

医院卫生技术评估在大环内酯类抗菌药物遴选评价中的应用

邱博, 杨浩天, 宋浩静, 杜润璇, 董占军* (河北省人民医院, 石家庄 050051)

摘要: 目的 贯彻落实河北省卫生健康委《河北省公立医疗机构用药目录遴选评价管理指南》的要求, 为医院决策者遴选、临床合理使用大环内酯类抗菌药物提供循证依据。方法 依照百分制评分体系, 参考药品说明书、临床指南和文献, 从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等 6 个方面分别对河北省人民医院口服大环内酯类抗菌药物进行医院卫生技术评估。结果 红霉素肠溶胶囊、阿奇霉素干混悬剂、阿奇霉素片和克拉霉素片最终分值分别为 71, 78, 83 和 68.5 分。阿奇霉素被多个指南和专家共识推荐, 在治疗社区获得性肺炎和支原体肺炎方面有一定的优势。阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片均为原研品种, 经济优势小, 但在全球范围广泛使用, 安全性较高。红霉素肠溶胶囊在衣原体感染方面有优势, 价格较低, 但该药为国产品种且未通过一致性评价, 临床应用较少。克拉霉素片对单纯性阻塞性肺疾病和慢性鼻窦炎效果好, 克拉霉素是抗幽门螺杆菌的四联方案中的药物之一, 为国产品种, 已通过一致性评价, 但克拉霉素安全性较其他大环内酯类药物差, 临床应用不广。此外, 多种肝药酶诱导剂或抑制剂均可与大环内酯类药物产生相互作用, 医务人员应用过程中应注意药物相互作用的影响。结论 本次卫生技术评估可为医院遴选及合理使用大环内酯类抗菌药物提供循证依据。临床医师可结合患者自身条件及需求合理选择使用药品, 与其他药物合用时需关注药物相互作用, 防止不良事件的发生。

关键词: 医院卫生技术评估; 医疗机构药品遴选; 大环内酯类药物; 药品安全性; 药品有效性

中图分类号: R95 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)10-1228-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.10.015

引用本文: 邱博, 杨浩天, 宋浩静, 等. 医院卫生技术评估在大环内酯类抗菌药物遴选评价中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(10): 1228-1236.

Application of Hospital-based Health Technology Assessment in the Assessment and Selection of Macrolides

QIU Bo, YANG Haotian, SONG Haojing, DU Runxuan, DONG Zhanjun* (Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To implement the requirements of Hebei Provincial Health Commission "Guidelines for the Selection, Evaluation and Management of Drug Catalogue in Public Medical Institutions in Hebei Province", and provide evidence-based evidence for hospital decision makers to select and use Macrolide antimicrobials in clinical rationality. **METHODS** According to the 100-point scoring system and referring to the drug instructions, clinical guidelines and literature, the hospital health technology of oral macrolides antibacterial drugs in Hebei General Hospital was evaluated from six aspects, including safety, efficacy, economy, innovation, suitability and accessibility. **RESULTS** The final scores of erythromycin enteric-coated capsules, azithromycin suspension, azithromycin tablets and clarithromycin tablets were 71, 78, 83 and 68.5, respectively. Azithromycin was recommended by multiple guidelines and expert consensus, and has certain advantages in the treatment of community-acquired pneumonia and mycoplasma pneumonia. Both azithromycin suspension and azithromycin tablets were original varieties with small economic advantages, but they are widely used worldwide and have high safety. Erythromycin enteric-coated capsules had advantages in terms of chlamydia infection, and the price was relatively low. However, the drug was a domestic product and has not passed the consistency evaluation, and has less clinical application. Clarithromycin tablets had a good effect on simple obstructive pulmonary disease and chronic sinusitis. In addition, clarithromycin has a place in the quadruple regimen against *Helicobacter pylori*. This variety was a domestic variety and has passed the consistency evaluation. But the safety of clarithromycin was no better than other macrolide drugs, and its clinical application was limited. In addition, a variety of hepatic microsomal enzyme inducers or inhibitors could interact with macrolide drugs, and medical staff should pay attention to the impact of drug interactions during application. **CONCLUSION** The health technology assessment provides an

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20180045); 河北省自然科学基金青年基金项目(H2020307020)

作者简介: 邱博, 男, 博士, 主管药师 Tel: (0311)85988807 E-mail: qiubo47@126.com *通信作者: 董占军, 男, 博士, 主任药师 Tel: (0311)85988604 E-mail: 562019520@qq.com

evidence-based basis for hospital selection and rational use of macrolides. Clinicians can reasonably choose the drugs based on the patient's conditions and needs. Attention should be paid to drug interactions to prevent adverse events when combined with other drugs.

KEYWORDS: hospital-based health technology assessment; drug selection in medical institutions; macrolides; drug safety; drug effectiveness

医院卫生技术评估(hospital-based health technology assessment, HB-HTA),指在医院环境中利用多学科综合考量的方法对卫生技术(药品、设备、诊治程序或技术)的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行综合评价。主要目的是支持医药技术监管、配置、采购以及合理应用,为决策者制定政策提供科学和循证依据,是国际上常用的政策分析工具^[1-2]。药品管理是医院管理的重点环节,也是医疗体系的重要卫生技术之一。随着医疗体制改革的推进,在公立医院药品“零加成”的背景下,HB-HTA能帮助医院基于循证证据作出符合医院情况的药品采购和使用决策,为医院决策者遴选药品、引入医疗技术设备等提供参考依据,尤其可对临床受争议的药物资源配置问题起到关键性的决策作用^[3]。2020年河北省卫生健康委员会发布《河北省公立医疗机构用药目录遴选评价管理指南》,明确提出各级医疗机构应结合自身实际,参考该指南以规范药品遴选、采购、使用和管理的工作,科学合理地引进药品。因此,利用HB-HTA进行药品管理与评价尤为重要。

