临床研究 文章编号:0253-3626(2010)08-1248-04

巴洛沙星治疗细菌性尿路感染的随机对照临床试验

辛小娟[1],袁 喆[1],黄文祥[1],李崇智[1],杨 勇[2],桂保松[3],梁 华[4],冯 萍[5],钟 玲[6]

(1.重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016;2.北京朝阳医院泌尿科,北京 100020;3.西安交通大学第二附属医院肾内科,西安 710000;4.浙江大学医学院附属第二医院肾内科,杭州 310009;5.四川大学华西医院感染科,成都 610041;6.重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:评价巴洛沙星治疗泌尿道细菌性感染的有效性及安全性。方法:采用多中心随机双盲对照临床试验设计。选用215例病人,随机分配到试验组(105例,予巴洛沙星)或对照组(110例,予左氧氟沙星)。给药方案均为0.1 g,po,bid,疗程为5~14 d。结果:试验组与对照组的痊愈率与有效率分别为77.1%、81.8%与96.2%、97.3%,细菌阳性率分别为78%与77.3%,细菌清除率分别为95.1%与94.1%,不良反应发生率分别为8.2%与8.9%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:巴洛沙星是治疗下泌尿道细菌感染的非常有效和安全的药物,与左氧氟沙星相当。

【关键词】随机对照试验;双盲法;泌尿道感染;细菌感染;左氧氟沙星;巴洛沙星

【中国图书分类法分类号】R978.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-08-22

Balofloxacin and levofloxacin in the treatment of 215 cases of bacterial infections in urinary system lower respiratory tract

XIN Xiao-juan, et al

(*Department of Infection, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the clinical efficacy and safety of balofloxacin in the treatment of bacterial infections in urinary system. *Methods*: A total of Two-hundred and twenty-nine patients with respiratory infections were enrolled in this multicenter, randomized controlled clinical study. One-hundred and five patients as trial group received balofloxacin and One-hundred and ten patients as control group received levofloxacin. Both groups were given drug 0.1g twice daily, period for 5 to 14 days. *Results*: The cure and effective rates were 77.1% and 96.2%, respectively in balofloxacin group, 81.8% and 97.3%, respectively in levofloxacin group; the bacterial culture-positive rates were in balofloxacin and levofloxacin group 78% and 77.3%, respectively; the bacterial eradication rates were 95.1% and 94.1%, respectively; the adverse events rate were 8.2% and 8.9%, respectively. There were no significant differences between the two groups ($P>0.05$). *Conclusion*: Balofloxacin is as effective and well-tolerated as levofloxacin for the treatment of bacterial infections in urinary system respiratory tract.

【Key words】Randomized controlled clinical trial; Bacterial infections in urinary system respiratory tract; Levofloxacin; Balofloxacin

巴洛沙星(Balofloxacin,代号Q-35,曾用名neuquinoron或巴罗沙星)是由日本中外制药于1988年首先合成并与Novartis公司联合开发研究。为了评价江苏联环药业股份有限公司研制开发的巴洛沙星片治疗泌尿系统细菌性感染的有效性和安全性,我们进行了以下研究。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 年龄18~65岁的轻、中度泌尿道细菌性感染病人(包括轻度急性肾盂肾炎、下尿路感染),男女不限,已签署知情同意书,试验前24 h内未使用其他抗菌药物或用后无效者(病原学检查仍阳性)。试验方案经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批后实施。

1.1.2 排除标准 对喹诺酮类药物过敏者或高敏体质者;有严重心、肝、肾疾患或糖尿病病人;妊娠、哺乳期妇女;有精神、神经系统疾病病人;吸毒者;依从性差或生命垂危,不能完成疗程者;心电图QT间期延长者或需要联合应用QT间期延长的药物者如奎尼丁(Quinidine)、胺碘酮(Amiodarone)等抗心律失常药物;血白细胞计数低于3.0×10^9个/L者;3月内参加过其他新药临床试验者;需全身联合应用其他抗菌药物治疗者。

