

· 药事管理 ·

氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的荟萃分析

鲍思蔚¹, 张誉艺¹, 胡燕鸣², 翟晓波¹, 何志高¹ (1. 同济大学附属东方医院药学部, 上海 200120; 2. 同济大学附属东方医院护理部, 上海 200120)

[摘要] 目的 评价氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的临床疗效与安全性差异。方法 通过检索 MEDLINE、EMBASE、Pubmed、Cochrane library、CNKI、维普、万方等数据库获得相关检索文献, 采用 Review Manager 5.2 进行系统评价。结果 荟萃分析(Meta)结果显示, 氨曲南治疗下呼吸道感染的总有效率显著高于头孢他啶组(RR=1.15, 95% CI 为 1.09~1.21); 细菌清除率、不良反应发生率两组无显著性差异(RR=1.03, 95% CI 为 0.98~1.09; RR=0.66, 95% CI 为 0.39~1.12)。结论 氨曲南治疗下呼吸道感染的临床疗效优于头孢他啶。

[关键词] 下呼吸道感染; 氨曲南; 头孢他啶; 荟萃分析

[中图分类号] R974; R95

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)01-0083-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.022

Meta-analysis on treatment of lower respiratory tract infection of azatreonam or ceftazidime

BAO Siwei¹, ZHANG Yuyi¹, HU Yanming², ZHAI Xiaobo¹, HE Zhigao¹ (1. Department of Pharmacy, East Hospital of Tongji University, Shanghai 200120, China; 2. Nursing department, East Hospital of Tongji University, Shanghai 200120, China)

[Abstract] **Objective** The aim of the study is to evaluate clinical efficacy and safety of azatreonam or ceftazidime on treatment of lower respiratory tract infection. **Methods** Four English databases (MEDLINE, EMBASE, Pubmed, Cochrane library) and three Chinese databases (CNKI, VIP, WANFANG) were searched. Meta-analysis was performed using Review Manager 5.2. **Results** The Meta-analysis revealed azatreonam was superior to ceftazidime in total efficiency (RR=1.15, 95% CI is 1.09-1.21). No significant differences are seen between azatreonam and ceftazidime (RR=1.03, 95% CI is 0.98-1.09) on the bacterial eradication rates or the incidence of adverse reactions (RR=0.66, 95% CI is 0.39-1.12). **Conclusion** Azatreonam is more effective than ceftazidime on the treatment of lower respiratory tract infection in the clinical practice.

[Key words] lower respiratory tract infection; azatreonam; ceftazidime; Meta-analysis

下呼吸道感染是临床常见的感染性疾病, 由病毒、细菌、支原体、衣原体、军团菌等微生物感染引起。国内外资料报道^[1,2], 随着抗生素的广泛应用, 下呼吸道感染病原菌分布有较大的变迁, 革兰阴性杆菌感染所占比例明显上升, 其耐药菌株亦明显增加。氨曲南为单环β-内酰胺类抗生素, 其特有的单环结构对β-内酰胺酶稳定性大大提高, 不会诱导β-内酰胺酶的产生, 抗菌作用主要针对革兰阴性杆菌, 包括铜绿假单胞菌。头孢他啶为半合成的第三代头

孢菌素, 对革兰阴性菌的作用较强。笔者对氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的临床疗效及安全性进行系统评价, 为临床合理选用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)或临床对照研究(CCT)。无论是否采用盲法都将被纳入。

1.1.2 研究对象 ①年龄>18岁; ②临床诊断为下呼吸道感染(包括急性气管-支气管炎、慢性支气管炎、肺炎、支气管扩张等); ③有细菌学证实; ④无严重心、肝、肾脏疾病者; ⑤排除肺结核或支原体感染。

1.1.3 干预措施 氨曲南与头孢他啶比较。

1.1.4 结局指标 ①有效率; 有效率=痊愈+显效; ②不良反应发生率。

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划课题“安全合理用药评价和干预技术研究与应用”(2013BAI06B04)