大环内酯类药物是具有大环内酯环基本结构的一类药物,自1952年发现并应用到临床以来,在抗感染领域发挥了重要的作用^[4]。长期临床应用证据均表明,大环内酯类药物还具有抗菌之外的作用,主要包括:对细菌的作用、对炎症和免疫细胞的调节作用以及对机体的其他作用^[5]。与此同时,循证药理学表明不同分子结构的大环内酯类药物其药动/药效学、安全性以及疗效存在差异^[6]。因此,为进一步提高临床医师对大环内酯类药物的认识,本研究参考《河北省公立医疗机构用药目录遴选评价管理指南》从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等6个维度对第一代(红霉素胶囊)和第二代(阿奇霉素干混悬剂、阿奇霉素片和克拉霉素片)大环内酯类药物进行HB-HTA,旨在为医院药物遴选和临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

本研究采用百分制的评估模式以《河北省公

立医疗机构用药目录遴选评价管理指南》为依据,对大环内酯类药物进行HB-HTA,该评价模式既包括了药品安全、有效、经济、稳定性的评估,又考察了国家医保、国家基本药物的收录情况,还囊括了药品生产企业的信誉度等信息。其中,安全性、有效性、经济性和创新性为药品的核心属性,分值占比达72%,是药品遴选和合理用药的评估基础;可及性主要包括医保、基本药物、全球上市情况和生产企业信誉度,分值占比为16%,该部分可反映药品的惠民程度;药品给药途径、使用方法和依从性的分值占比为12%,可一定程度上反映药品的适宜程度。

通过检索中文和外文数据库查阅大环内酯类药物的药理作用和循证研究;指南推荐等级证据通过查阅美康、Up To Date、药智数据和医脉通等指南检索工具获得;同通用名和主要适应证可替代药品的价格通过查询河北省医疗机构药品交易采购平台中的挂网价格获得;通过检索2019年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》及2018年版《国家基本药物目录》获取药物的医保及基本药物情况;从药品说明书中可获得药品的用法用量、不良反应、贮藏条件及有效期等基本信息。药品的市场信息及生产企业的相关信息通过查阅美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、日本药品数据库(PMDA)、国家药品监督管理局(NMPA)网站所发布的药品信息及2019年全球制药企业50强的目录获得。

2 评估细则

2.1 安全性

利用统计方法和技术手段,对药品质量及上市前后出现的或可能出现的用药风险进行科学评价。重点参考药品说明书中的不良反应、禁忌、注意事项、特殊人群用药和药物相互作用等,查阅企业前期研究数据、文献综述比较结果等资料,对该类药品的安全性进行客观全面的分析。本研究将该指标的评估细则分为4个子项目,见表1。

2.1.1 不良反应 药品不良反应的严重程度可通过查阅药品说明书中不良反应、注意事项及中英文文献中有关不良反应的报道,根据《不良反应

分级及常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版》中的分级标准及 CTC 分级标准进行评价,本项目评估细则分为 7 档,权重为 1,即最高分为 7 分,最低分为 1 分。

2.1.2 特殊人群 药品的特殊人群用药的注意事项参照药品说明书中的“禁忌”和“注意事项”并依据 FDA 妊娠分级进行评估,本项目评估细则囊括 6 个选项:其中儿童可用得 2 分,其他类特殊人群可用得 1 分,选项可多选。

2.1.3 药物相互作用 药物间相互作用是评估药物安全性的重要指标。该项目评估细则分为轻中度、重度和禁忌 3 档,权重为 1,即最高分为 3 分,最低分为 1 分。

2.1.4 其他 为更全面评估目标药品的安全性,将不良反应是否可逆等 3 项内容也纳入评估,每项权重为 1 分,评估选项可多选,即最高分为 3 分,最低分为 0 分。

2.2 有效性

药品的有效性可通过查看该药品的临床诊疗规范、指南、专家共识,检索与该药品相关的随机对照研究、真实世界研究或系统评价等文献,分析其数据及相关结论,综合评定该药品的临床治疗效果以确定指南推荐证据级别。该项指标评估细则分为 5 档,最高档得分为 20 分,最低档得分为 6 分。

2.3 经济性

药品的经济性评估参考最小成本法、成本-效果、成本-效用分析等药物经济学方法,从 2 个维度进行药品单价与全程药费的横向对比(根据河北省医疗机构药品交易采购平台中的药品挂网价格计算药品单价及日治疗费用)。具体评估细则见表 1。

2.4 创新性

创新性旨在评价药品是否可满足其他临床药品未能满足的健康需求。本研究将该指标的评估细则分为 4 个子项目(见表 1):根据药品说明书的适应证,查阅该药品相关的临床诊疗规范、指南、专家共识等,确定药品的临床需求程度以及可替代性,该评估细则分为 3 档。有效性是药品的第二大属性,本研究通过查阅与该药品相关的高质量 meta 分析、临床随机对照试验研究以及真实世界研究成果等来评估该类药品的疗效和机制,该项指标中按照临床需求程度分为 3 档。药物在体

内的处置过程是影响药物疗效和安全性的主要因素,根据药品体内过程是否明确以及药动学参数是否完整将该项指标分 3 档。药品是否为原研品种、非原研品种是否通过一致性评价可反映药品的国际认可程度和产品质量^[7]。根据药品是否为原研品种及是否通过一致性评价,将该指标的评估细则可分为 3 档。

