维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)06－0758－05

新喹诺酮类抗菌药加替沙星随机对照治疗呼吸系统感染临床研究

袁 喆[1], 肖永红[2], 郑行萍[1], 陈 海[1]

(1.重庆医科大学临床学院感染科,重庆 400016;2.北京大学临床药理研究所,北京 100083)

【摘 要】目的:评价国产加替沙星氯化钠注射液治疗呼吸系统感染的有效性与安全性。方法:采用多中心随机双盲对照试验设计,以盐酸左氧氟沙星注射液为对照药,试验组和对照组剂量均为每次 200mg,每日 2 次,静脉滴注,疗程 7～14 天。结果:试验组 40 例,对照组 39 例。试验组与对照组的临床有效率与痊愈率分别为 95%、65%与 94.87%、64.1%,细菌清除率分别为 86.8%和 81.1%,不良事件发生率分别为 7.5%和 10.2%,以上结果统计学均无显著性差异($P>0.05$)。加替沙星对革兰阳性菌的抗菌活性优于其他几种抗生素,对革兰阴性菌的抗菌活性与其他几种抗生素相近或略优。结论:国产加替沙星抗菌谱广、抗菌活性强,是一个高效、安全的抗菌药物,治疗呼吸系统感染疗效肯定。

【关键词】加替沙星;左旋氧氟沙星;随机对照;呼吸系统感染

【中国图书分类法分类号】R969.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－03－26

A randomized controlled clinical study on a new quinolone, gatifloxacin, in the treatment of respiratory tract infections

YUAN Zhe, et al

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

【Abstract】 *Objective*: To evaluate the safety and efficacy of domestic intravenous gatifloxacin in the treatment of respiratory tract infections. *Methods*: A multicenter, double－blind, randomized controlled clinical trials of intravenous gatifloxacin and levofloxacin on patients with respiratory tract infections were conducted. The regimen of the two groups were 0.2g, twice daily, 7～14days. Both drugs were given intravenously. *Results*: In this trial, 40 patients were enrolled in gatifloxacin group, 39 patients were enrolled in levofloxacin group. The overall efficacy rates and cure rate in trial and control group were 95%, 65% and 94.87%, 64.1% respectively. The bacterial clearance rates were 86.8% and 81.1% respectively in two groups. The adverse drug reaction rates were 7.5% and 10.2% in trial and control group respectively. There were no statistically significant differences in the above results between the two groups. The activity of gatifloxacin against gram－positive organisms was generally higher than that of the other 4 antibacterial agents. Antibacterial activity of gatifloxacin against gram－negtive bacterium was similar or stronger than the other antibacterial agents. *Conclusion*: The results suggest that domestic gatifloxacin injection with powerful antibacterial activity and wide spectrum is a highly effective and safe broad－spectrum new quinolone in treating respiratory tract infections.

【Key words】 Gatifloxacin; Levofloxacin; Randomized controlled; Respiratory tract infections

加替沙星(gatifloxacin)是一种新型喹诺酮类合成抗菌药物,8 位有甲氧基。与其他喹诺酮类药物相比,其特点为不仅保持了第三代喹诺酮类药物对革兰阴性菌强的抗菌活性、而且对革兰阳性菌、支原体、衣原体、厌氧菌以及分枝杆菌等也有较好的抗菌作用,无潜在的光敏毒性。本临床试验对国产加替沙星氯化钠注射液(重庆普惠药物科技发展有限公司研制)与盐酸左旋氧氟沙星注射液随机双盲对照治疗呼吸系统感染 79 例,以评价其临床疗效和不良反应。

1 材料与方法

1.1 试验设计

采用区组随机化,多中心、平行、随机对照双盲试验方法

1.2 试验药品及给药方案

试验药 加替沙星氯化钠注射液 200mg/100ml/瓶,重

作者介绍:袁 喆(1965－),男,副主任医师,博士,
主要研究方向:感染性疾病及抗菌药物临床药理研究.