[作者简介] 鲍思蔚, 本科, 副主任药师。研究方向: 临床药学。Tel: (021)61569829; E-mail: siwei_bao@163.com

[通讯作者] 何志高, 博士, 副教授, 主任药师。研究方向: 药事管理、药品政策、药物经济学。Tel: (021)61569835; E-mail: zhigaohe@hotmail.com

1.2 检索策略 以 MEDLINE、EMBASE、Pubmed、Cochrane library、CNKI、维普、万方等数据库为检索对象,检索时间为各数据库建立至 2013 年 6 月 30 日,语种为英文或中文。英文检索主题为 aztreonam, lower respiratory tract infection, randomized controlled trial 等,中文检索词为氨曲南、下呼吸道感染、随机、对照等。

1.3 质量评价 根据 JUNI 文献质量标准评价量表^[3]进行评价:①研究的随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏、方法是否正确(分配隐藏是一种通过隐藏分配患者进入干预组的分配序列的分配方法,以避免选择性偏倚的出现。分配隐藏可避免研究者有意或无意地影响受试者被分配入某干预组);③是否采用盲法;④有无失访或退出,如有失访或退出,是否采用意向性治疗(ITT)分析。

1.4 数据提取 所有数据由 2 位研究者独立阅读文献提取,如遇分歧通过讨论或求助同行专家决定是否纳入研究。每篇纳入文献提取以下数据:第一作者、国家、出版年份、性别、年龄、干预措施、疗程、

失访、有效率、不良反应发生率、质量评分等。

1.5 统计学分析 以相对危险度(relative ratio, RR)来分析有效率及不良反应发生率,对无异质性($P>0.1$)的研究结果采用固定效应模型合并效应量,存在异质性($P<0.1$)的则采用随机效应模型分析。用漏斗图分析发表性偏移,所有统计均使用 Review Manager 5.2 完成。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共筛选出英文文献 37 篇,中文文献 91 篇,导入 Endnote X7 文献管理软件去重,去重后得到 65 篇,剔除对照组非头孢他啶、联合用药、个案报道、经济学研究、综述等,最后纳入 9 篇文献^[4-12]进行系统评价。

2.2 纳入文献特征 纳入分析的 9 篇文献均为全文发表,均提及随机对照原则,但仅 3 篇文献^[4,9,11]报道随机方法和分配隐藏方法,9 篇文献均未提及是否采用盲法,仅 1 篇^[4]文献报道失访和中途退出病例。具体临床基本信息见表 1。

表 1 氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的基本临床信息

第一作者	发表年份	国家	性别		年龄(岁)	干预措施		病例数		疗程(d)	失访	质量评分
			男(例)	女(例)		试验组(iv,gtt)	对照组(iv,gtt)	试验组(n)	对照组(n)			
唐英春	2003	中国	62	59	>60	2.0 g,q12 h	2.0 g,q12 h	60	61	7~14	0	2
张进	2012	中国	75	59	37.1	2.0 g,q12 h	2.0 g,q12 h	67	67	7~14	未报道	1
李文芳	2008	中国	82	68	52.6	2.0 g,qd	2.0 g,qd	75	75	7~14	未报道	1
范照冬	2009	中国	51	39	62.2	2.0 g,q12 h	2.0 g,q12 h	45	45	7~14	未报道	1
孙喜梅	2011	中国	232	68	62.5	2.0 g,qd	2.0 g,qd	150	150	7~14	未报道	1
杨杰	2010	中国	38	18	50.2	2.0 g,qd	2.0 g,qd	28	28	7~14	未报道	1
周燕萍	2006	中国	122	58	63.3	2.0 g,q12 h	2.0 g,q12 h	85	85	7~14	未报道	1
杜文平	2013	中国	36	24	49.8	3.0 g,qd	3.0 g,qd	30	30	7~14	未报道	1
徐英男	2010	中国	45	21	62	2.0 g,q12 h	2.0 g,q12 h	33	33	7~14	未报道	1