2.5 适宜性

适宜性评价是指从药品的剂型特点、使用方法、储存条件和有效期方面进行科学的评价。该指标的评估细则分为 4 个子项目:根据其成分剂型是否适宜和使用方法是否方便分别分为 3 档;药品的贮藏条件可反映药品制剂的稳定性及患者使用的便利性,该指标的评估细则分为 5 档,最高分为 3 分,最低分为 1 分;有效期的长短可反映目标药品的稳定性程度及质量保持期限,该指标的评估细则分为 3 档,最高分为 3 分,最低分为 1 分,见表 1。

2.6 可及性

可及性评价是指从药品的可获得性和可负担性等方面进行科学评价。通过药品是否在国家基本药物目录、医保目录内,以及药品在全球上市和生产企业状况等情况,综合评定药品的可获得性和可负担性。该指标的评估细则分为 4 个子项目:基本药物属性、医保属性、市场属性和企业属性。

2.6.1 基本药物属性和医保属性 基本药物属性参照国家卫生健康委员会颁布的 2018 年版《国家基本药物目录》,评估目标药品满足大众需求的程度^[8],该指标的评估细则分为 2 档;医保属性参照 2019 年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》,依据其是否在国家医保甲类、乙类目录中,是否存在限制条件等,评估大众对药品的受益程度,该指标评估细则分为 5 档。

2.6.2 市场属性和企业属性 药品的市场属性可反映目标药品在全球范围内的销售情况。对于国外药品生产企业所售药品,可通过查询 FDA、欧洲 EMEA、日本 PMDA 等网站所公布的相关资料获得;国内药品生产厂家所售药品以 NMPA 网站所发布的药品信息为准。若产品同时在国外销售,需请药品厂家提供相关材料佐证。该部分评估细则均为 3 档。企业属性用于考察药品生产企业的信誉度及影响力,可反映药品生产企业的实力^[9],该指标的评估细则分为 3 档。

表 1 HB-HTA 评估细则

Tab. 1 Estimation detailed rules of HB-HTA

指标	细则
安全性(20)	不良反应严重程度及发生率 ☐ 7 分 轻度(症状轻微, 无需治疗)或 CTC 1~2 级
	☐ 6 分 中度(症状明显, 需要干预)或 CTC 3 级
	☐ 5 分 重度(症状严重, 危及生命)或 CTC 4~5 级, 发生率<0.01%十分罕见
	☐ 4 分 重度(症状严重, 危及生命)或 CTC 4~5 级, 发生率(0.1%~0.01%, 含 0.01%)罕见
	☐ 3 分 重度(症状严重, 危及生命)或 CTC 4~5 级, 发生率(1%~0.1%, 含 0.1%)偶见
	☐ 2 分 重度(症状严重, 危及生命)或 CTC 4~5 级, 发生率(1%~10%, 含 1%)常见
	☐ 1 分 重度(症状严重, 危及生命)或 CTC 4~5 级, 发生率≥10%十分常见
	特殊人群用药限制 ☐ 2 分 儿童可用
	☐ 1 分 老人可用
	☐ 1 分 孕妇可用
有效性(20)	☐ 1 分 哺乳期妇女可用
	☐ 1 分 肝功能异常可用
	☐ 1 分 肾功能异常可用
	药物相互作用 ☐ 3 分 轻中度: 一般无需调整用药剂量
	☐ 2 分 重度: 需要调整剂量
	☐ 1 分 禁忌: 禁止在同一时段使用
	与安全性相关的其他情况 ☐ 1 分 不良反应均为可逆性
	☐ 1 分 无致畸致癌
	☐ 1 分 无特别用药警示
	☐ 20 分 诊疗规范推荐(国家卫生行政部门)
经济性(18)	☐ 18 分 指南 1 级推荐(A 级证据 18, B 级证据 17, C 级证据 16, 其他 15)
	☐ 14 分 指南推荐(A 级证据 14, B 级证据 13, C 级证据 12, 其他 11)
	☐ 10 分 专家共识推荐
	☐ 6 分 以上均无推荐
	通用名药品 ☐ 5 分 日均治疗费用最低
	☐ 4 分 日均治疗费用低于中位数
	☐ 3 分 日均治疗费用居中
	☐ 2 分 日均治疗费用高于中位数
	☐ 1 分 日均治疗费用最高
	主要适应证可替代药品 ☐ 13 分 日均治疗费用最低
创新性(14)	☐ 11 分 日均治疗费用低于中位数
	☐ 9 分 日均治疗费用居中
	☐ 7 分 日均治疗费用高于中位数
	☐ 5 分 日均治疗费用最高
	适应证/选择性 ☐ 3 分 临床必需, 首选/一线用药
	☐ 2 分 临床需要, 次选/二线用药
	☐ 1 分 可选/替代药品较多
	药理作用/药效学 ☐ 3 分 疗效确切, 作用机制明确
	☐ 2 分 疗效确切, 作用机制尚不十分明确
	☐ 1 分 疗效一般, 作用机制不明确
一致性评价	体内过程/药动学 ☐ 3 分 体内过程明确/药动学参数完整
	☐ 2 分 体内过程基本明确/药动学参数不完整
	☐ 1 分 体内过程尚不明确/无药动学相关研究
	一致性评价 ☐ 5 分 原研药品/参比药品/优于前两者
	☐ 3 分 通过一致性评价仿制药品
	☐ 1 分 非原研或未通过一致性评价药品

