

加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系感染的 Meta 分析

李国栋^{1,2}

1. 徐州市中心医院 药剂科, 江苏 徐州 221009

2. 东南大学医学院附属徐州医院, 江苏 徐州 221009

摘要: **目的** 评价加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的临床安全性、有效性, 及疗效与成本。**方法** 检索 1998 年 1 月—2016 年 4 月在 PubMed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)发表的有关加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的文献, 按照 Cochrane 系统评价方法, 运用 Rev Man 4.2.10 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入文献 17 篇, 共 1 348 例; 加替沙星治疗泌尿系统感染的有效性明显高于左氧氟沙星[RR=2.01, 95%CI(1.44、2.79)], 疗程与不良反应无差异[RR=0.76, 95%CI(0.50、1.17), $P=0.22$], 但加替沙星治疗泌尿系统感染的成本-效果明显低于左氧氟沙星。**结论** 目前泌尿系统感染的治疗方案中, 尽管左氧氟沙星的疗效稍逊色于加替沙星, 但左氧氟沙星更具成本-效果优势。

关键词: 加替沙星; 左氧氟沙星; 泌尿系统感染; 药物经济学

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2016) 05- 0870 -05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.034

Meta-analysis of gatifloxacin and levofloxacin in treatment of urinary tract infection

LI Guo-dong^{1,2}

1. Xuzhou central hospital, Xuzhou 221009, China

2. The affiliated Xuzhou hospital of medical college of southeast university, Xuzhou 221009, China

Abstract: **Objective** Evaluation of gatifloxacin and levofloxacin in the treatment of urinary tract infection clinical safety, effectiveness, efficiency, and cost of treatment. **Methods** Retrieving from January 1998 to April 2016 in PubMed, Cochrane Library, Chinese Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Chinese Biomedical Literature Database (CBM) published on plus gatifloxacin and levofloxacin in the treatment of urinary tract infections in the literature, according to Cochrane systematic review methods, using Rev Man 4.2.10 Meta-analysis software. **Results** Document 17 included, a total of 1 348 cases; the effectiveness of gatifloxacin treatment of urinary tract infection was significantly higher than levofloxacin [RR=2.01, 95% CI (1.44, 2.79)], treatment and adverse indifference [RR=0.76, 95% CI (0.50, 1.17), $P=0.22$], but the cost of gatifloxacin treatment of urinary tract infection was significantly lower than the effect of levofloxacin. **Conclusion** Currently urinary tract infection treatment regimens, though the effectiveness of gatifloxacin was higher than levofloxacin, but levofloxacin more cost-effectiveness advantage.

Key words: gatifloxacin; levofloxacin; urinary tract infections; pharmacoeconomics

泌尿系统感染是临床上常见的感染性疾病之一, 最常见且最主要的致病菌是革兰阴性菌, 约占 71%, 革兰阳性菌约占 29%, 氟喹诺酮类药物是泌尿系统感染的常规用药, 加替沙星具有广谱的抗革兰阴性菌和阳性菌活性, 左氧氟沙星是第 3 代喹诺酮类抗菌药物, 对革兰阴性菌和阳性菌均有较强的抗

菌作用^[1]。随着人们生活方式的多元化, 增加了泌尿系统感染的发生率, 也增加了治疗费用, 而且滥用氟喹诺酮类药物可使其耐药性增加, 如何选用治疗方案尤为关键。虽然有些文献已报道两药的效果与成本的比较^[2-12], 但只是就某家医疗单位系统内病例进行分析, 并未综合其他地区或者医疗单位的

收稿日期: 2016-05-16

作者简介: 李国栋, 主管药师, 研究方向为临床药学与药物安全性评价。Tel: 18652166060 E-mail: liguodong79@163.com

情况。因此,在保证疗效及安全性的前提下,为了获得最佳治疗方案、降低医疗费用,避免耐药性的产生,本文不仅对这两种药品治疗泌尿系统感染的疗效及安全性进行综合考虑,而且参考相关的药物经济学知识进行综合分析,以期临床选择更加安全、有效、经济的抗菌药物。

1 方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 已公开发表的关于加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的文献。

1.1.2 干预措施 包含加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的治疗方案。

1.1.3 结局指标 疗效、疗程、安全性及成本-效果。

1.1.4 纳入标准 临床疗效评价标准根据卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》^[13]分4级评定。文献包含随机对照试验、前瞻性非随机对照试验、回顾性研究。

1.1.5 排除标准 基础或动物实验、治疗疾病为非目标疾病、试验组没有用左氧氟沙星及加替沙星、未设常规治疗;未设对照组及组间差异分析,信息太少以至无法利用;重复报道,无原始数据或无法查到原始数据;综述、摘要等文献。