维普资讯 http://www.cqvip.com

庆普惠药物科技发展有限公司研制，批号 010201，每次 200mg，每日 2 次，静脉滴注，疗程 7～14 天。

对照药 盐酸左氧氟沙星注射液 200mg/100ml/瓶，重庆莱美药物科技发展有限公司生产，批号 010921，每次 200mg，每日 2 次，静脉滴注，疗程 7～14 天。

1.3 病例选择

年龄 18～65 岁的住院或门诊患者，性别不限，临床症状、体征、实验室检查均符合呼吸系统细菌感染的诊断标准；48 小时内未接受有效的抗菌药物治疗或用过后确证无效，无严重心、肝、肾、造血系统及神经系统严重合并症；无喹诺酮类药物过敏史；细菌阳性率达 90%。

1.4 疗效评价标准

临床疗效评价标准按痊愈、显效、进步及无效四级评定，痊愈与显效合计为有效，并据此计算有效率。

1.5 细菌学评价标准

1.5.1 对致病菌在治疗前、治疗中及停药后第 1 日各作细菌分离鉴定 1 次。

1.5.2 对分离的致病菌做加替沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星、头孢噻肟 5 种抗菌药物纸片法药敏及最低抑菌浓度测定。

1.5.3 细菌学疗效评价标准按清除、部分清除、未清除、替换及再感染五级标准。

1.6 安全有效性监测

1.6.1 试验期间逐日观察症状、体征变化，并密切观察各种不良反应的发生时间、表现、程度、处理及结果。

1.6.2 实验室及辅助检查

血、尿常规及肝肾功能：用药前、治疗中及停药后第 1 日各查 1 次。

X 光胸片：治疗前及治疗结束后各检查 1 次。

1.6.3 不良事件评价标准

评价不良事件和化验值异常与所试验药物的关系：按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关五级进行评价，前三者计为不良反应。

1.7 统计学分析

临床试验资料用 SPSS10 统计软件按性质不同进行相应统计分析处理，定量资料进行 t 检验，定性资料进行卡方检验或精确概率法检验，比较试验与对照组各项指标是否有统计学差异。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较（表 1）

加替沙星组与左氧氟沙星组在平均年龄、性别、平均体重、病情程度、平均给药量、疗程、给药前体温及白细胞升高的例数、平均体温转正常天数方面均无显著性差异（$P>0.05$）；加替沙星组的平均白细胞转正常天数小于左氧氟沙星组，有显著性差异（$P<0.05$）。

表 1 一般临床资料比较

项目	试验组	对照组	P 值
例数	40	39	
性别（男/女）	23/17	21/18	0.298
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	41.85±13.21	42.76±14.51	0.975
体重（kg，$\bar{x}\pm s$）	62.05±11.73	60.38±9.32	0.858
疗程（d，$\bar{x}\pm s$）	9.48±2.46	8.73±2.95	0.863
病情（轻/中/重）	8/28/4	7/29/3	0.749
发热病例数	35	33	0.908
白细胞或中性升高病例数	31	28	0.767
平均体温转正常天数	2.60±1.40	3.10±1.60	0.684
平均白细胞转正常天数*	4.1±1.30	6.8±1.50	0.019
药量（g，$\bar{x}\pm s$）	3.28±0.85	3.35±0.88	0.873
细菌阳性率（%）	95	94.80	0.641

* $P<0.05$

2.2 临床疗效评价（表 2）

加替沙星组 40 例中，痊愈率为 65%，有效率为 95%；左氧氟沙星组 39 例中，痊愈率为 64.1%，有效率为 94.87%；两组比较无显著性统计学差异（$P>0.05$）。

表 2 各组随机对照试验临床疗效评价

病种	加替沙星（$n=40$）					左氧氟沙星（$n=39$）					
	例数	痊愈	显效	进步	无效	例数	痊愈	显效	进步	无效	P 值
化脓性扁桃体炎	7	6	1	0	0	4	4	0	0	0	
急性支气管炎	3	2	0	0	1	9	8	1	0	0	
肺炎	16	11	5	0	0	12	9	2	1	0	
慢支伴感染	6	4	1	1	0	10	2	7	1	0	
支扩伴感染	7	3	4	0	0	2	2	0	0	0	
肺脓肿	1	0	1	0	0	2	0	2	0	0	
总计	40	26	12	1	1	39	25	12	2	0	
痊愈率（%）			65%					64.10%			0.934
有效率（%）			95%					94.87%			0.979