续表 1

指标	细则
适宜性(12)	药剂学/给药途径 ☐ 3 分 成分、剂型适宜/临床治疗有优势
	☐ 2 分 成分、剂型适宜
	☐ 1 分 成分、剂型有特殊要求
	使用方法/依从性 ☐ 3 分 给药剂量、频次使用方便, 依从性好
	☐ 2 分 给药剂量、频次使用方便
	☐ 1 分 使用方法有特殊要求
	贮藏条件 ☐ 3 分 常温贮藏
	☐ 2.5 分 常温贮藏, 避光或遮光
	☐ 2 分 阴凉贮藏
	☐ 1.5 分 阴凉贮藏, 避光或遮光
可及性(16)	☐ 1 分 冷藏贮藏
	药品有效期 ☐ 3 分 ≥3 年
	☐ 2 分 ≥2 年, <3 年
	☐ 1 分 <2 年
	国家基本药物目录收录情况 ☐ 5 分 在《国家基本药物目录》
	☐ 1 分 不在《国家基本药物目录》
	国家医保目录收录情况 ☐ 5 分 国家医保甲类, 且没有限制条件
	☐ 4 分 国家医保甲类, 有限制条件
	☐ 3 分 国家医保乙类, 且没有限制条件
	☐ 2 分 国家医保乙类, 有限制条件
全球上市情况	☐ 1 分 不在国家医保目录
	☐ 3 分 美国、欧洲、日本均已上市
	☐ 2 分 美国或欧洲或日本上市
	☐ 1 分 美国、欧洲、日本均未上市
	生产企业状况 ☐ 3 分 生产企业为世界销量前 50 制药企业
	☐ 2 分 生产企业在工信部医药工业百强榜
	☐ 1 分 其他企业

3 评估结果

3.1 安全性

3.1.1 不良反应 红霉素肠溶胶囊的常见不良反应主要是胃肠道反应, 包括: 呕吐、腹痛、腹泻、纳差等胃肠道反应, 与剂量有关; 偶见过敏反应, 表现为风疹或轻度皮疹; 肾功能受损且用药量大的患者, 有听力暂时受损的报道。阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片的常见不良反应有变态反应、胃肠道反应以及神经系统反应, 但上述不良反应症状轻微, 停药后可恢复, 无需干预; 除此之外, 阿奇霉素还可引起心血管系统的不良反应, 尤其是 QT 间期延长导致的尖端扭转型室性心动过速; 阿奇霉素对泌尿系统也有一定的影响, 偶见间质性肾炎和罕见的急性肾功能衰竭。与上述 2 种大环内酯类药物相似: 克拉霉素片的常见不良反应有胃肠道反应、过敏反应和偶见的神经系统不良反应。综上, 红霉素肠溶胶囊和克拉霉素片的不良反应程度较轻, 一般无需干预, 停药后可自行恢复, 二者此项得分均为 7 分; 阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片有心脏系统和泌尿系统的不良反应, 症状明显需药物干预, 故二者得分均为 6 分。

3.1.2 特殊人群用药 目前尚无关于孕妇是否可用红霉素肠溶胶囊的报道,动物的研究并不能预测对人的影响,因此建议孕妇慎用;红霉素可以通过乳汁排泄,哺乳期妇女慎用;红霉素主要经肝脏代谢,大部分代谢产物经胆汁排泄,约5%以活性形式从尿中排泄,因此肝肾功能异常者慎用;老年患者和儿童应用期间应遵医嘱。关于阿奇霉素在孕妇和哺乳期妇女中的临床试验尚未开展,只有在明确需要使用且医师权衡药物的潜在获益和风险后才可在妊娠期和哺乳期妇女中使用阿奇霉素;阿奇霉素药动学特性在轻、中度肝肾功能不全患者中与肝肾功能正常者无明显差异,严重肝、肾功能不全者应谨慎使用;儿童应按身高体重质量遵医嘱用药,老年人用法用量参照成人,无需进行调整。有研究证实,克拉霉素对胚胎及胎儿有毒性,且其代谢产物可通过母乳分泌,故孕妇及哺乳期妇女禁用;6个月以下儿童应谨慎使用;肝肾功能受损的患者应谨慎使用。故特殊人群用药项细则评分红霉素肠溶胶囊、阿奇霉素干混悬剂、阿奇霉素片和克拉霉素片得分分别为3分、5分、5分和1分。

3.1.3 药物相互作用 临床使用广泛的大环内酯类抗菌药物可与许多临床常用药物发生相互作用。由于肝酶发生相互作用强弱不同,产生药物相互作用的强度不同,第一类为作用于肝微粒体的抗菌药物,该类抗菌药物能使肝中同工酶CYP3A4失活或形成复合物,造成其他药物在体内蓄积,如红霉素、克拉霉素;第二类为与CYP3A4亲和力低的抗菌药物,对其他药物的影响较少,如阿奇霉素,见表2。为警惕不良事件发生,大环内酯类药物与上述药物合用时应密切监测患者,谨慎用药,故该项目细则评分红霉素肠溶胶囊、阿奇霉素干混悬剂、阿奇霉素片和克拉霉素片得分分别为2分、3分、3分和2分。

3.1.4 其他 目标药品的不良反应均为可逆性,且均没有致畸致癌性。美国FDA于2018年2月发布安全通报,宣布FDA审查发现克拉霉素可潜在增加心脏病患者死亡风险。因此,该项目得分分别为3分、3分、3分和2分。

3.2 有效性

大环内酯类药物自1952年发现并应用到临床以来,在抗感染领域发挥了重要的作用,并且具有抗菌外作用。常用于治疗肺炎链球菌等革兰阳性菌及流感嗜血杆菌等引起的呼吸道感染和软组