1.2 检索策略

检索1998年1月—2016年4月PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。

中文检索词为“左氧氟沙星”,“加替沙星”并“泌尿系统感染”。英文检索词为“levofloxacin”,“gatifloxacin”和“urinary system infection”等。

1.3 文献的质量评估

根据Jadad文献质量评价标准进行评定,记录文献里的随机、盲法和退出情况,其中提及1项记1分,若交代了具体的随机方法和盲法,则再记分,总分1~5分,≥3分为高质量研究。

1.4 统计分析

按照Meta分析的要求整理数据,建立数据库,并核对数据,应用Rev Man 4.2.10软件进行分析。治疗效果计数资料用优势比(OR)表示,并计算其95%可信区间。其余定量资料指标采用标准平均差(SMD)作为衡量危险因素的合并效应量。试验间异质性检验采用 χ^2 检验。若无异质性,采用固定效应模型进行合并分析;若有异质性,采用亚组分析、

敏感性分析等方法检测可能产生临床异质性和统计学异质性的原因,若排除以上因素干扰后结果仍存在异质性,采用随机效应模型进行合并分析。潜在的发表偏倚采用“倒漏斗”图分析临床研究资料的分布形态,判断是否存在发表性偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

最初检索到56篇文献,通过阅读全文,排除39篇,最后有17篇文献符合纳入标准^[2-12,14-19]。其中3篇为≥3分的高质量文献,其余为1~2分的低质量文献。共1348例纳入Meta分析,其中左氧氟沙星治疗712例,加替沙星治疗726例。纳入文献的基本信息见表1,给药方案①为加替沙星、②为左氧氟沙星。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 有效率 异质性检验结果显示 $\chi^2=6.70$, $P=0.96>0.05$,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果,加替沙星对于泌尿系统感染的有效率明显高于左氧氟沙星,差异有统计学意义[RR=2.01, 95%CI(1.44、2.79), $P<0.0001$],见图1。

2.2.2 不良反应 有3篇文献未报道不良反应,故分析了14篇的不良反应。异质性检验结果显示 $\chi^2=1.16$, $P=1>0.05$,所以采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示[RR=0.76, 95%CI(0.50、1.17), $P=0.22$],虽然加替沙星的不良反应略好于左氧氟沙星,但无统计学意义,见图2。

2.2.3 治愈天数 治疗天数一般为5~10.7~14d,治疗天数基本相似,取其平均天数进行t检验, $t=2.52>0.05$,并无统计学意义,因此,加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的疗程相似。

2.2.4 有效率与不良反应 针对有效性与不良反应两项研究分别绘制倒漏斗图,可见纳入的文献基本呈倒漏斗形在总体效应线(虚线)的两侧分布,表明本研究纳入的文献偏倚较小,见图3、4。

2.2.5 成本-效果分析 该分析目的在于寻找达到同一疗效时成本最低的治疗方案,一般情况下,成本-效果比(C/E)的值越低,该方案实施越有意义;但对不同治疗方案进行比较时,有的方案费用可能较高且产生的效果也很好,而增加效果需要增加患者的支出,这时就应考虑每增加1个效果单位的费用,即增量成本-效果比(AC/AE),比值越低说明每增加1个单位效果时所追加的成本越低,则

该方案意义越大。在药物经济学中,以 AC/AE 为变量,即可进行敏感度分析。纳入的 11 篇文献对于成本效果进行统计分析。最便宜的加替沙星针剂比左氧氟沙星贵约 8 元,贵一些的加替沙星针剂是左氧

氟沙星的 6 倍。11 篇文献通过成本-效果及敏感性分析,其中 1 篇文献加替沙星与左氧氟沙星成本效果无统计学差异,其余 10 篇均为加替沙星明显低于左氧氟沙星的。