2.3 统计分析结果

2.3.1 有效率 9 项研究报道了氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的有效率,氨曲南组的合并样本量为 573,头孢他啶组的合并样本量为 574。各个研究间存在较好的同质性($P=0.12, I^2=37%$),采用固定效应模型。RR 值为 1.15,95% CI [1.09, 1.21]。两组的疗效差异具有统计学意义($P<0.00001$)。即氨曲南治疗下呼吸道感染的有效率高于头孢他啶。具体结果见图 1。

2.3.2 细菌清除率 5 项研究报道了氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的细菌清除率,氨曲南组的合并样本量为 298,头孢他啶组的合并样本量为 296。各个研究间存在较好的同质性($P=0.94, I^2=$

0%),采用固定效应模型。RR 值为 1.03,95% CI [0.98, 1.09]。两组的细菌清除率差异无统计学意义($P=0.27$)。具体结果见图 2。

2.3.3 安全性评价 8 项研究报道了氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染的不良反应发生率,氨曲南组报道不良反应 21 例次,不良反应发生率为 3.89%,其中恶性呕吐 9 例次,皮肤瘙痒 9 例次,腹泻 1 例次,其他 2 例次。头孢他啶组报道不良反应 32 例次,不良反应发生率为 5.91%,其中恶性呕吐 18 例次,腹泻 9 例次,其他 5 例次。各个研究间存在较好的同质性($P=0.99, I^2=0%$),采用固定效应模型。RR 值为 0.66,95% CI [0.39, 1.12]。两组的不良反应发生率差异无统计学意义($P=0.12$)。具体结果见图 3。