表2 与大环内酯类有相互作用的药物汇总

Tab. 2 Summary of drugs that interact with macrolides

合用药物类别	目标药品	潜在风险
华法林	红霉素	导致凝血酶原时间延长,增加出血风险,合用时应严密观察凝血酶原时间
	阿奇霉素	
	克拉霉素	
抗惊厥药	红霉素	合用会导致抗惊厥药(主要包括卡马西平和丙戊酸钠)浓度增加,不良反应相应增加
	克拉霉素	
西沙必利	克拉霉素	导致QT间期延长,有致尖端扭转型室性心动过速的风险
免疫抑制剂	红霉素	合用会导致免疫抑制剂(他克莫司、环孢素)浓度增加,肾脏损伤加重
	克拉霉素	
地高辛	红霉素	合用会引起地高辛血浓度升高,应进行血药浓度监测
	阿奇霉素	
	克拉霉素	
其他经过细胞色素P450系统代谢的药物	红霉素	合用会引起前者血浓度升高,应进行血药浓度监测
	克拉霉素	
HMG-CoA还原酶抑制剂	克拉霉素	可能有增加横纹肌溶解风险
麦角类	红霉素	急性麦角中毒,表现为严重外周血管痉挛和感觉迟钝
	阿奇霉素	

织感染。大环内酯类抗菌药物对嗜肺军团菌、支原体、衣原体、非典型分枝杆菌、幽门螺杆菌(克拉霉素)及部分立克次体也有效。大环内酯类抗菌药物的抗菌谱较青霉素广,且通常不会导致变态反应。通过查阅相关数据库可知,《儿童社区获得性肺炎诊疗规范》(2019年版)^[10],推荐常见细菌性肺炎大环内酯类药物不作为首选;肺炎支原体引起的肺炎首选阿奇霉素;肺炎衣原体引起的肺炎首选红霉素;嗜肺军团菌引起的肺炎首选红霉素或阿奇霉素;另有4个国内外指南或专家共识^[11-14]均同时推荐大环内酯类药物用于治疗社区获得性肺炎(communitary-acquired pneumonia, CAP)或支原体肺炎(M. Pneumonia, MP);另有多个指南和专家共识分别推荐4种目标药品^[15-20],见表3。查阅多个数据库可见多篇国内外相关系统评价文献^[21-29],其中阿奇霉素的系统评价文献较多,见表4。

分析表3、表4可得,大环内酯类药物在治疗衣原体或支原体引起的肺炎有一定优势,常见的细菌性肺炎并不首选大环内酯类药物。其中,阿奇霉素被多个指南推荐为抗MP和肺炎支原体的首选药物;红霉素在治疗衣原体肺炎有独特优势;克拉霉素对单纯性阻塞性肺疾病和慢性鼻窦炎效果较好,除此之外,克拉霉素作为抗幽门螺杆菌的四联方案中的抗菌药物之一,并非是一线推荐药品。综上所述,根据指南和专家共识的推荐证据,4种目标药品得分分别为11分、18分、18分和11分。

表3 大环内酯类药物在国内外诊疗规范/指南/专家共识中的推荐情况

Tab. 3 Recommendation of macrolides in diagnostic and treatment practices/guideline/expert consensus

推荐药品	诊疗规范、指南、专家共识	推荐内容	参考文献
大环内酯类	难治性哮喘诊断与处理专家共识	小剂量大环内酯类药物可能对中性粒细胞性的难治哮喘有益	[11]
	美国胸科学会/欧洲呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病共识	长期应用大环内酯类可预防慢性阻塞性肺疾病反复加重	[12]
	成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018 年版)	对于门诊或住院的年轻无基础疾病的社区获得性肺炎患者, 大环内酯类药物	[13]
	儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年版)	阿奇霉素为首选的大环内酯类抗菌药物是抗支原体肺炎感染的一线药物	[14]
阿奇霉素	英国胸科学会呼吸道疾病大环内酯应用指南	对于社区获得性肺炎门诊患者: 阿奇霉素可作为一线药物进行治疗; 对于非 ICU 的社区获得性肺炎住院患者: 阿奇霉素被推荐为一线药物与β内酰胺类抗菌药物联合进行治疗	[15]
阿奇霉素、红霉素	儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)	肺炎支原体引起的肺炎首选阿奇霉素; 肺炎衣原体引起的肺炎首选红霉素; 嗜肺军团菌引起的肺炎首选红霉素或阿奇霉素	[10]
	美国疾病控制中心沙眼衣原体感染的诊断和治疗指南(2015 年版)	沙眼衣原体感染, 首选推荐口服阿奇霉素, 替代方案红霉素口服 妊娠期沙眼衣原体感染, 首选推荐阿奇霉素 1 g 顿服 新生儿和儿童沙眼衣原体感染, 首选红霉素, 替代方案阿奇霉素干混悬剂	[16]
阿奇霉素、克拉霉素	慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识(2019 年版)	对于重度或重度的单纯性慢性阻塞性肺疾病, 需要抗菌治疗时推荐使用大环内酯类药物(阿奇霉素、克拉霉素)	[17]
	中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018 年版)	针对慢性鼻窦炎急性发作, 对β内酰胺类药物过敏者推荐使用克拉霉素或阿奇霉素	[18]
克拉霉素、红霉素	大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识(2017 年版)	弥漫性泛细支气管炎早期, 应尽早使用红霉素或克拉霉素; 克拉霉素在慢性鼻窦炎治疗方面有一定优势; 大环内酯类药物可用于肺囊性纤维化的治疗; 对于 I 级和 II 级慢性阻塞性肺疾病急性加重, 可选用克拉霉素	[19]
克拉霉素	幽门螺杆菌基层诊疗指南(2019 年版)	根除幽门螺杆菌四联方案中推荐包括克拉霉素在内的 2 种抗菌药物	[20]

