维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)06－0800－03

甲磺酸加替沙星片治疗急性细菌性感染多中心临床研究

姚云清[1], 吕晓菊[2], 陈勇川[3], 文爱东[4], 陈　明[5]

(1.重庆医科大学临床学院感染科,重庆　400016;2.四川大学华西医院感染科,成都;3.第三军医大学临床药理实验基地,重庆　400000;4.第四军医大学西京医院临床药理实验基地,西安　710032;5.泸州医学院附属医院肾病科,泸州　646000)

【摘　要】目的:评价国产甲磺酸加替沙星片的疗效及安全性。方法:试验组 115 例患者接受甲磺酸加替沙星片 200mg 口服,每日 2 次;对照组 108 例接受盐酸环丙沙星片 250mg,每日 3 次,疗程 7d～14d。结果:试验组与对照组总痊愈率分别为 90.4%与 77.8%,有显著性差异($\chi^2=6.74$, $P<0.01$);总有效率分别为 95.7%与 89.8%,无显著性差异($\chi^2=2.85$, $P>0.05$)。在呼吸系统、泌尿系统与皮肤软组织轻、中度细菌感染中,试验组与对照组的痊愈率、有效率比较均无显著性差异($P>0.05$);在生殖道感染中,试验组痊愈率显著高于对照组($\chi^2=6.72$, $P<0.01$),有效率相似($\chi^2=3.05$, $P>0.05$)。试验组与对照组各种致病菌感染的痊愈率分别为 90.3%与 79.6%,有显著性差异($\chi^2=4.46$, $P<0.05$);有效率分别为 95.1%与 90.3%,两者相似($\chi^2=1.71$, $P>0.05$);细菌清除率分别为 97.1%与 89.2%,有显著性差异($\chi^2=4.85$, $P<0.05$)。两组不良反应发生率分别为 13.8%和 13.9%($P>0.05$)。结论:国产甲磺酸加替沙星片治疗轻、中度急性细菌感染安全、高效。

【关键词】甲磺酸加替沙星;环丙沙星;临床疗效;细菌学疗效

【中国图书分类法分类号】R969.4; R978.1⁺9　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2004－02－27

A randomized comparative study on the effect of gatifloxacin and ciprofloxacin in the treatment of acute bacterial infections

YAO Yunqing, et al

(*Department of Infectious Dieases, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the clinical efficacy and safety of gatifloxacin in the treatment of mild and moderate bacterial infections of respiratory tract, urinary tract, genital tract, skin and soft tissues. *Methods*: 115 patients in study group were treated with gatifloxacin 200mg taken orally q12h, and 108 patients in control group were treated with ciprofloxacin 250mg taken orally q8h for 7days to 14 days. *Results*: The total cure rates of study group and control group were 90.4% and 77.8% ($P<0.01$), respectively. The bacterial positive of study group and control group were 89.6% (103/115) and 86.1% (93/108) ($P>0.05$), respectively. The bacterial eradication rates of the two groups were 97.1% and 89.2% ($P<0.05$), respectively. Sensitivity rates of 196 bacterial strains to gatifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, sipafloxacin, cefataxime and penicillin(for gonococcus) were 100%, 94.9%, 96.9%, 89.8%, 87.8%, 100%, respectively. The differences in bacterial sensitivity rates between gatifloxacin and ciprofloxacin, levofloxacin, sipafloxacin, cefataxime were significant ($P<0.05$). Adverse events were generally mild, and adverse events rates of the two groups were 13.8% and 13.9% ($P>0.05$), respectively. *Conclusion*: Gatifloxacin is a highly effective and well tolerated antibacterial agent for treatment of acute bacterial infections of respiratory tract, urinary tract, genital tract, skin and soft tissues.

【Key words】Gatifloxacin; Ciprofloxacin; Clinical efficacy; Bacteriological effect

本研究采用河南康泰制药集团公司生产的甲磺酸加替沙星片,根据国家药品监督管理局新药临床研究批件第 2001XL0301 号文,由重庆医科大学附属第一医院国家药品临床药理研究基地为负责单位,四川大学华西医院、第三军医大学西南医院、第四军医大学西京医院、泸州医学院附属医院等 4 家医院为参加单位,对本品进行多中心临床研究,与重庆科瑞制药有限责任公司生产的盐酸环丙沙星片随机对照,治疗轻、中度急性呼吸系统、泌尿系统、生殖系统以及皮肤软组织细菌感染,评价其临床疗效、细菌学疗效和安全性。

