维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)03－0272－03

乳酸司氟沙星注射剂多中心临床疗效观察

黄文祥,王其南,贾 蓓,时 德,肖永红,郑行萍

(重庆医科大学临床学院感染科 重庆 400016)

【摘 要】目的:评价司氟沙星注射剂治疗细菌性感染的疗效和安全性。方法:采用随机对照开放试验,在三所医院临床观察本品治疗各种感染 100 例,其中 60 例与氧氟沙星作随机对照;司氟沙星 200mg～300mg,qd;氧氟沙星 200mg,bid。结果:司氟沙星临床有效率、细菌清除率、细菌敏感率和不良反应发生率分别为 83.3%、91.1%、93.9%、12%,氧氟沙星为 81.7%、90%、91.4%、10%,两组疗效和安全性经统计学处理无显著性差异($P>0.05$)。司氟沙星的主要副反应为胃肠道反应和皮疹,无光过敏反应发生。结论:司氟沙星抗菌谱广,抗菌活性强,每天用 200mg 治疗敏感菌所致的中至重度感染有较好的临床疗效。

【关键词】司氟沙星;氧氟沙星;临床疗效

【中国图书分类法分类号】R961 【文献标识码】A 【收稿日期】2000－12－27

A multicenter randomized clinical study on the efficacy and safety of intravenous sparfloxacin lactate vs ofloxacin in the treatment of bacterial infections

Huang Wen－xiang, et al

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

【Abstract】 ***Objective***: To evaluate the clinical efficacy and safety of intravenous sparfloxacin lactate (SPLX) administration in the treatment of bacterial infections. ***Methods***: A randomized open trial was conducted in 3 multicenter controlled trials. 160 patients were admitted into the study, including 60 cases in the control group (ofloxacin, OFLX). The dosage of SPLX was 200mg qd and that of OFLX was 200mg bid. ***Results***: In the SPLX group, 88.3% of patients were clinically cured or improved compared with 81.7% of the patients in the OFLX group ($P>0.05$). The eradication rates of pathogens were 91.1% and 90%, respectively ($P>0.05$). Bacterial eradication rates were similar in both treatment groups. Drug－related adverse events were reported in 12% of patients receiving SPLX and in 10% of patients administered of OFLX. Gastrointestinal and rash adverse events were the most common ones reported in each treatment group. There is no photosensitivity reaction in both groups. The results of in vitro activity of SPLX showed good activity against many Gram－negative organisms and were similar to those of OFLX. The activity against Gram－positive organisms was higher than that of OFLX. ***Conclusion***: Intravenous treatment with 200mg SPLX qd is as effective as the treatment with 200mg OFLX bid in patients with acute and serious infectious diseases caused by sensitive pathogens.

【Key words】 Anti－infective agents; Parfloxacin; Ofloxacin; Clinical efficacy safety

司氟沙星(SPLX)的口服制剂已广泛用于临床并取得较好疗效[1,2],现国内又制成其静脉制剂,我们从 1999 年 7 月到 2000 年 2 月以司氟沙星静脉制剂治疗 100 例各类中、重度感染,60 例与氧氟沙星作对照,40 例为开放试验,观察其临床疗效和不良反应。

1 材料与方法

1.1 病例选择 160 例患者,男 90 例,女 70 例,年龄 38±15 岁,试验组 60 例,对照组氧氟沙星(OFLX)60 例,开放组 40 例。试验前经临床、实验室及细菌学证实需静脉给药的中、重度感染患者,均无严重心、肝、肾、造血系统及神经系统

作者介绍:黄文祥(1964－),硕士,四川自贡,副主任医师。主要研究方向:抗生素。

维普资讯 http://www.cqvip.com

合并症,无喹诺酮过敏史。司氟沙星治疗呼吸道感染 36 例,消化道感染 20 例,泌尿道感染 28 例,其他系统感染 16 例,各系统分别有 21 例、18 例、12 例、9 例共 60 例与 OFLX60 例作对照(采用随机数字表进行非盲法随机对照研究)。

1.2 药品、剂量与疗程 乳酸司氟沙星注射剂 100mg/100ml,批号 990506,由成都倍特药业有限公司研制提供,用法:200ml/次,qd,疗程 7～10 天,病情严重者增加为 300ml/次,疗程延至 14 日。对照药氧氟沙星注射液 200mg/100ml,批号 9912212,由四川奇力制药有限公司提供,用法:200ml/次,静滴,bid,疗程 7～10 天,病情严重者增为一日三次,疗程延至 14 日。