表 1 纳入文献的基本信息

Table 1 Basic information of literatures included

作者	发表时间/年	样本量	给药途径	疗程/d	给药方案
张剑聪 ^[2]	2007	33/31	静脉	—	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
房建国 ^[3]	2014	56/52	静脉	7~10	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
吕建平 ^[4]	2005	45/39	静脉	7~14	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
张涛 ^[5]	2008	42/42	静脉	①5, ②7	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
陈安进 ^[6]	2007	54/54	口服	7~14	①200 mg、2 次/d, ②200 mg、2 次/d
邹瑛 ^[7]	2005	30/30	静脉	5	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
何思森 ^[8]	2008	40/40	静脉	5	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、1 次/d
方子正 ^[9]	2006	60/60	静脉	5~10	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
梁燕芳 ^[10]	2007	48/48	静脉	7~10	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
何金鸿 ^[11]	2011	56/52	静脉	7~10	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
史钟慧 ^[12]	2014	50/50	静脉	7~14	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
于智芬 ^[14]	2006	30/30	口服	7~14	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
袁喆 ^[15]	2004	50/48	静脉	7~14	①200 mg、2 次/d, ②200 mg、2 次/d
张磊 ^[16]	2004	24/24	口服	7~14	①400 mg、1 次/d, ②200 mg、1 次/d
张树伟 ^[17]	2007	30/30	静脉	5~10	①200 mg、2 次/d, ②200 mg、2 次/d
冯文媛 ^[18]	2009	30/30	静脉	5~10	①200 mg、1 次/d, ②200 mg、2 次/d
丁杵 ^[19]	2014	50/50	静脉	5~7	①200 mg、1 次/d, ②200 mg、1 次/d