作者介绍:姚云清(1966－　),男,副教授,博士,
主要研究方向:感染性疾病发病机理与治疗

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料与方法

1.1 病例选择标准

入选病例为 18～65 岁,经临床及病原学诊断为轻、中度急性呼吸系统、泌尿系统、生殖系统以及皮肤软组织细菌感染,本次感染发生后未使用抗生素或使用抗生素无效者。致病菌对试验药及对照药敏感。患者签署了知情同意书。

对喹诺酮类药物过敏的患者、心电图 QT 间期延长者、糖尿病患者、肝肾功异常者、妊娠、哺乳期妇女不入选。

1.2 药品、剂量、给药方法及疗程

甲磺酸加替沙星片(河南康泰制药集团公司生产,批号 20010920)200mg 口服,每日 2 次,疗程 7～14 天。

盐酸环丙沙星片(重庆科瑞制药有限责任公司生产,批号 010902)250mg 口服,每日 3 次,疗程 7～14 天。

1.3 观察项目及方法

1.3.1 临床观察 用药期间每日观察患者症状、体征变化及不良反应发生情况。

1.3.2 实验室常规与生化检查 治疗前、后各查 1 次血/尿常规、肝/肾功能。

1.3.3 细菌学检查 所有患者于用药前、停药后第 1 天分别取标本作细菌培养 1 次。药敏测定方法采用中国药检所提供的药敏纸片及判断标准。

1.4 疗效、不良反应评价和资料统计

临床疗效评价:按痊愈、显效、进步、无效四级评定,痊愈和显效计为有效,据此计算有效率。

细菌学疗效评价:按清除、部分清除、未清除、替换、再感染五级标准进行。

不良反应与药物关系按有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关五级标准,前两者合计为不良反应。

对所得的临床定量资料用 SAS 软件做 t 检验、χ^2 检验,等级资料用 radit 分析,计算 P 值。

2 结 果

2.1 一般资料

本研究入选患者共 274 例,剔除病例 51 例:耐药剔出 22 例,失访 9 例,细菌培养阴性剔出 19 例,因不良反应(恶心)停药 1 例。223 例完成治疗并能进行疗效及不良反应评价(实验组与对照组分别为 115、108 例)。两组年龄、性别、体重、病情程度、疗程等资料相似($P>0.05$),具有可比性;因药品剂型与用法差别,两组用药量有差异($P<0.01$)。

2.2 临床疗效

不同感染病种患者临床疗效评价 试验组与对照组分别治疗 115 例与 108 例不同系统感染病人,总痊愈率分别为 90.4% 和 77.8%,有显著性差异($\chi^2=6.74$,$P<0.01$);总有效率分别为 95.7% 和 89.8%,无显著性差异($\chi^2=2.85$,$P>0.05$)。各个系统感染患者疗效见表 1。呼吸系统感染包括急性支气管炎、肺炎以及化脓性扁桃体炎等;皮肤软组织感染包括疖、痈等;泌尿系统感染包括急性膀胱炎、急性肾盂肾炎等。各系统感染试验组与对照组的痊愈率、有效率均无显著性差异($P>0.05$);在生殖道感染中,观察的均为淋病,试验组与对照组痊愈率分别为 100%(14/14)和 60%(6/10),有显著性差异($\chi^2=6.72$,$P<0.01$);有效率分别为 100%(14/14)和 80%(8/10),二者疗效相似($\chi^2=3.05$,$P>0.05$)。

2.2.2 不同致病菌感染患者临床疗效评价 试验组和对照组各种致病菌感染的痊愈率分别为 90.3% 和 79.6%,有显著性差异($\chi^2=4.46$,$P<0.05$);有效率分别为 95.1% 和 90.3%,两者相似($\chi^2=1.71$,$P>0.05$)。

对革兰阳性菌感染的临床疗效,试验组与对照组的痊愈率分别为 90.5%(38/42)和 78.6%(33/42),有效率分别为 97.6%(41/42)和 90.5%(38/42),无显著性差异(两组痊愈率比较 $\chi^2=2.28$,$P>0.05$;两组有效率比较 $\chi^2=1.91$,$P>0.05$),但甲磺酸加替沙星片治愈率明显高于盐酸环丙沙星片。

对革兰阴性菌感染的临床疗效,试验组与对照组的痊愈率分别为 90.2%(55/61)和 80.4%%(41/51),有效率分别为 93.4%(57/61)和 90.2%(46/51),无显著性差异(两组痊愈率比较 $\chi^2=2.17$,$P>0.05$;两组有效率比较 $\chi^2=0.39$,$P>0.05$),在治疗革兰阴性菌感染疗效相似。