表4 大环内酯类药物的 meta 分析及系统评价推荐情况

Tab. 4 Meta-analysis and systematic review of macrolides

药品名称	治疗方案	治疗结局	参考文献
大环内酯	单用	预防性应用大环内酯类抗菌药物治疗 12~16 个月能显著减少慢性阻塞性肺疾病急性加重的风险 (OR=0.55)	[21]
大环内酯	单用	显著减少患者在 6 个月内的急性加重次数, 持续改善肺功能	[22]
克拉霉素	单用	轻-中度慢性鼻息肉型鼻窦炎患者使用克拉霉素治疗>3 个月可获得较好疗效	[23]
红霉素	单用	稳定期的先天性支气管扩张症患者, 经 8 周小剂量红霉素(500 mg, 每天 2 次)治疗后, FEV1 与用力肺活量等肺功能指标均得到明显改善, 痰量明显减少	[24]
阿奇霉素	单用	12 周的阿奇霉素(1 000 mg, 每周 1 次)治疗能显著减少患者痰量, 保持肺功能稳定, 提高患者生活质量, 且疗效可以持续到停药后 12 周	[25]
阿奇霉素	单用	FEV1 和用力肺活量等肺功能指标均得到明显改善, 急性发作次数减少, 住院率降低及体质量增加	[26-27]
阿奇霉素	单用	经阿奇霉素治疗患者中, 呼吸机相关性肺炎的发生率有降低的趋势。此外, 阿奇霉素可显著预防呼吸机相关性肺炎发生率	[28]
阿奇霉素	联合头孢曲松	联合头孢曲松治疗社区获得性肺炎的疗效确切, 且不良反应少, 安全性较高	[29]

3.3 经济性

3.3.1 同通用名药品 4 种药物同通用名药品经济型评价结果见表 5, 目标药品红霉素肠溶胶囊 1 的日治疗费用最低; 阿奇霉素干混悬剂 1 的日治

疗费用在同通用名药品中最高; 阿奇霉素片 1 的日治疗费用在同通用名药品中最高; 克拉霉素片 1 的日治疗费用与中位数相当; 因此, 同通用名药品经济学评估得分分别为 5 分、1 分、1 分和 3 分。

表5 大环内酯类药物同通用名药品经济性评价结果

Tab. 5 Economic evaluation results of drugs with same general name as macrolides

药品名称	规格/g	零售价/元	日治疗费用/元	药品名称	规格/g	零售价/元	日治疗费用/元
红霉素肠溶胶囊 1	0.125	16.23	6.5~26.0	阿奇霉素片 1	0.25	59.71	20~40
红霉素肠溶胶囊 2	0.125	29.00	11.6~46.4	阿奇霉素片 2	0.25	7.10	2.4~4.8
红霉素肠溶胶囊 3	0.125	38.00	12.6~50.6	阿奇霉素片 3	0.25	4.83	1.6~3.2
阿奇霉素干混悬剂 1	0.1	34.58	29.6~59.1	克拉霉素片 1	0.25	6.00	1.2~2.4
阿奇霉素干混悬剂 2	0.1	13.60	11.3~22.6	克拉霉素片 2	0.25	5.70	1.9~3.8
阿奇霉素干混悬剂 3	0.1	4.90	4.1~8.2	克拉霉素片 3	0.25	9.70	3.2~6.4

3.3.2 主要适应证可替代药品 大环内酯类抗菌药物常用于治疗肺炎链球菌等革兰氏阳性菌及流感嗜血杆菌等引起的呼吸道感染和软组织感染。大环内酯类药物对嗜肺军团菌、支原体、衣原体、幽门螺杆菌及部分立克次体也有效,其抗菌谱广,通常不会导致变态反应。主要适应证可替代药品的经济学评价结果见表6。红霉素肠溶胶囊的日治疗费用在可替代药品中与中位数(12)相当;阿奇霉素干混悬剂在所有可替代药品中日治疗费用最高;阿奇霉素片日治疗费用高于中位数;克拉霉素片日治疗费用低于中位数。故该项得分分别为9分、5分、7分和11分。

表6 大环内酯类药物主要适应证可替代药品经济性评价结果

Tab. 6 Economic evaluation results of drugs with same indications as macrolides

药品名称	规格/g	零售价/元	日治疗费用/元
红霉素肠溶胶囊	0.125	16.23	6.5~26.0
阿奇霉素干混悬剂	0.1	34.58	29.6~59.1
阿奇霉素片	0.25	59.71	20~40
克拉霉素片	0.25	6.00	1.2~2.4
盐酸莫西沙星片	0.4	69.83	23.28
盐酸左氧氟沙星片	0.5	8.91	0.64~1.90
阿莫西林胶囊	0.25	10.67	1.33~2.67
阿莫西林克拉维酸钾片	0.375	14.70	7.35~14.7
头孢呋辛酯片	0.25	3.16	1.05~2.10
头孢地尼分散片	0.05	21.56	21.56
头孢克肟咀嚼片	0.05	22.93	3.82~15.29

3.4 创新性

大环内酯类药物的抗菌机制是通过与细菌核糖体 50S 亚基结合,抑制蛋白质合成发挥抗菌作用。除此之外,大环内酯类药物还具有抗炎和免疫调控作用^[30]。自临床应用以来,在抗感染领域发挥了重要的作用,尤其是抗菌外作用在慢性呼吸病的治疗中具有重要的价值,被国内外呼吸疾病防治指南推荐为一线备选或二线用药。红霉素肠溶胶囊口服后 3 h 左右,血药浓度可达高峰,半衰期约为 1.7 h;饮食对本品的吸收无明显影响。阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片药动学参数完整:口服后广泛分布于全身,生物利用度约为 37%,2~3 h 血药浓度达峰;血浆终末消除半衰期与 2~4 d 时的组织消除半衰期密切相关。