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 不同细菌感染的临床疗效

病种	加替沙星（$n=40$）					左氧氟沙星（$n=39$）				
	株数	痊愈	显效	进步	无效	株数	痊愈	显效	进步	无效
金葡菌	6	5	1	0	0	5	4	1	0	0
表皮葡萄球菌	4	2	1	1	0	3	2	1	0	0
肺炎链球菌	3	3	0	0	0	2	1	1	0	0
化脓性链球菌	3	2	1	0	0	4	2	1	1	0
草绿色链球菌	2	1	0	1	0	3	1	1	0	1
产气肠杆菌	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
聚团肠杆菌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
阴沟肠杆菌	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0
变形杆菌属	3	2	1	0	0	2	1	1	0	0
肺炎克雷伯菌	6	5	0	1	0	7	5	0	1	1
臭鼻克雷伯菌	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
弗氏柠檬酸杆菌	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
液化沙雷氏菌	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
流感嗜血杆菌	3	2	1	0	0	5	2	2	1	0
铜绿假单胞菌	3	1	1	1	0	1	0	1	0	0
卡他莫拉氏菌	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
合计	38	27	7	4	0	37	20	12	3	2
有效率（%）			89.5%					86.5%		

表 4 细菌清除率比较

菌种	加替沙星（$n=40$）				左氧氟沙星（$n=39$）			
	株数	消除	未消	替换	株数	消除	未消	替换
革兰阳性球菌	18	17	1		17	15	2	
金葡菌	6	6			5	5		
表皮葡萄球菌	4	4			3	2	1	
肺炎链球菌	3	3			2	2		
化脓性链球菌	3	3			4	4		
草绿色链球菌	2	1	1		3	2	1	
清除率（%）		94.4				88.2		
革兰阴性杆菌	20	16	4		20	15	5	
产气肠杆菌	1	1						
聚团肠杆菌					1	1		
阴沟肠杆菌	1	1			2	1	1	
变形杆菌属	3	2	1		2	2		
肺炎克雷伯菌	6	5	1		7	5	2	
臭鼻克雷伯菌					1	1		
弗氏柠檬酸杆菌	1	1						
液化沙雷氏菌	1		1					
流感嗜血杆菌	3	3			5	4	1	
铜绿假单胞菌	3	2	1		1		1	
卡他莫拉菌	1	1			1	1		
清除率（%）		80				75		
合 计	38	33	5		37	30	7	
细菌阳性率（%）		95%				94.8%		
细菌清除率（%）		86.8%				81.1%		

2.3 细菌学评价

2.3.1 试验药及对照药对不同细菌感染患者的临床疗效（表 3）

不同细菌感染患者应用加替沙星与左氧氟沙星治疗，其有效率分别为 89.5%与 86.5%，临床疗效均无显著性差异（$P>0.05$）。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.3.2 细菌培养阳性率、细菌清除率(表 4)

本试验共 79 例,分离出致病菌 75 株,其中,革兰阳性菌 35 株,革兰阴性菌 40 株。试验组及对照组细菌阳性率分别为 95% 及 94.8%。加替沙星组细菌清除率为 86.8%,其中对革兰阳性菌为 94.4%,对革兰阴性菌为 80%,左氧氟沙星组细菌清除率为 81.1%,其中对革兰阳性菌为 88.2%,对革兰阴性菌为 75%,两组比较均无显著性差异($P>0.05$)。

2.3.3 细菌纸片法药敏结果

纸片法药敏结果显示临床分离的 75 株革兰阳性球菌和革兰阴性菌致病菌对加替沙星、左旋氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星、头孢噻肟的敏感率分别为 100%与 95%、94.29%与 92.5%、94.29%与 87.5%、100%与 92.5%、91.43%与 95%。无显著性差异($P>0.05$)。