甲磺酸加替沙星片对革兰阳性菌感染和革兰阴性菌感染的痊愈率分别为 90.5%(38/42)和 90.2%(55/61),无显著性差异($\chi^2=0.003$,$P>0.05$),说明甲磺酸加替沙星片在治疗革兰阳性菌感染和革兰阴性菌感染上的疗效相近。

2.3 菌学疗效评价

试验组 115 例分离培养出致病菌 103 株,细菌阳性率为 89.6%,其中革兰阳性菌 42 株,革兰阴性菌 61 株,细菌清除率为 97.1%;对照组 108 例分离培养出致病菌 93 株,细菌阳性率为 86.1%,其中革兰阳性菌 42 株,革兰阴性菌 51 株,细菌清除率为 89.2%,经统计学分析两组细菌清除率和阴转率有显著性差异($\chi^2=4.85$,$P<0.05$)(表 2)。

维普资讯 http://www.cqvip.co

表 1 试验组与对照组临床疗效比较

病种	甲磺酸加替沙星片(试验组)							盐酸环丙沙星片(对照组)						
	例数	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率(%)	有效率(%)	例数	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率(%)	有效率(%)
呼吸系统感染	37	33	2	2	0	89.2	94.6	32	26	2	4	0	81.3	87.5
皮肤软组织感染	19	17	1	0	1	89.5	94.7	21	15	4	2	0	71.4	90.5
泌尿系统感染	45	40	3	1	1	88.9	95.6	45	37	5	1	2	82.2	93.3
总 计	115	104	6	3	2	90.4*	95.7**	108	84	13	9	2	77.8*	89.8**

注:* 两组总痊愈率比较 $\chi^2=6.74, P<0.01$; ** 总有效率比较 $\chi^2=2.85, P>0.05$

表 2 试验组与对照组细菌学疗效比较

菌种	试验组($n=103$)				对照组($n=93$)				
	株数	消除	未消	清除率(%)	株数	消除	未消	替换	清除率(%)
革兰阳性菌	42	41	1	97.6	42	39	2	1	92.9
革兰阴性菌	61	59	2	96.7	51	44	7		86.3
合 计	103	100	3	97.1	93	83	9	1	89.2

注:试验组与对照组细菌清除率、阴转率比较 $\chi^2=4.85, P<0.05$

其中对革兰阳性菌的清除率,试验组为 97.6% (41/42),对照组为 92.9% (39/42),两组比较无显著性差异($\chi^2=1.05, P>0.05$);对革兰阴性菌的清除率,试验组为 96.7% (59/61),对照组为 86.3% (44/51),两组比较有显著性差异($\chi^2=4.10, P<0.05$)。说明甲磺酸加替沙星片对革兰阳性菌和革兰阴性菌的清除均良好。

2.4 安全性评价

本研究纳入不良反应评价的有效病例共 224 例,试验组为 116 例,对照组为 108 例。试验组有 1 例病人出现轻度头晕,10 例出现恶心,2 例胃部不适,1 例皮疹,2 例病人出现 ALT 及 AST 升高,停药后症状消失,试验组不良反应发生率为 13.8% (16/116)。对照组有 2 例病人出现头晕,12 例出现恶心,1 例病人出现腹泻,症状轻微,停药后症状消失,对照组不良反应发生率为 13.9% (15/108)。经统计学分析两组不良反应发生率无显著性差异($\chi^2=2.71e^{-5}, P>0.05$)。试验中未见光敏反应及其他严重不良反应。

3 讨 论

加替沙星(gatifloxacin)是日本杏林公司率先研制成功的一种新型 6-氟-8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药,系第四代喹诺酮类药物,抑制细菌 DNA 旋转酶的活性强大、抗菌作用强,目前国外已用于多种细菌感染的治疗,并取得良好疗效。

本项临床试验采用国产甲磺酸加替沙星片治疗急性呼吸道感染、泌尿道感染、皮肤粘膜感染及淋病 115 例。甲磺酸加替沙星片总痊愈率为 90.4%,总有效率为 95.7%,其中对呼吸系统感染、泌尿系统感染及皮肤软组织感染的有效率分别为 94.6%,95.6%与 94.7%,对淋病感染的有效率为 100%;对各种致病菌感染的临床疗效,痊愈率与有效率分别为 90.3%,95.1%;细菌清除率为 97.1%。临床疗效总痊愈率、细菌感染痊愈率以及细菌清除率比较,甲磺酸加替沙星片均优于环丙沙星,以上结果与文献报道相近[1~7]。