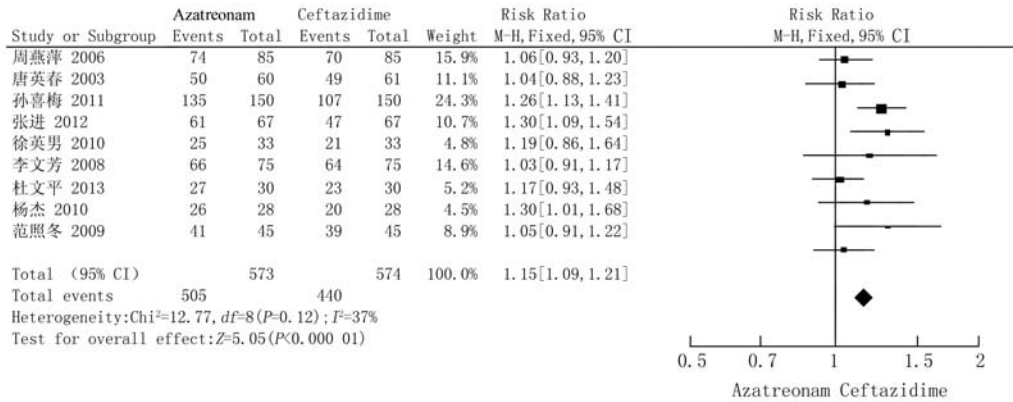


图1 氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染有效率的荟萃分析

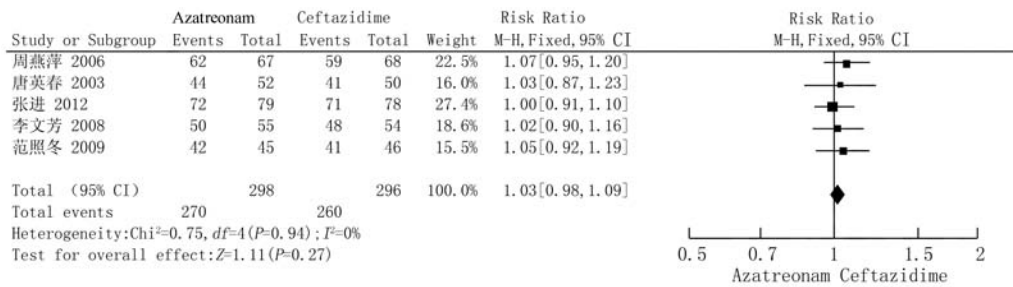


图2 氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染细菌清除率的荟萃分析

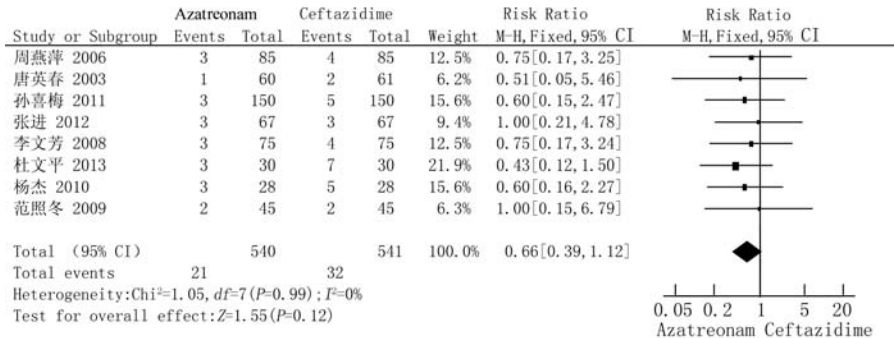


图3 氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸道感染不良反应发生率的荟萃分析

2.3.4 发表性偏移 本研究以 Review Manager 5.2 绘制漏斗图,各试验均位于 95% CI 线内,表示无明显发表偏移。具体结果见图 4。

2.3.5 敏感性分析

2.3.5.1 实施亚组分析 9 篇文献共报道了 2 g q12 h, 2 g qd, 3 g qd 等 3 种不同的氨曲南给药剂量,以 2 g q12 h 的给药方法为主实施亚组分析检验敏感性,结果如下:

两组有效率比较,氨曲南组的合并样本量为 355,头孢他啶组的合并样本量为 356。异质性检验 $\chi^2=7.27, P=0.12, RR$ 值为 1.19, 95% CI [1.11, 1.28]。两组的疗效差异具有统计学意义 ($P<0.000 01$)。即氨曲南 2 g q12 h iv gtt 给药方式

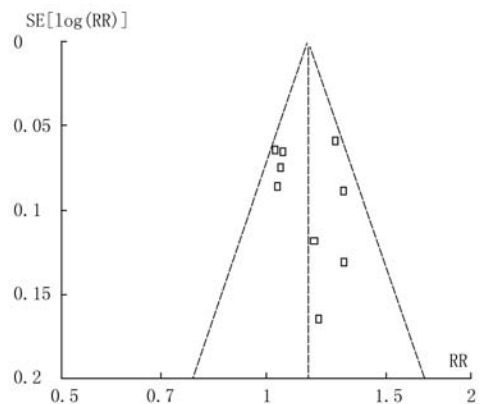


图4 氨曲南与头孢他啶治疗下呼吸感染的漏斗图

2015,12(6):16-19.

- [11] 王艳红,马桂芝,苏彩虹.紫杉醇联合用药治疗卵巢癌的疗效比较[J].解放军药学学报,2007,23(4):311-313.
- [12] 朱奇,康静波,聂青,等.替吉奥联合体部伽玛刀治疗局

部晚期胰腺癌的临床观察[J].肿瘤研究与临床,2014,26(9):617-623.

[收稿日期] 2015-06-24 [修回日期] 2015-10-19
[本文编辑] 顾文华

(上接第85页)

治疗下呼吸道感染的有效率高于头孢他啶,与初步分析结果一致。

两组细菌清除率比较,氨曲南组的合并样本量为243,头孢他啶组的合并样本量为242。异质性检验 $\chi^2=0.73$, $P=0.87$,RR值为1.03,95%CI [0.97,1.10]。两组的细菌清除率差异无统计学意义($P=0.29$),与初步分析结果一致。

两组不良反应发生率比较,氨曲南组的合并样本量为257,头孢他啶组的合并样本量为258。异质性检验 $\chi^2=0.45$, $P=0.96$,RR值为0.82,95%CI [0.35,1.94]。两组的不良反应发生率差异无统计学意义($P=0.65$),与初步分析结果一致。

