21.2%
C_AZM	阿奇霉素单价	阿奇霉素的价格,选用“舒美特”价格代表	阿奇霉素单疗程治疗成本	57元
C_AM/CV	阿莫西林/克拉维酸单价	阿莫西林/克拉维酸的价格,选用“力百汀”价格代表	阿莫西林/克拉维酸单疗程治疗成本	142元
Ccheck	诊断费用	诊断的成本	全程成本的一部分	700元
CADR	辅助不良反应治疗	止吐、抗过敏治疗	全程成本的一部分	200元

\* 参数代码为英文字段,以大写字母开头,加下脚标。一般用P表示概率

\* The parameter code is the segment of English name, which begins with capital and adds the subscript. P means probability

## 2.2 成本-效果分析结果

采用Treeage Pro 2011版软件将表2参数赋值,运用软件统计分析,回推结果详见图3、表2。

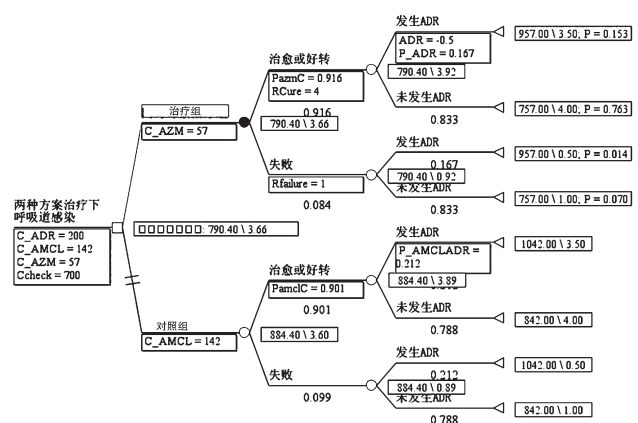


图3 Treeage软件进行成本-效果评价的决策树模型

Fig 3 Decision tree model of evaluation of cost-effectiveness by Treeage software

表2 决策树模型成本-效果分析结果

Tab 2 Results of cost-effectiveness analysis in decision tree model

药品	成本,元	效果指标值	成本-效果比	增量成本-效果比
阿奇霉素	790.4	3.66	216.0	
阿莫西林/克拉维酸	884.4	3.60	245.7	-1 392.59

## 2.3 单因素敏感性分析结果

考虑到分析结果局限性,分别对价格因素、成本因素和疗效赋值进行替代假设,采用Treeage Pro 2011版软件分别进行单因素敏感性分析,其结果均保持稳定,详见表3。

## 3 讨论

依据原卫生部发布的临床路径要求,阿奇霉素用于CAP和慢性支气管炎治疗的标准住院日为7~14 d,故为急性症状,研究随访时间均在1个月内,因此选择决策树模型进行分析。

表3 单因素敏感性分析结果

Tab 3 Results of single factor sensitivity analysis

假设类别	假设内容	替代假设	结局稳定性
成本	阿奇霉素价格	价格下降25%	稳定
成本	阿莫西林/克拉维酸价格	价格下降25%	稳定
成本	检查和检验项目调整后费用提高	价格提高25%	稳定
成本	不良反应处置具有不可知性	价格升降50%	稳定
疗效	疗效赋值下降	疗效赋值为2	稳定

模型参数可以来源于各种资料,如Meta分析结果、RCT、观察性研究、数据库、病例资料、专家意见、医疗服务项目单价以及研究者假设或者指南中的规定等。数据应当与模型设计的特征一致,并且与干预措施作用的人群相关,模型中所有的数据应当明确报告来源和选择理由<sup>[7]</sup>。本文选择了18项RCT的系统评价结果,采用这些数据提高了经济学评价的可靠性。

从卫生服务提供者角度出发,考虑患者均接受门诊治疗,治疗成本主要包括药品费用、检查费用、药品不良反应处理成本和其他费用,经过Treeage Pro 2011版软件对成本-效果赋值结果回推。结果表明,阿奇霉素的成本-效果比为216.0,阿莫西林/克拉维酸为245.7,阿奇霉素治疗成本-效果比低于阿莫西林/克拉维酸。考虑到成本和效果因素的不确定性,分别通过下调药品价格、提高检查费用或药品不良反应处置成本、改变疗效赋值等单因素变量进行单因素敏感性分析,其结果均保持稳定。

目前,大环内酯类药物包括阿奇霉素的耐药性在世界上许多国家呈现一个显著的上升趋势。但基于阿奇霉素较广的抗菌谱和独特的免疫调节机制,2007年美国感染病学会和美国胸科学会联合委员会(IDSA/ATS)在成人CAP治疗指南中仍然推荐,对于门诊患者中没有肺炎链球菌耐药风险的感染中,大环内酯类药物依然是治疗CAP的首选药物,文献证据等级为I级<sup>[8]</sup>。从本次检索的18篇文献看,单药口服阿奇霉素在门诊治疗LRTI,无论疗效、安全性和药物经济性均不亚于阿莫西林/克拉维酸,特别是对急性支气管炎的儿童患者,口服阿奇霉素的疗效显著优于阿莫西林/克拉维酸。