1.2 试验设计

采用多中心随机双盲对照临床试验设计方法。利用SAS

作者介绍:辛小娟(1972-),女,主治医师,
研究方向:抗感染药物的临床研究。

软件在计算机上产生随机编号,所有参研对象按随机数字编号被分配到 A、B 2 组。试验结束后,公证人员及有关人员通过 2 次揭盲一起揭开盲底:第 1 次揭盲揭晓 1 ~ 229 号病人分别使用的为 A 药或 B 药,第 2 次揭盲了解 A 药为巴洛沙星,B 药为左氧氟沙星。

1.3 药品与给药方法

试验组予巴洛沙星,每片 0.1 g,江苏联环药业股份有限公司,批号:20050501;对照组予左氧氟沙星片,每片 0.1 g,江苏联环药业股份有限公司,批号:20040601。2 种药物外观一致,均为 0.1 g,bid;疗程 5 ~ 14 d。

1.4 观察指标

①每日记录病人的临床症状及体征变化。②实验室检查:血、尿常规,尿培养,肝、肾功能(总胆红素、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐),心电图检查于试验前及试验后各做 1 次。

1.5 评价指标及标准

1.5.1 评价指标 一般病情、临床症状、体征分析;血、尿常规,肝、肾功能,尿培养及心电图有无与受试药物相关的变化;对疾病的转归有无负面影响。

1.5.2 临床疗效判断标准(按照"抗菌药物临床研究指导原则"分为以下 4 级):

①痊愈:症状、体征、实验室检查和病原学检查 4 项均恢复正常;

②显效:病情明显好转,但上述 4 项有 1 项未完全恢复正常;

③进步:用药后病情有所好转,但不够明显;

④无效:用药后 72 h 后病情无明显进步或加重者。

根据痊愈和显效病例计算其有效率。

1.5.3 细菌学疗效评价标准:

①清除:治疗结束后原有致病菌消失;

②部分清除:原有多种致病菌中有几种已被清除;

③未清除:治疗结束后原有的致病菌依然存在。

④再感染:在治疗结束后第 1 d 分离到 1 种新的致病菌,并出现新的感染症状和体征,需要给予治疗;

⑤替换:在治疗结束后第 1 d 分离到 1 种新的致病菌,但没有任何临床症状,不需要进行治疗;

1.6 不良反应评价标准

评价不良反应和化验值异常与试验药物的关系:按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级进行评价,前三者统计为不良反应。

1.7 统计学方法

临床资料采用 SAS 统计软件进行统计学处理,计量资料比较采用 t 检验;等级资料用 χ^2 检验、秩和检验及考虑中心效应的 CMH 方法。

2 结 果

2.1 一般资料

2004 年 6 月 ~ 2004 年 10 月各研究中心选择门诊及住院病人共 229 例,剔除 14 例(因用药后无记录剔除 6 例,因不符合入选标准剔除 4 例,因对试验药或对照药耐药剔除 3 例,因治疗后未复查剔除 1 例),实际纳入资料分析(FAS)的病例共 215 例,其中试验组 105 例,对照组 110 例。2 组病人年龄、性别、体重、病情程度、病程等一般性资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),说明 2 组具有可比性。见表 1。

2.2 临床疗效

试验组与对照组痊愈率分别为 77.1%与 81.8%,有效率分别为 96.2%与 97.3%。2 组疗效差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。试验组细菌阳性 82 例,临床疗效判断痊愈率 80%(66/82),有效率 100%(82/82);对照组细菌阳性 85 例,痊愈率 82%(70/85),有效率 98%(83/85)。2 组比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

2.3 细菌学疗效

试验组与对照组细菌阳性率分别为 78.1%(82/105)与 77.3%(85/110),细菌清除率分别为 95%(78/82)与 94%(80/85)。其中革兰阳性菌的清除率试验组与对照组分别为 97%(28/29)与 85%(22/26);革兰阴性菌的清除率分别为 94%(50/53)与 98%(58/59)。差异均无统计学意义(P>0.05)。2 组均无再感染病例。见表 3。

2.4 药物敏感试验结果

本次研究共分离出致病菌 168 株,分别对其进行 6 种抗菌药物纸片法敏感试验及最低抑菌浓度测定。试验结果显示病原菌对巴洛沙星的敏感率为 92.9%(156/168),对左氧氟沙星的敏感率为 94.0%(158/168),对阿奇霉素的敏感率为 31.0%(51/165),对头孢噻肟的敏感率为 73.8%(124/168),对加替沙星的敏感率为 93.5%(157/168),对阿米卡星的敏感率为 79.0%(132/167)。见表 4。