阿奇霉素口服后主要以原形经胆道排出。人胆汁中可见高浓度的阿奇霉素及 10 种代谢物,代

谢产物不具有抗菌活性。克拉霉素片口服后,经胃肠道吸收迅速,生物利用度约为 55%,食物可延缓吸收但不影响生物利用度;消除半衰期约为 4~5 h;其代谢产物 14-羟基克拉霉素具有大环内酯类活性,消除半衰期约为 7~8 h;代谢产物经粪、尿 2 个途径排出的药量相仿,但剂量增大时尿中排出量较多。

综上,4 种大环内酯类药物临床需要,为一线备选或二线用药,且疗效确切、作用机制明确、体内过程明确、药动学参数完整。红霉素肠溶胶囊非原研品种并且未通过一致性评价;阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片均为原研品种;克拉霉素片为已通过仿制药一致性评价药品。因此创新性方面得分分别为 9 分、13 分、13 分和 11 分。

3.5 适宜性

目标药品均为口服剂型,剂型适宜,临床治疗相较于注射剂有一定优势,尤其是阿奇霉素干混悬剂辅料添加多样化,气芳味甜,儿童更易接受,临床治疗有一定优势;给药剂量和使用频次方便,其中阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片只需每日服药 1 次,依从性较其他 2 种大环内酯类药物好;药品包装属性方面,红霉素肠溶胶囊和阿奇霉素的贮藏条件要求较低,常温、干燥贮藏即可。克拉霉素片的贮藏条件要求较高:阴凉并遮光。有效期方面,红霉素肠溶胶囊 3 年;阿奇霉素化学结构稳定,常温贮存有效期达 5 年;克拉霉素为 2 年。综上,适宜性方面得分分别为 10 分、12 分、11 分和 7.5 分。

3.6 可及性

3.6.1 医保属性及国家基本药物属性 4 种大环内酯类药物均被纳入了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》2019 年版,且并无限制条件,故医保属性得分均为 5 分;红霉素肠溶胶囊、阿奇霉素片和克拉霉素收录在《国家基本药物目录》中,故基本药物属性得分 5 分;阿奇霉素干混悬剂未收录进《国家基本药物目录》中,故基本药物属性得分 1 分。

3.6.2 市场属性及企业属性 经查阅相关网站,目标药品阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片在美国、欧洲、日本均已上市,红霉素肠溶胶囊和克拉霉素片在美国、欧洲、日本均未上市。同时,红霉素肠溶胶囊的生产企业不在工信部医药工业百强榜,阿奇霉素干混悬剂和阿奇霉素片的生产

厂家为世界销量前 50 制药企业，克拉霉素片的生产厂家在工信部医药工业百强榜。综上，可及性方面得分分别为 12 分、12 分、16 分和 13 分。

综合以上评估内容，4 种目标药品的 HB-HTA 各项得分汇总见表 7。

表 7 HB-HTA 各条目得分结果汇总

Tab. 7 Summary of scores of HB-HTA items of macrolides

指标	细则	分			
		红霉素 肠溶胶囊	阿奇霉素 干混悬剂	阿奇霉 素片	克拉霉 素片
安全性(20)	不良反应严重程度及发生率	7	6	6	7
	特殊人群用药限制	3	5	5	1
	药物相互作用	2	3	3	2
	与安全性相关的其他情况	3	3	3	2
有效性(20)	—	11	18	18	11
经济性(18)	同通用名药品	5	1	1	3
	主要适应证可替代药品	9	5	7	11
创新性(14)	适应证/选择性	2	2	2	2
	药理作用/药效学	3	3	3	3
	体内过程/药动学	3	3	3	3
	一致性评价	1	5	5	3
适宜性(12)	药剂学/给药途径	2	3	2	2
	使用方法/依从性	2	3	3	2
	贮藏条件	3	3	3	1.5
	药品有效期	3	3	3	2
可及性(16)	国家基本药物目录收录情况	5	1	5	5
	国家医保目录收录情况	5	5	5	5
	全球上市情况	1	3	3	1
	生产企业状况	1	3	3	2
总得分		71	78	83	68.5

4 讨论

4.1 HB-HTA 的现状

近年来，为建立健全药品供应保障制度，形成以基本药物为主导的“1+X”用药模式，规范医疗机构药品遴选、采购、使用、管理工作，科学、合理、规范地引进药品，河北省卫生健康管理部门制定了医疗机构用药目录遴选评价表，要求医疗机构在药品管理和遴选中既保证服务质量又加强成本控制。本研究采用的 HB-HTA 可对医院准入药品进行科学遴选，协助医院进行循证监管，为药品的动态调整提供证据支持。其评估结果可解决医疗决策者以及医疗需求者亟待决策的问题，现已成为医院决策者进行药品决策的首要工

具^[31]。目前，中国 HB-HTA 人员的专业构成单一，缺少必要的跨学科评价和同行评议人员，易导致评估结果的偏倚。此外，在评估标准和流程上，国内多数医疗机构尚未建立完善的基于卫生技术评估的流程，HB-HTA 存在着评估问题无法聚焦、评估结果应用不强等问题。HB-HTA 必须遵循科学的流程并严格采用科学的方法。而这一过程也必将付出相应的时间代价。