2.3.4 最低抑菌浓度(MIC)的测定(表 5)

表 5 临床分离致病菌对加替沙星等 5 种抗菌药物的体外抗菌活性比较(mg/L)

菌种	加替沙星			左氧氟沙星			环丙沙星			司帕沙星			头孢噻肟		
(株数)	MIC_r	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_r	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_r	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_r	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_r	MIC_{50}	MIC_{90}
金葡菌(11)	<0.03~0.06	0.03	0.06	<0.03~1	0.125	0.25	<0.03	0.25	0.5	<0.03~0.5	0.125	0.5	0.125~16	1	8
表皮葡萄球菌(7)	<0.03~0.25	0.06	0.25	<0.03~1	0.25	0.5	<0.03~2	0.25	1	<0.03~1	0.06	0.5	<0.03~8	2	8
肺炎链球菌(5)	<0.03~0.06	0.03	0.06	0.03~0.25	0.06	0.25	<0.03~0.5	0.06	0.5	<0.03~0.25	0.03	0.125	0.25~1	0.25	0.5
化脓性链球菌(7)	<0.03~0.06	0.03	0.06	0.06~1	0.125	0.5	0.125~1	0.25	0.5	<0.03~0.125	0.06	0.125	0.06~4	0.5	2
草绿色链球菌(5)	<0.03~0.25	0.03	0.125	<0.03~1	0.25	0.5	0.25~1	0.25	0.5	0.06~1	0.125	0.5	1~4	1	2
产气肠杆菌(1)	<0.03			<0.03			<0.03			0.06			0.06		
聚团肠杆菌(1)	<0.03			0.06			0.125			<0.03			0.06		
阴沟肠杆菌(3)	<0.03~0.06			0.03~0.06			0.03~0.125			0.06~0.125			<0.03~2		
变形杆菌属(5)	0.03~0.125	0.06	0.125	0.03~0.5	0.06	0.125	<0.03~1	0.06	0.25	<0.03~0.25	0.06	0.125	<0.03~8	1	2
肺炎克雷伯菌(13)	<0.03~4	0.125	1	<0.03~16	0.25	2	<0.03~32	0.25	2	<0.03~8	0.125	4	<0.03~64	0.5	4
臭鼻克雷伯菌(1)	0.5			0.25			0.125			0.5			1		
弗氏柠檬酸杆菌(1)	0.06			0.25			0.5			1			0.5		
液化沙雷氏菌(1)	0.06			0.125			0.5			0.25			0.25		
流感嗜血杆菌(8)	<0.03~16	0.125	0.5	<0.03~16	0.25	1	<0.03~32	0.25	2	0.03~32	0.125	1	0.06~128	4	88
铜绿假单胞菌(4)	0.25~16			0.25~32			0.5~32			0.5~8			4~64		
卡他莫拉菌(2)	0.06~0.5			0.06~0.5			0.125~0.5			0.03~0.06			<0.3~0.5		

MIC 值测定显示,加替沙星对金葡菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌等革兰阳性菌体外抗菌活性优于其他几种抗生素;对革兰阴性菌的体外抗菌活性与其他几种抗生素相当。

2.4 安全性评价

试验组中有 3 例出现不良反应,其中,2 例出现恶心,1 例出现上腹不适,继续用药,经对症处理后症状消失。试验组不良反应发生率为 7.5%(3/40)。

对照组有 4 例出现不良反应,其中 2 例出现头晕,1 例出现恶心,均继续治疗,停药后症状消失;1 例出现转氨酶轻度升高(ALT19→43U/L),继续用药,停药后恢复。对照组不良反应发生率为 10.2%(4/39)。经统计学分析两组不良反应发生率无显著性差异($P>0.05$)。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)为一种新型喹诺酮类抗菌药物,本品静脉滴注,血浓度高,血清蛋白结合率低,体内分布广泛,半衰期在 11.1±4.1h 之间,抗菌活性强,抗菌谱广,尤其是增强了对革兰阳性球菌、厌氧菌、支原体及衣原体等的抗菌活性,临床有效率高。不良反应低,由于结构中 8 位甲氧基的引入,减轻了中枢神经的毒副作用和光毒性[1]。