2013年美国食品药品监督管理局(FDA)在药物安全公告中指出,静脉使用阿奇霉素有可能导致致命的心律失常<sup>[9]</sup>。这再次提醒临床,在能够选择口服制剂的情况下,其药物成本和安全性均远远高于静脉给药。

由于本文纳入研究的文献分别来源于荷兰、比利时、意大利、中国、美国、法国、爱尔兰及其他欧洲国家,各地阿奇霉素耐药性各异,资源利用情况各异,势必带来较大偏倚。因此,为使患者获得最佳的治疗效果,还应综合患者实际和经济状况,修正和调整治疗方案。

## 参考文献

- [1] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections: full version[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 (Suppl 6): 1.
- [2] 胡成平,林江涛.呼吸系统疾病专辑[M].北京:人民卫生出版社,2013:34-35.
- [3] Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Tait-Kamradt A, et al. Identification of an erm(A) erythromycin resistance methylase gene in *Streptococcus pneumoniae* isolated in Greece [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1): 342.
- [4] De Cock E, Krueger WA, Sorensen S, et al. Cost-effectiveness of linezolid vs vancomycin in suspected methicil-

# 氟康唑治疗不同部位念珠菌感染疗效的系统评价

崔南南<sup>1,2\*</sup>, 朱立勤<sup>1,3#</sup>(1.天津医科大学一中心临床学院,天津 300192;2.天津市海河医院,天津 300350;3.天津市第一中心医院,天津 300192)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2962-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.30

**摘要** 目的:系统评价氟康唑治疗不同部位念珠菌感染的疗效,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、EMBASE、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集氟康唑(试验组)对比其他抗真菌药物(对照组)治疗不同部位念珠菌感染的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用 Rev Man 5.1 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项 RCT,合计 1 966 例患者。Meta 分析结果显示,试验组治疗念珠菌血症的有效率显著低于对照组 [OR=0.48, 95% CI(0.29, 0.77), P=0.003], 治疗食道念珠菌感染的有效率与对照组比较差异无统计学意义 [OR=1.15, 95% CI(0.74, 1.78), P=0.52]。结论:氟康唑治疗念珠菌血症的疗效不及阿尼芬净,与两性霉素 B 相当;治疗食道念珠菌感染的疗效与伊曲康唑、伏立康唑、阿尼芬净、米卡芬净相当。受纳入研究方法学的限制,该结论有待高质量、大样本、长期随访的 RCT 进一步证实。

**关键词** 氟康唑;念珠菌;系统评价;疗效

## Systematic Review of the Efficacy of Fluconazole in the Treatment of Candida Infections in Different Parts

CUI Nan-nan<sup>1, 2</sup>, ZHU Li-qin<sup>1, 3</sup> (1.The First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of fluconazole in the treatment of candida infections in different parts, and provide evidence-based reference. METHODS: Cochrane library, Medline, EMBASE, PubMed, CBM, CJD, VIP database and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of fluconazole (test group) vs. other antifungal agents (control group) in the treatment of candida infections in different parts. After information collection and quality evaluation, the Meta-analysis was performed by Rev Man 5.1 software. RESULTS: There were totally 6 literatures included, involving 1 966 patients. Meta-analysis results showed that the effectiveness in test group was lower than control group in the treatment of candidemia [OR=0.48, 95% CI(0.29, 0.77), P=0.003]; compared with control group, there were no significant differences in the effectiveness in the treatment of esophagus candidemia [OR=1.15, 95% CI(0.74, 1.78), P=0.52]. CONCLUSIONS: The efficacy of fluconazole in the treatment of candidemia is no better than anidulafungin and equivalent with amphotericin B; the efficacy of fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis is equivalent with itraconazole, voriconazole, anidulafungin and micafungin. Due to the limit of included studies, it remains to be further verified by high-quality, large-sample and long follow-up RCTs.

**KEYWORDS** Fluconazole; Candida; Systematic review; Efficacy

lin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in Germany[J]. *Infection*, 2009, 37(2):123.

- [ 5 ] Paladino JA, Gudgeon LD, Forrest A. Azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2002, 122(4):1 272.
- [ 6 ] van Valkengoed IG, Postma MJ, Morré SA, et al. Cost-effective analysis of a population based screening programme for asymptomatic chlamydia trachomatis infections in women by means of home obtained urine speci-

mens[J]. *Sex Transm Infect*, 2001, 77(4):276.

- [ 7 ] Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2001, 119(5):1 439.
- [ 8 ] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2):27.
- [ 9 ] Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(20):1 881.

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。电话: 022-58830136。E-mail: cnn888@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药理学。电话: 022-23626417。E-mail: zlq0713@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2014-09-27 修回日期: 2015-05-29)  
(编辑: 申琳琳)