1.3 实验室检查

1.3.1 化验检查 治疗前后查血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能试验(ALT、ALP、TB、DB、BUN、Cr)。泌尿道及消化道感染疗程大于 1 周者,增加检查小便及大便常规一次;治疗后出现化验异常者随访至恢复正常;下呼吸道感染者,治疗前后各作一次 x 线胸片检查。

1.3.2 细菌学检查 治疗前后第一天各作一次细菌培养,用药前小便培养阳性者,菌落计数大于 10^5cfu/ml。将分离的细菌作 SPLX、OFLX、环丙沙星(CPLX)、阿米卡星、头孢三嗪的纸片法药敏试验。同时对分离的 146 株细菌采用试管二倍稀释法作体外抗菌活性测定,以确定最低抑菌浓度(MIC),临界耐药浓度分别为:SPLX 2mg/L,OFLX 2mg/L,CPLX 2mg/L,阿米卡星 16mg/L,头孢三嗪 8mg/L。

1.4 药效评价标准 按卫生部药政局颁发的抗感染药物临床研究指导原则,进行痊愈、显效、进步、无效四级评定,痊愈和显效判为有效,计算有效率。细菌学疗效评价标准按清除、部分清除、未清除、替换、再感染五级评定,计算细菌清除率、敏感率、阳性率。不良反应按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关五级标准评价,前三项计为不良反应,计算不良反应发生率。

1.5 统计学分析 临床试验资料经审核后用 SAS 软件进行统计处理分析,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用 Ridit 分析。

2 结 果

2.1 病例:各组病人的性别、年龄、体重、用药时间、感染严重程度、合并基础疾病、病原学情况相近,无显著差异。纳入统计分析的合格病例 160 例。

2.2 国产乳酸司氟沙星葡萄糖注射液与氧氟沙星注射液随机对照治疗细菌性感染的疗效。

2.2.1 临床疗效分析 试验组 60 例病人,总有效率 88.3%,痊愈率 66.7%;对照组 60 例病人,总有效率 81.7%,痊愈率 60%。试验组的疗效略优于对照组,但无显著差异($P=0.306;0.449$)。

2.2.1.1 呼吸道感染 试验组 21 例病人,有效率 81%;痊愈率 47.6%,细菌阳性率 90.5%。共分离出 21 株细菌(2 例病人为复数菌感染),治疗后细菌清除 18 株,未清除 3 株,替代 1 株,细菌清除率和阴转率分别为 85.7% 和 80.95%。对照组有效率和痊愈率分别为 71.4% 和 38.1%,细菌阳性率 85.7%。共分离细菌 19 株(1 例为复数菌感染),治疗后 17 株被清除,细菌清除率和阴转率分别为 89.5% 和 88.9%。($P=0.533;0.469$)

2.2.1.2 泌尿生殖道感染 试验组 18 例病人,有效率 88.9%,痊愈率 66.7%,细菌阳性率 88.9%。分离出细菌 16 株,治疗后阴转 14 例,细菌清除率和阴转率均为 87.5%。对照组 18 例病人,有效率 83.3%,痊愈率 66.7%,细菌阳性率 77.8%。共分离出细菌 14 株。治疗后细菌清除率 100%,阴转率为 85.7%。两组各率比较无显著性差异($P=1;0.5$)。

2.2.1.3 消化道感染 试验组共 12 例,全部痊愈。治疗前细菌阳性率 100%,治疗后细菌均被清除。对照组全部治愈。治疗前有 9 例病人分离出细菌,阳性率为 75%,治疗后 9 株细菌全部被清除。

2.2.1.4 其它感染 试验组 9 例病人,有效率和痊愈率为 88.9% 和 66.7%,细菌阳性率 100%。共分离细菌 11 株(2 例复数菌),治疗后阴转 7 例,细菌清除率为 81.8%,阴转率 77.8%。对照组有效率和痊愈率为 77.8% 和 44.4%,细菌阳性率 100%。共分离出细菌 10 株(1 例为复数菌感染),治疗后 6 例病人细菌阴转,细菌阴转率 66.7%,清除率 70%。

2.2.2 各种细菌感染的疗效分析 试验组共分离细菌 60 株,所致感染治愈 39 例、显效 13 例、进步 8 例,总痊愈率 65%,有效率 86.7%。对照组共分离细菌 52 例,所致感染治愈 29 例、显效 13 例、进步 10 例,总痊愈率为 55.8%,有效率为 80.7%。试验组对各种细菌所致感染的有效率和痊愈率高于对照组,经统计学分析无显著差异。

(1) 对革兰氏阳性菌感染:

试验组:共分离 G^+ 菌 11 株。痊愈 8 例、显效 2 例、进步 1 例、痊愈率为 72.7%,有效率 90.9%。对照组:共分离出 G^+ 菌 13 株。痊愈 8 例、显效 4 例、进步 2 例,痊愈率为 57.1%,有效率为 85.7%。试验组与对照组治疗 G^+ 菌感染有效率相似,试验组痊愈率高于对照组,但无显著差异($P=0.352$)。

(2) 对革兰氏阴性菌感染:试验组分离出 G^- 菌 49 株。经治疗后,痊愈 31 例、显效 11 例、进步 7 例。

维普资讯 http://www.cqvip.com

痊愈率 63.3%,有效率 85.7%。对照组:分离到 G^- 菌 38 株。治疗后,痊愈 21 例、显效 9 例、进步 8 例,痊愈率 55.3%,有效率 78.95%。试验组对 G^- 菌所致各种感染的有效率和痊愈率高于对照组,但无显著差异。

2.3 乳酸司氟沙星注射液治疗细菌性感染 100 例疗效分析

2.3.1 临床疗效分析 100 例病人,69 例治愈、22 例显效、9 例进步,有效率为 91%,痊愈率为 69%,临床疗效略优于对照组,但统计学检验无显著差异($P=0.246$)。其中呼吸系统感染 36 例,有效率 86.1%,痊愈率 47.2%;泌尿系统感染 28 例,有效率 89.3%,治愈率 71.4%;消化道感染 20 例,全部痊愈;其它系统感染 16 例,有效率 93.6%,治愈率 75%。

2.3.2 各种细菌感染的临床疗效

开放组和试验组共分离出 94 株细菌,细菌感染的痊愈率为 67%,有效率 89.4%。其中 G^+ 菌 22 株,痊愈率为 68.2%,有效率 95.5%。与对照组相比较痊愈率和有效率较高,但无显著差异(P 值分别为 0.501 和 0.331)。G^- 菌 72 株,痊愈率为 66.7%,有效率 87.5%。与对照组相比较痊愈率和有效率相似,无显著性差异(P 值分别为 0.240 和 0.238)。

2.3.3 对细菌的清除率(表 4) 100 例病人共有 90 例分离出病原菌,细菌阳性率为 90%,共分离细菌 94 株(4 例为复数菌感染)。经治疗后清除 82 株、未清除 9 株、替换 3 株,细菌清除率为 90.4%,阴转率 91.1%。与对照组相比较无显著性差异。

2.4 安全性评价

试验组 60 例病人中有 6 例病人发生不良反应,发生率 10%。其中 2 例出现恶心,反应较轻,停药后症状消失;1 例出现皮疹,症状轻,未经特殊处理自行缓解;1 例出现轻度恶心伴失眠,停药后亦自行缓解;1 例在疗程第 8 日出现发热,但感染症状无加重,继续用药到 12 日,体温波动在 36.8～38℃,感染的症状和体征明显好转,停药 3 天后体温正常;2 例疗程结束时肝功 ALT 和 ALP 轻度升高,随访至疗程结束后 1 周后肝功能恢复正常。对照组 60 例病人中共有 6 例发生不良反应,发生率 10%。其中恶心 2 例、皮疹 1 例、ALT 升高 3 例,不良反应均为轻到中度,未经特殊处理,停药后自行缓解。开放组 40 例病人中共有 6 例出现不良反应,发生率 15%。其中皮疹 4 例、ALT 和 ALP 升高 2 例,不良反应程度为轻至中度。

乳酸司氟沙星治疗的 100 例病人中共有 12 例发生不良反应,发生率为 12%,均未给予处理,不影响用药,停药后症状自动消失,无因不良反应停药者。

2.5 临床分离菌体外抗菌活性测定

2.5.1 纸片法药敏试验:160 例病人分离出细菌 146 株。司氟沙星的敏感率优于头孢唑啉(65.7%)和阿米卡星(82.88%),略优于环丙沙星(85.6%)、氧氟沙星(86.99%)和头孢曲松(85.6%)。

2.5.2 最低抑菌浓度测定:对 146 株细菌进行了最低抑菌浓度测定,结果显示乳酸司氟沙星对绝大多数细菌有较强的抗菌活性,尤其是抗革兰阳性菌的抗菌活性优于氧氟沙星。对铜绿假单胞菌的抗菌活性稍差。对于革兰阴性菌的抗菌活性,司氟沙星与氧氟沙星相似或略优。

3 讨 论

国产乳酸司氟沙星治疗呼吸道、泌尿道、消化道及其它感染共 100 例的多中心临床验证结果显示:该药对中度和重度感染疗效确切,其有效率为 91%,痊愈率 69%,细菌清除率 90.4%,细菌阴转率 91.1%。不良反应发生率 12%,但均为轻度或中度。所有病例均未发现光过敏反应和光毒性。