本项临床实验共治疗呼吸系统细菌感染性疾病 79 例,加替沙星有效率为 95%,细菌清除率为 86.8%,其中对革兰阳性菌清除率为 94.4%,对革兰阴性菌清除率为 80%,取得了满意的临床疗效和细菌学疗效。本次临床分离的致病菌共 75 株,加替沙星组分离到 38 株,清除 33 株,对各种致病菌感染病例的有效率为 89.5%,说明加替沙星具有广谱,抗菌作用强大和对多种致病菌感染包括革兰阳性菌、革兰阴

维普资讯 http://www.cqvip.com

性菌引起的感染具有高疗效的特点,以上结果与国外文献报道相似[2]。

加替沙星对常见的呼吸系统致病菌均有很强的抗菌作用。对临床分离的 75 株细菌的体外抗菌活性表明,加替沙星对革兰阳性菌的体外抗菌活性为 $MIC_{90}\leqslant 0.25mg/L$,优于其他几种抗生素,其中对金黄色葡萄球菌的为 MIC_{90} 为 0.06mg/L,对表皮葡萄球菌的 MIC_{90} 为 0.25mg/L,对链球菌的 MIC_{90} 为 0.06~0.125mg/L,其抗菌活性是左氧氟沙星、环丙沙星及司帕沙星的 2~8 倍,同时也强于第三代头孢菌素的头孢噻肟;对革兰阴性菌大多数菌株有良好的抗菌活性与其他几种抗生素相当或略优,与文献报道结果相似[3]。加替沙星对厌氧菌的活性是环丙沙星和氧氟沙星的 4~32 倍,相当于司帕沙星。加替沙星对肺炎支原体的体外活性是第三代喹诺酮类药物的 8~32 倍,对肺炎衣原体的活性相当于司帕沙星,是环丙沙星和左氧氟沙星的 4~16 倍,而低于克拉霉素。另外,加替沙星对分支杆菌活性相当于或优于司帕沙星,远优于氧氟沙星。近年来,由于多重耐药结核分支杆菌在全球有逐渐增多之势,与其他抗结核药物没有交叉耐药的司帕沙星的问世,曾使人们对它在治疗结核方面抱以厚望,但由于其光敏副反应较大,治疗结核疗程长,严重限制了其在临床的应用,而无潜在光敏副反应的加替沙星的出现,重新唤起了人们用喹诺酮类药物治疗多重耐药结核的希望[4,5]。

安全性评价结果显示加替沙星不良反应多数为轻度,停药后症状消失。以胃肠道反应和中枢神经系统反应为主,主要表现为:头晕、恶心等。不良反应发生率为 7.5%,与国外文献报道结果相似[6]。

综上所述,加替沙星临床用于治疗由敏感菌引起的呼吸系统感染,可获得较好的临床疗效及微生物学疗效,不良反应较少,耐受性好,是一安全有效的新型广谱抗菌药物。

参 考 文 献

[1] Denimis M, Grasela D. Clinical pharmacoloy of gatifloxacin, a new fluoroquinolone[J]. Clin Infect Dis, 2000; 31 (supply2): 51 - 58.

[2] 许铁勇. 新喹诺酮类抗菌剂 AM1155[J]. 国外医药抗生素分册, 1998; 19(4): 302 - 305.

[3] Piddock LV, Johnson M, Ricci V, et al. Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone - resistant pathogens of the lower respiratory tract[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998; 42(11): 2956 - 2960.

[4] 杜 煜, 郭惠元. 广谱、高效、低毒的新喹诺酮类抗菌药物加替沙星[J]. 国外医药抗生素分册, 2001; 22(1): 34 - 40.

[5] Wakabayashi E, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity of AM - 1155, a novel 6 - fluoro - 8 - methoxy quinolone [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1994; 38(3): 594 - 601.

[6] Banernfeind N. A Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay12 - 8039, gatifloxacin (AM1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin[J]. J Antimicrob Chemother, 1997; 40: 639 - 651.