Review: 加替沙星与左氧氟沙星对泌尿系统感染的治疗
Comparison: 01 加替沙星 VS 左氧氟沙星有效性
Outcome: 01 有效性

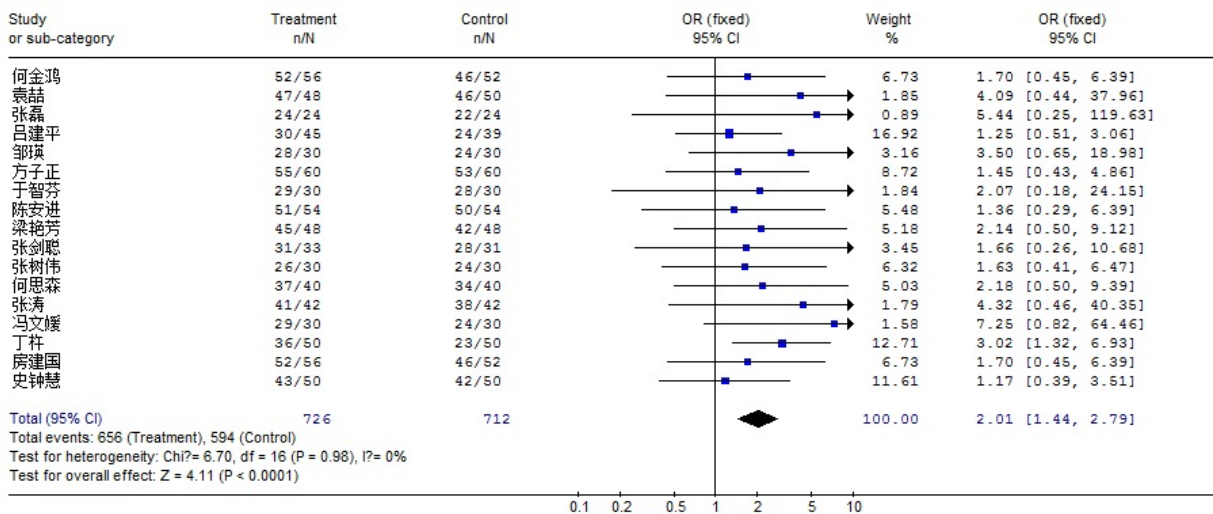


图 1 治疗泌尿系统感染的有效性

Fig. 1 Effectiveness of treatment of urinary tract infections

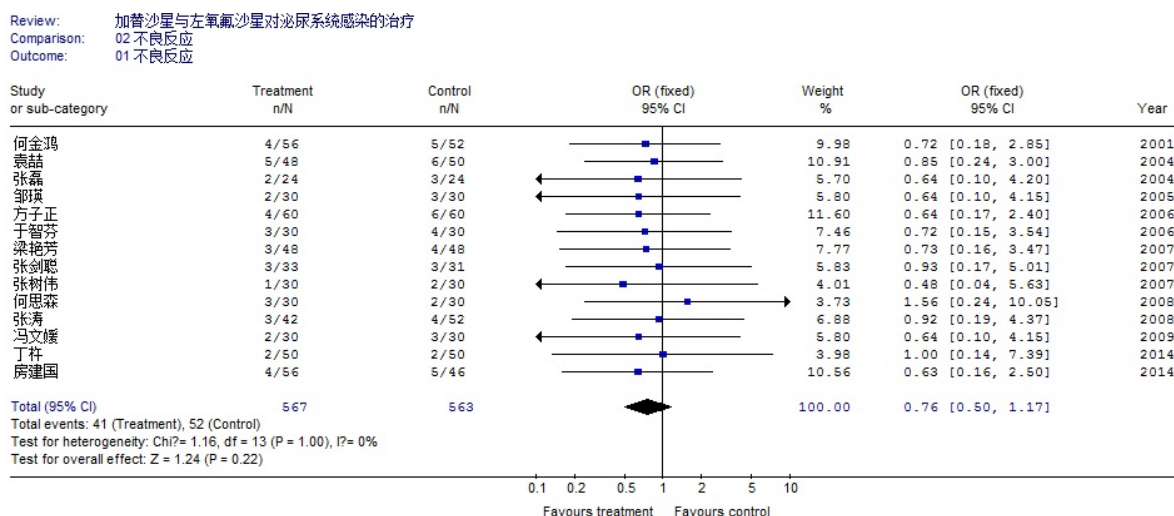


图 2 治疗泌尿系统感染的不良反应

Fig. 2 Treatment of urinary tract infections adverse reactions

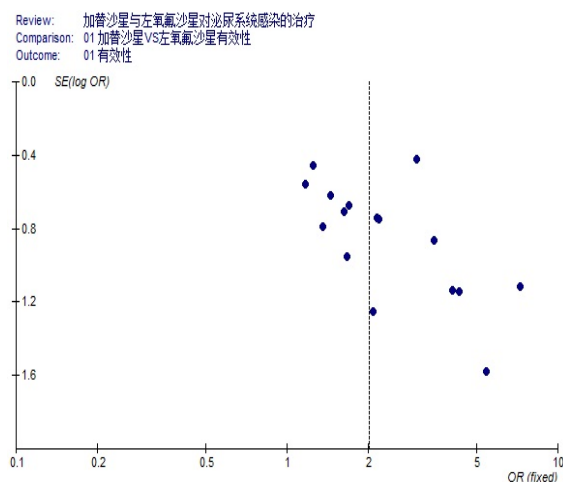


图 3 有效性漏斗图

Fig. 3 Effective funnel plot

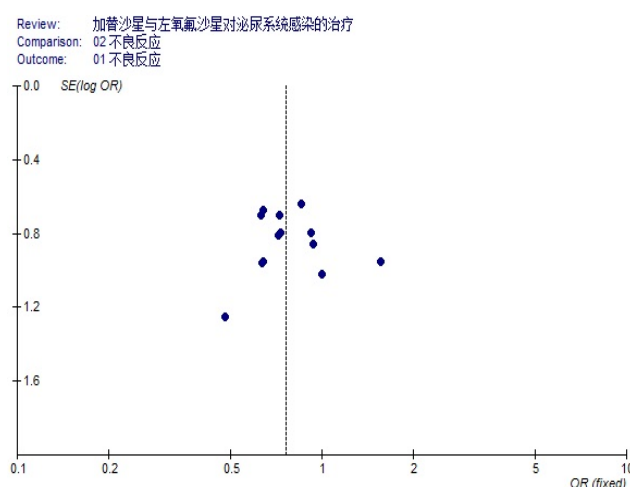


图 4 不良反应漏斗图

Fig. 4 Adverse reaction funnel plot

3 讨论

3.1 抗菌性

加替沙星与左氧氟沙星均为喹诺酮类抗生素, 且为治疗泌尿系统感染的常用药, 并且抗菌谱基本一致, 但加替沙星为第4代喹诺酮, 其药理作用机制与其他喹诺酮抗生素不同之处在于可选择性抑制细菌Ⅱ型拓扑异构酶, 对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、厌氧菌(包括梭状芽胞杆菌和拟杆菌)均有明显的抵抗防御作用。本研究可见加替沙星治疗泌尿系统感染的效果明显高于左氧氟沙星。根据抗菌药物临床应用分级管理制度^[20], 加替沙星为特殊限制级, 而左氧氟沙星为非限制级, 一般的使用应

从低级开始使用, 虽然加替沙星的疗效高于左氧氟沙星, 但疗效好不一定是最佳的治疗方案, 仍需根据患者的具体情况进行选择, 以达到个体化治疗。

3.2 耐药性

临床上滥用抗生素的情况在我国屡见不鲜, 尤其喹诺酮类药物^[21]。这就加速耐药菌的蔓延, 同时降低了机体的抵抗力, 并且抗生素的更新频率远远低于抗生素耐药率, 致使感染性疾病到后期出现细菌对抗生素全部耐药的情况, 无药可选, 使临床医师陷入尴尬境地。因此, 临床医师更应注意抗生素的合理、恰当地使用。过早的使用高级别的抗生素更容易产生耐药性, 加快机体的抗药性。