2.5 安全性评价

试验组不良事件发生率 13.6%(15/110),对照组不良事件发生率为 8.9%(10/112)。2 组不良反应均为轻中度,除 1 例(33 号病例)外,均没有影响药物的继续使用,主要表现为

表 1 2 组一般资料比较

分组	年龄/岁 *	性别/例 ** (男:女)	体重/kg**	病情程度 ***			病程/d****	伴随疾病/例 有:无 *****
				轻	中	重		
对照组(n=110)	39 ± 12	21:89	58 ± 9	69	40	1	22 ± 49	3:107
试验组(n=105)	40 ± 14	22:83	60 ± 10	51	52	2	17 ± 42	3:102

2 组比较,经统计检验:P>0.05;*:t 检验;**:χ^2 检验;***: CMH 检验;****:Wilcoxon 检验;*****:Fisher 检验

消化系统症状，如恶心、腹泻和转氨酶暂时性升高，停药后随访均正常。试验组不良反应发生率 8.2%(9/110)，对照组不良事件发生率为 8.9%(10/112)，差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨 论

巴洛沙星对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌具有广谱抗菌活性，尤其对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、肠球菌等革兰阳性菌的活性优于诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星。其最低杀菌与最低抑菌浓度相近，在体外具有较长时间的抗菌后效应[1,2]。它可通过抑制敏感菌 DNA 旋转酶的活性，从而抑制敏感菌 DNA 合成，导致敏感菌死亡。其抗菌谱广，毒性低，尤其对耐氟喹诺酮类药物的菌株有较强的抗菌作用[3-8]。巴洛沙星的 70% ~ 85%以原形从肾脏排除，因此对于泌尿系统细菌感染有较好的疗效。同时可避免或减少光过敏性和光毒性。由于本品向脑脊液的移行率低，因而也降低了对中枢神经系统的不良反应。本试验表明巴洛沙星与左氧氟沙星治疗细菌性尿路感染的临床疗效、细菌清除率、细菌阴转率、不良反应发生率等与文献报道[9-10]基本一致，差异无统计学意义，表明巴洛沙星与左氧氟沙星具有相近的有效性与安全性。本研究显示巴洛沙星作为广谱抗菌药物抗菌活性强、临床疗效好、不良反应少，值得临床推广应用。

表 2 2 组临床疗效比较 例(%)

疾病	n	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率	有效率
急性肾盂肾炎							
对照组	36	29	5	2	0	(81)	(94)
试验组	36	28	5	3	0	(78)	(92)
下尿路感染							
对照组	74	61	12	1	0	(82)	(99)
试验组	69	53	15	1	0	(77)	(99)
合计							
对照组	110	90	17	3	0	(81.8)	(97.3)
试验组	105	81	20	4	0	(77.1)	(96.2)

2 组疗效、治愈率和有效率比较采用扣除中心间效应的 CMH 方法，统计量为 Q。2 组疗效比较，Q=0.782, P=0.377；2 组痊愈率比较，Q=0.823, P=0.364；2 组有效率比较，Q=0.177, P=0.674

表 3 2 组细菌学疗效比较 株(%)

菌种	试验组(n=105)					对照组(n=110)				
	株数	消除	未消	替换	再感染	株数	消除	未消	替换	再感染
革兰阳性球菌	29	28	0	1	0	26	22	2	2	0
葡萄球菌属	17	17	0	0	0	15	14	0	1	0
肺炎链球菌属	3	3	0	0	0	5	3	2	0	0
粪肠球菌	9	8	0	1	0	5	5	0	0	0
其他	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
清除率			(97)					(85)		
革兰阴性杆菌	53	50	3	0	0	59	58	1	0	0
埃希氏菌属	40	38	2	0	0	41	40	1	0	0
克雷伯菌属	5	5	0	0	0	9	9	0	0	0
肠杆菌属	5	4	1	0	0	6	6	0	0	0
变形杆菌属	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0
其他	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
清除率			(94)					(98)		
合计	82	78	3	1	0	85	80	3	2	0
细菌阳性率			(78)					(77)		
细菌清除率			(95)					(94)		
细菌阴转率			(95)					(94)		