4.2 HB-HTA 的意义

本文对 4 种大环内酯类药物进行量化评分，评估细则包括了药品的基本信息、分类信息、治疗相关信息、经济学相关信息和药品政策与市场相关信息。其中既有药品的核心属性(分值占比 58%)，又有药品的个性化评估和政策属性(分值占比 28%)，评估结果可为医院遴选药品及临床安全合理用药等多个方面提供依据^[32]。需要注意的是，本次卫生技术评估结果并非一成不变的，是具有一定时效性的，随着循证医学/药学证据的更新、药品在临床应用时间的延长和国家政策的变化，药品安全性和经济型会发生变化。评估人员需要及时更新评估细则，以规避有偏倚的评价结果。

4.3 HB-HTA 的局限性

本研究初步实现了全面综合证据的药品决策，但其评估细则的评分标准仍需继续进一步全面化。在实际应用过程中对于无法明确定义的指标“有效性”“经济性”等，不能仅凭借决策者自身知识和认知予以评价，而应通过更深入调研进行评估^[33]。药品的经济性指标只考虑了药品治疗产生的费用，由目标药品产生的不良反应引发的相关费用没有囊括在内，该项评估细则有待于进一步优化。此外，由于中国各医院管理模式及组织机构与国外存在差异，本评估细则的制订和评估结果未必适用于其他医疗机构。因此，有必要在实践中逐渐建立“本土化”评估模式和方法，形成适合各医院实际情况的药品评价标准与操作指南。

REFERENCES

- [1] MEN P, TANG H L, ZHAI S D. Processes and methods of health technology assessment on medications[J]. China Heal Insur(中国医疗保险), 2015(10): 57-59.
- [2] LÜ L T, FU J L, LIN X. Dilemma and outlet of hospital-based health technology assessment in China[J]. Chin Hosp Manag(中国医院管理), 2019, 39(2): 7-10.
- [3] GUO Z D, CHI X, MAO Y W, et al. The current status study on health technology assessment programs funded by National

- Natural Science Foundation of China[J]. Chin Heal Resour(中国卫生资源), 2016, 19(5): 440-443.
- [4] ZAROGULIDIS P, PAPANAS N, KIOUMIS I, et al. Macrolides: from *in vitro* anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(5): 479-503.
 - [5] LIN J T, ZHANG Y M, ZHOU X, et al. Chinese expert consensus for non-antiinfective effects and clinical use of macrolides[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2017, 56(7): 546-557.
 - [6] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
 - [7] TANG H L, MEN P, ZHAI S D, et al. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2016, 14(2): 1-4.
 - [8] LI X T, ZHANG Q. Development and reference of health technology assessment in the united states[J]. Enterpr Technol Develop(企业科技与发展), 2018, 18(11): 247-248.
 - [9] HUANG J, ZHANG Y G, LIU Y Q, et al. Briefly introduction of mini health technology assessment[J]. Chin J Evid-based Med(中国循证医学杂志), 2014, 14(8): 901-904
 - [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 中国实用乡村医师杂志, 2019, 26(4): 6-14
 - [11] 中华医学会呼吸分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(8): 572-577.
 - [12] CHUNG K F, WENZEL S E, BROZEK J L, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 43(2): 343-373.
 - [13] 中华医学会呼吸病学会分会肺部感染学组. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018 版)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(2): 127-133.
 - [14] 中华中医药学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 版)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 12(32): 881-885.
 - [15] SMITH D, DU RAND I, ADDY C L, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease[J]. Thorax, 2020, 75(5): 370-404.
 - [16] FAN S R, ZHOU X F. CDC 2015 guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhea[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2015, 18(26): 3129-3131.
 - [17] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(17): 1281-1296.
 - [18] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018 版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
 - [19] LIN J T, ZHANG Y M, ZHOU X, et al. Chinese expert consensus for non-antiinfective effect and clinical use of macrolides[J]. Chin J Inter Med(中华内科杂志), 2017, 56(7): 546-557.
 - [20] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019 版)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(5): 397-402.
 - [21] HERATH S C, POOLE P. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAMA, 2014, 311(21): 2225-2226.
 - [22] SOUTHERN K W, BARKER P M, SOLIS-MOYA A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis[J]. Cochr Datab Syst Rev, 2012, 11: CD002203.
 - [23] MOKRONOSOVA M A, KUIAN I U S. Long-term clarithromycin therapy in patients with chronic polypous rhinosinusitis[J]. Vestn Otorinolaringol, 2011(4): 61-65.
 - [24] TSANG K W, HO P I, CHAN K N, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 1999, 13(2): 361-364.
 - [25] LOURDESAMY ANTHONY A I, MUTHUKUMARU U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis[J]. Respiriology, 2014, 19(8): 1178-1182.
 - [26] SAIMAN, MARSHALL B C, MAYER-HAMBLETT N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(13): 1749-1756.
 - [27] SAIMAN, ANSTEAD M, MAYER-HAMBLETT N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 303(17): 1707-1715.
 - [28] VAN DELDEN C, KÖHLER T, BRUNNER-FERBER F, et al. Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing: A randomized controlled trial[J]. Intens Care Med, 2012, 38(7): 1118-1125.
 - [29] XING H L. Efficacy and safety of ceftriaxone combined with azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia[J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2015, 8(6c): 39-40.
 - [30] KANO H S, RUBIN B K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 590-615.
 - [31] LV L T, FU J L, LIN X. Dilemma and outlet of hospital-based health technology assessment in China[J]. Chin Hosp Manag(中国医院管理), 2019, 39(2): 7-10.
 - [32] XUE C J, ZHAO Y, DU Y H. Application and exploration of quantitative score in hospital drug evaluation[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(24): 3094-3096.
 - [33] LV L T, FU L H. Exploration of the introduction of medical technology assessment into medical technology management in China[J]. Chin Hosp Manag(中国医院管理), 2016, 36(12): 17-20.

收稿日期: 2020-07-15
(本文责编: 沈倩)