国产乳酸司氟沙星注射液与氧氟沙星注射液随机对照分别治疗各种感染各 60 例,结果表明两种药物对呼吸道、泌尿道、消化道及其它感染疗效相似,总有效率为 88.3% 和 81.7%,总痊愈率为 66.7% 和 60%。两组病人细菌阳性率分别为 93.3% 和 83.3%,细菌阴转率为 91.1% 和 90%,细菌清除率分别为 88.3% 和 90.4%,统计学分析均无显著差异。

试验组共分离细菌 60 株,所致感染治愈 39 例、显效 13 例、进步 8 例,总痊愈率65%,有效率86.7%。对照组共分离细菌 52 例,所致感染治愈 29 例、显效 13 例、进步 10 例,总痊愈率55.8%,有效率80.7%。试验组对各种细菌所致感染的有效率和痊愈率高于对照组,但无显著差异。

体外抗菌活性测定结果表明:司氟沙星抗菌谱广,抗菌活性强,对革兰阳性、阴性及厌氧菌等均有

(下转第 278 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

Philadelphia, Lippincottraven, 1996;859－896.

[13] David L, Doering MD, Danny R, et al. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma[J]. Obstet Gynecol, 1989;74(6):930－933.

[14] Massimo Franchi MD, Fabio Ghezzi MD. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2000;76(3):357－361.

[15] Barbara A, Goff MD, Laurel W, et al. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma [J]. Gynecol Oncol, 1990;38(1):46－48.

[16] Noumoff JS, Menzin A, Mikuta J, et al. The ability to evaluate prognostic variables on frozen section in hysterectomies performed for endometrial carcioma[J]. Gynecol Oncol, 1991; 42(3):202－208.

[17] Malviya VK, Deppe G, Malone JM, et al. Reliability of frozen section examination in identifying poor prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1989;34(3):299－304.

[18] Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. Intraoperative frozen section diagnosis of depth of mymoetrial invasion in endometrial adenocarcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1990;37(1):47－50.

[19] UK Shim J, Rose PG, Reale FR, et al. Accuracy of frozen－section diagnosis at surgery in clinical stage Ⅰ and Ⅱ endometrial carcinoma[J]. Amer J Obstet Gynecol, 1992; 166 (5):1335－1338.

****

(上接第 274 页)很强的抗菌活性。本文体外活性研究表明本品对肺炎球菌的 MIC_{50} 为 0.5mg/L, MIC_{90} 为 1mg/L、对金葡菌的 MIC＜0.03mg/L,其抗菌活性为氧氟沙星的 2～4 倍,本品对肠杆菌科细菌的 MIC_{90} 值大都为＜0.03～0.5mg/L,与氧氟沙星相似。说明司氟沙星既保留第三代氟喹诺酮类抗菌药对革兰阴性菌较强的抗菌活性,又增强了对革兰氏阳性菌的抗菌活性。本文结果与文献报道相似[3,4]。

司氟沙星血药浓度高,渗透性好,组织中浓度是血浆浓度的 2 倍(除脑脊液),半衰期长约 17h[5],而且 SPLX 对革兰阴性、阳性菌均产生明显的抗生素后效应(PAE),细菌长时间接触又可产生叠加 PAE[6],因此本品可一日一次给药。

本试验结果表明:乳酸司氟沙星葡萄糖注射液,每天 200mg 一次静脉注射对中度和重度呼吸道、消化道、泌尿道及其他细菌感染疗效确切,且副作用少,与氧氟沙星注射液疗效相似或略优于氧氟沙星。

参 考 文 献

[1] Beringer PM, Holtom PD, Rho JP. Comparing the newest fluoroquinolones: Levofloxacin and Sparfloxacin[J]. Medical Progress SEA, 1998;25(3):21－29.

[2] 胡鹏,邹启园,蒋玉富,等.司氟沙星与氧氟沙星随机对照治疗细菌性感染的临床研究[J].中华内科杂志,1999;1:7.

[3] Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. In: Hooer DC, Wolfson JS. Quinolone Antimicrobial Agents, 2nd ed. Washiton, DC. American Society for microbiology; 1993;161.

[4] Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents[J]. Clin Microbiol Rev, 1989;2:378.

[5] Montay G. Pharmacokinetics of sparfloxacin in healthy volunteers and patients: a review[J]. J Antimicrob Chemother, 1996;37(suppl A):27.

[6] 方 翼,王 睿,裴 斐,等.司帕沙星与洛美沙星的抗生素后效应[J].中国新药杂志,1999;8(9):608.