2.3.5.2 改变统计模型 选择不同统计模型是敏感性分析的另一种常用方法,本研究选用随机效应模型对3个结局变量分别进行分析,结果如下:

两组有效率比较,氨曲南组的合并样本量为573,头孢他啶组的合并样本量为574。异质性检验 $\chi^2=3.53$, $P=0.12$,RR值为1.13,95%CI [1.06,1.22]。两组的疗效差异具有统计学意义($P=0.0004$)。即氨曲南治疗下呼吸道感染的有效率高于头孢他啶。

两组细菌清除率比较,氨曲南组的合并样本量为298,头孢他啶组的合并样本量为296。异质性检验 $\chi^2=1.10$, $P=0.94$,RR值为1.03,95%CI [0.98,1.09]。两组的细菌清除率差异无统计学意义($P=0.27$),与初步分析结果一致。

两组不良反应发生率比较,氨曲南组的合并样本量为540,头孢他啶组的合并样本量为541。异质性检验 $\chi^2=1.54$, $P=0.99$,RR值为0.66,95%CI [0.38,1.12]。两组的不良反应差异无统计学意义($P=0.12$),与初步分析结果一致。

以上敏感性分析结果显示,本研究结果稳定性高,具有较好的可靠性。

3 讨论

本研究纳入的9篇文献皆为中文文献,结果表明,在治疗下呼吸道感染有效率方面,氨曲南组高于头孢他啶组,且具有统计学意义;而在细菌清除率和不良反应发生率方面,两组差异无统计学意义。通

过亚组分析及改变统计模型进行敏感性分析,结果均与最初分析结果一致,表明本研究的结果较稳定。

虽然氨曲南与头孢他啶相比在治疗革兰阴性杆菌引起的下呼吸道感染有效率上显示出一定的优势,但该文在一定程度上存在局限性:纳入研究的文献质量普遍不高,最高只有2分。9篇文献均提及随机对照原则,组间虽具有可比性,但均未报道是否采用盲法,对失访患者报道亦不充分,上述现象可能导致选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚。本研究提示,今后还需要纳入严格设计的、大样本的随机双盲对照试验来进一步验证和支持。

【参考文献】

- [1] Korsgaard J, Moller JK, Kilian M. Antibiotic treatment and the diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* in lower respiratory tract infections in adults [J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(5): 274-279.
- [2] 黄文智,李淑英.下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(9):1328-1330.
- [3] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303):42-46.
- [4] 唐英春,张扣兴,张月莉,等.氨曲南治疗60例老年下呼吸道感染细菌感染的多中心随机对照研究[J].中国新药与临床杂志,2004,23(1):13-17.
- [5] 张进.氨曲南治疗下呼吸道感染67例疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(29):453-454.
- [6] 李文芳.氨曲南治疗下呼吸道感染患者的临床疗效观察[J].中国社区医师(医学专业半月刊),2008,10(183):32.
- [7] 范照冬,王金柱,孔祥臣.氨曲南治疗下呼吸道感染疗效分析[J].医药世界,2009,11(7):304-305.
- [8] 孙喜梅.氨曲南治疗下呼吸道感染疗效分析[J].医学信息(中旬刊),2011,24(3):1080.
- [9] 杨杰.氨曲南治疗下呼吸道感染临床观察[J].亚太传统医药,2010,6(1):83-84.
- [10] 周燕萍.氨曲南治疗肿瘤患者下呼吸道感染的临床疗效观察[J].中国药房,2006,17(3):202-203.
- [11] 杜文平.氨曲南治疗下呼吸道感染临床观察[J].健康大视野,2013,21(3):404-404.
- [12] 徐英男.氨曲南治疗下呼吸道感染临床疗效观察[J].中国中医药咨讯,2010,02(32):49.

[收稿日期] 2014-10-21 [修回日期] 2015-03-18
[本文编辑] 陈静