3.3 疗程

本研究显示, 加替沙星与左氧氟沙星的不良反应和治愈天数并无统计学意义。虽然加替沙星治疗效果优于左氧氟沙星, 但在其他方面并无明显优势, 且有1例患者由于不能耐受加替沙星的不良反应而退出临床试验, 说明加替沙星存在一定的潜在危险, 仍需慎重选用。

3.4 首选左氧氟沙星

一个好的治疗方案不仅要求安全、有效、经济、适合病情, 还应价格实惠、疗程与用法得当, 这样才符合国家对医疗系统降低医疗负担、减少医疗资源浪费的政策要求^[22]。因此, 将经济学原理和研究方法用于评价临床药物治疗过程, 并以此指导临床医师制定合理的费用-效果处方势在必行。通过这个措施可以提高药物资源的利用率和配置效率, 控制不合理的药费增长, 为政府制定药物服务政策提供参考。本研究显示, 加替沙星的疗效-成果远低于左氧氟沙星, 因此, 在目前泌尿系统感染的治疗方案中左氧氟沙星与加替沙星相比较, 左氧氟沙星更具有成本-效果优势, 建议对于初治、青年壮年、感染症状较轻的患者给予左氧氟沙星进行治疗, 并且应在基层医院推广应用。

3.5 改进建议

纳入研究的17篇文献的内容仍有所欠缺, 如临床角度的感染程度、人群、年龄等, 经济学角度的疗效降低多少时可以翻转等。以后进行的临床与药物经济学研究需要在这些方面加以完善。只有提供数量更多、种类更齐全、质量更高的临床研究文献, 才会产生更完善的系统评价来给临床用药提供指导。

参考文献

- [1] 李强. 加替沙星与左氧氟沙星治疗76例泌尿系统感染的临床疗效对比 [J]. 中国医学工程, 2012, 20(3): 56.
- [2] 张剑聪, 黎伟达, 谭飞莉. 加替沙星与盐酸左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的成本效果分析 [J]. 实用医技杂志, 2007, 14(4): 404-405.
- [3] 房建国. 加替沙星与左氧氟沙星在治疗泌尿系统感染上的临床应用 [J]. 医学美容美容, 2014(11): 319-320.
- [4] 吕建平, 赖清. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿生殖系统感染的成本-效果分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(1): 44-46.
- [5] 张涛. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系感染成本-效果分析 [J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(14): 101-103.
- [6] 陈安进, 李德爱. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的成本-效果分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(1): 118-119.
- [7] 邹琰, 刘强. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的成本-效果分析 [J]. 中国药房, 2005, 16(11): 836-837.
- [8] 何思森. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的成本-效果分析 [J]. 中国民族民间医药, 2008: 120-121.
- [9] 方子正. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的成本-效果分析 [J]. 西北药学杂志, 2006, 21(5): 228-229.
- [10] 梁燕芳, 孔令瑞, 邓雪媚. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的经济学分析 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(22): 29-30.
- [11] 何金鸿. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的临床疗效及经济学分析 [J]. 医学信息, 2011, 24(8): 5403-5405.
- [12] 史钟慧. 左氧氟沙星和加替沙星治疗泌尿生殖系统感染药物经济学分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(9): 140-141.
- [13] 国家卫生计生委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 抗菌药物临床研究指导原则 [S/OL]. (2015-07-24) [2016-05-03]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [14] 于智芬, 崔学军, 李焕杰, 等. 对贵刊《加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿道感染的疗效比较》的验证 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(4): 319-320.
- [15] 袁喆, 肖永红, 张唯力. 加替沙星与左氧氟沙星随机双盲对照治疗泌尿系统感染98例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(11): 753-757.
- [16] 张磊, 刘希会, 彭涛. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿道感染的疗效比较 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(9): 611-613.
- [17] 张树伟. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿生殖系统感染疗效比较 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2007, 6(2): 29-40.
- [18] 冯文媛, 冯兵. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的疗效比较 [J]. 中国药业, 2009, 18(11): 62-63.
- [19] 丁杵. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的有效性和安全性比较 [J]. 实用诊疗, 2014, 4(10): 12-13.
- [20] 郝少军, 管志江, 李军. 抗菌药物临床用与管理 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [21] 陈画虹, 韩丽萍, 姚小莉, 等. 571例住院患者抗生素应用频度及合理性分析 [J]. 中国药房, 2003, 14(3): 159.
- [22] 王全洪, 何勇, 王玉和. 莫西沙星注射液与左氧氟沙星注射液随机对照治疗社区获得性肺炎药物经济学评价 [J]. 中国药物经济学, 2013(3): 36-39.