2 组比较，经 χ^2 检验：P>0.05

表 4 细菌抗生素敏感试验结果 株(%)

菌种	株数	巴洛沙星			左氧氟沙星			阿奇霉素			头孢噻肟			加替沙星			阿米卡星		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
革兰阳性球菌	56	55	1	0	52	4	0	19	4	33	33	8	15	53	2	1	29	3	24
葡萄球菌属	33	33	0	0	31	2	0	11	3	19	20	6	7	32	1	0	23	0	10
肺炎链球菌属	8	7	1	0	7	1	0	6	0	2	8	0	0	7	1	0	2	1	5
粪肠球菌	14	14	0	0	13	1	0	2	0	12	4	2	8	13	0	1	3	2	9
其他	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
敏感率			(98)			(93)			(34)			(59)			(95)			(52)	
革兰阴性杆菌	112	101	11	0	106	6	0	31	26	55	91	2	19	104	4	4	103	4	5
埃希氏菌属	81	75	6	0	77	4	0	28	14	39	66	1	14	75	3	3	73	3	5
克雷伯菌属	14	12	2	0	12	2	0	1	7	6	13	0	1	12	1	1	13	1	0
肠杆菌属	11	8	3	0	11	0	0	1	4	6	9	0	2	11	0	0	11	0	0
变形杆菌属	3	3	0	0	3	0	0	1	0	2	3	0	0	3	0	0	3	0	01
其他	3	3	0	0	3	0	0	0	1	2	0	1	2	3	0	0	3	0	0
敏感率			(90)			(95)			(28)			(80)			(93)			(92)	
合计	168	156	12	0	158	10	0	50	30	88	124	10	34	157	6	5	132	7	29
敏感率			(92.9)			(94.1)			(29.9)			(73.8)			(93.5)			(78.6)	

参 考 文 献

[1] 陈 静,吴 勇.巴洛沙星的体外抗菌作用研究[J],医药导报,2006,25(11):1126-1128.

[2] Nakagawa A, Ishigai M,Kato M,et al. Pharmacokinetics of the new fluoroquinolone balofloxacin in mice,rats,and dogs[J].Arzneimittelforschung,1995,45(6):719-722.

[3] 陈 静,汪 晖.巴洛沙星的研究进展[J].医药导报,2006,8(25):779-781.

[4] Kojima K,Ito T, Munemura K,et al. In vitro antibacterial activity of balofloxacin[J]. Jpn J Chemother, 1995,43(5s):60-76.

[5] Ito T, Kojima K, Koizumi K,et al. Inhibitory activity on DHA gyrase and intracellular accumulation of quinolones:structure-activity relationship of Q-35 analogs[J]. Biol Pharm Bull,1994,17(7):927-930.

[6] Kawahara S,Tada A,Nagare H. In vitro antimycobacterial activities of a new quinolone,balofloxacin[J].Kekkaku,2001,76(1):29-31.

[7] Kamijo T,Haruta K,Asano T,et al.General pharmacology of balofloxacin anew oral quinolone antibacterial agent. Effect on the central nervous system, autonomic nervous system and somatic nervous system[J]. Jpn pharmacol Ther,1995,23(s6):121.

[8] Ishizuka N,Kimum K,MatsuzawA M,et al. General pharmacology of balofloxacin, a new oral quinolone antibacterial agent. Effect on the cardiovascular system,smooth muscule,gastrointestinal urinarysystem,blood and inflammation[J]. Jpn Pha rmaco Ther,1995,23(s6):155.

[9] 苗 余,郭慧元.广谱喹诺酮类抗菌药巴罗沙星[J].国外医药抗生素分册,2004,2(25):79-82.

[10] 中岛光好,植松俊彦,福地美保. Balofloxacin 第Ⅰ期临床试验[J].日本化学疗法学会杂志,1995,43(s5):115~140,141~159.

(责任编辑:冉明会)

通 知

《医学教育探索》所有投稿请登陆以下网站完成:

http://yxjyts.cqmu.edu.cn/ch/index.aspx