甲磺酸加替沙星片的体外抗菌活性表明对革兰阳性菌及革兰阴性菌有良好的抗菌作用。本次临床试验分离出 196 株致病菌,研究显示甲磺酸加替沙星片对临床分离菌株的体外抗菌作用最佳,优于左氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星和头孢噻肟。说明甲磺酸加替沙星片有较强的广谱抗菌作用特点。

研究表明甲磺酸加替沙星片的不良反应发生率为 13.8%,主要为头昏和胃肠道反应,与对照药物相仿,且与文献报道相近[8],不良反应均较轻微。

综上所述,甲磺酸加替沙星片治疗多种细菌感染性疾病均有良好的临床疗效与细菌学疗效,细菌清除率高,不良反应发生率低且轻,因此适用于治疗呼吸道、泌尿生殖道、皮肤软组织等各种敏感细菌所致的感染。

参 考 文 献

[1] Perry CM, Ormrod D, Hurst M, et al. Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections[J]. Drugs, 2002; 62: 169-207.

(下转第 819 页)

维普资讯 http://www.cqvip.co

晕等不良反应Ⅰ组比较Ⅱ组和Ⅲ组发生率低，可作为 PCIA 临床应用的首选。

PCIA 治疗中最危险的不良反应是呼吸抑制。丁丙喏啡和曲马多都是长效镇痛药，其镇痛作用持续时间长，代谢非常缓慢[2,7-9]，可因较大药物剂量和用药时间过长或 PCIA 使用不当引起呼吸抑制。我们在临床 PCIA 治疗过程中要高度重视药物的不良反应，选择最低有效镇痛浓度(minimum effective analgesie concentration MEAC)，避免和减少药物不良反应的发生。

三组不同配伍的药液用于术后 PCIA 效果满意。Ⅰ组病人不良反应发生率低，是临床应用 PCIA 首选的最佳剂量。

参 考 文 献

[1] 王 玲. 疼痛的评估与测量[M]. 见罗爱伦，主编. 病人自控镇痛. 第 1 版，北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，199;6:31.

[2] Cowan A, Lewis JM, Macfalane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine: a new antinociceptive agent [J]. Br J pharmacol, 1977;60:537-545.

[3] Walsh SL, Preston KL, Stetzer ML, et al. Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling Effects at higher dose[J]. Clin pharmacol Ther, 1994;55:569-580.

[4] Katz WA. Pharmacology and clinical with tramadol in osteoarthri tis[J]. Drugs, 1996;52(Suppl 3):39-47.

[5] Lehmann KA. Tramadol in acute pain[J]. Drugs, 1997;53(Suppl 2):25-33.

[6] Lattanzi R, Negri L, Schmidhammer H, et al. Antinociceptive Activity of a novel buprenorphine analogue[J]. Life Sci, 2002;70(18):2177-2185.

[7] Ben-Abraham R, Beltrutti D, Niv D, et al. The benefit of combining spinal morphine and intravenous buprenorphine for perioperative pain[J]. Harefuah, 2001;140(8):709-712, 806.

[8] Crudes NM, Danneman PJ, Wixson SK, et al. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rots and mice[J]. Contemp Top Lab Anim Sci, 2001;40(2):7.

[9] Cpwan A, doxey JC, Harry E JR. The animal pharmacology buprenorphine[J]. Br Jpharmacol, 1977;60:547-554.

(上接第 802 页)

[2] Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Crist C J, et al. Comparison of in vitro activities of gatifloxacin and ciprofloxacin against four taxa of rapidly growing mycobacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002;46:3283-3285.

[3] Matsuzaki K, Watabe E, Yoshimori K, et al. Antibacterial activity of gatifloxacin against various fresh clinical isolates in 2002[J]. Jpn J Antibiot, 2002;55:800-807.

[4] Callegan MC, Ramirez R, Kane ST, et al. Antibacterial activity of the fourth-generation fluoroquinolones gatifloxacm and moxifloxacin against ocular pathogens[J]. Adv Ther, 2003;20:246-252.

[5] Kishii R, Takei M, Fukuda H, et al. Contribution of the 8-methoxy group to the activity of gatifloxacm against type Ⅱ topoisomerases of Streptococcus pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003;47:77-81.

[6] Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, et al. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates[J]. Am J Ophthalmol, 2003;136:500-505.

[7] Hosaka M. Antibacterial property and clinical effect of gatifloxacin, a novel quinolone antibacterial agent[J]. Nippon YaktYakurigaku Zasshi, 2003;121:447-456.

[8] Tarshis GAD, Miskin BM, Jones TM, et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randonized study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001;45:2358-2362.