

莫西沙星与左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的随机对照研究

杨惠芬 刘德梦 朱宁 王哲 宋诗铎 胡文芝

(天津医科大学第二医院感染科, 天津 300211)

摘要:目的 评价莫西沙星注射液与左氧氟沙星注射液在治疗社区获得性肺炎中的临床疗效和安全性。方法 采用区组随机、开放、阳性药物对照的研究方法。结果 治疗结束后 d7, PP 分析:试验组和对照组的临床有效率分别为 97.0% 和 92.1%; 细菌清除率:PP/MBE 分析两组分别为 96.0% 和 96.7%。安全性分析:试验组和对照组的不良反应发生率均为 20%。上述结果经统计学检验两组比较均无显著性差异($P > 0.05$)。结论 莫西沙星注射液和左氧氟沙星注射液治疗社区获得性肺炎安全、有效。

关键词: 莫西沙星; 左氧氟沙星; 社区获得性肺炎; 随机对照研究

中图分类号:R978.1*9 文献标识码:A

Randomized controlled clinical trial of moxifloxacin versus levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia

Yang Hui-fen, Liu De-meng, Zhu Ning, Wang Zhe, Song Shi-duo and Hu Wen-zhi

(Department of Infection Diseases, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of moxifloxacin for the treatment of the patients with community acquired pneumonia. **Methods** A randomized controlled, parallel, block, open clinical trial was conducted. Patients were randomly divided into groups. **Results** The overall efficacy rates in PP were 97.0% and 92.1%, respectively. The bacterial eradication rates of each group in PP/MBE were 96.0% and 96.7%, respectively. The adverse drug reaction rates, which related to study drug of each group were 20%. The results showed that there were no statistical differences between these two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Moxifloxacin was effective and safe as levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia.

KEY WORDS Moxifloxacin; Levofloxacin; Community acquired pneumonia; Randomized controlled trials

莫西沙星是由拜耳公司研制开发的一种新型甲氧基-氟喹诺酮类抗菌药物,其作用机制为拮抗细菌的 DNA 旋转酶,从而阻断 DNA 的复制而产生快速杀菌作用。体外试验显示本品具有广谱的抗菌活性,对革兰阳性球菌包括溶血性链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌等具有较好的抗菌活性;对革兰阴性菌包括流感嗜血杆菌属、克雷伯菌属、不动杆菌属等及部分厌氧菌亦具有较好的抗菌活性;同时,对衣原体、支原体和军团菌亦有效^[1,2]。药代动力学显示,正常受试者单次给药及连续给药均具有较好的耐受性,静脉输入本品后迅速吸收,3h 内达到组织分布浓度高峰。消除半衰期约为 10~13h,主要以原形药从肾脏排出。本研究以左氧氟沙星注射液为对照药,采用区组随机化、开放、阳

性药物对照的研究方法,评价莫西沙星注射液治疗社区获得性肺炎的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例入选标准 经临床症状、体征、实验室及 X 线检查符合社区获得性肺炎诊断标准的患者,并排除以下情况:①怀孕、哺乳或未适当避孕的妇女;②已知对氟喹诺酮类有过敏史;③既往有喹诺酮引起的肌腱损伤史的患者;④患者患有由对试验药或/和对照药耐药细菌所造成的感染;⑤已知具有 QT 间期延长的患者;⑥既往有精神病史或癫痫病史的患者。

1.2 临床治疗方法

采用随机化、开放、阳性药物对照的研究方法。所

收稿日期:2009-06-14

作者简介:杨惠芬,女,生于 1965 年,硕士,副主任医师。从事感染及风湿病专业研究。

有试验药物均由拜耳公司提供。试验组:莫西沙星注射液(每瓶规格 400mg/250ml,批号 836367H),每次 400mg 静脉滴注,每日 1 次,滴注时间为 90min,疗程 7~14d。对照组:左氧氟沙星注射液(每瓶规格 100mg/100ml,批号 20011023,浙江新昌制药股份有限公司生产),每次 200 mg 静脉滴注,每日 2 次,滴注时间为 90min,疗程 7~14d。

1.3 观察指标

(1)用药前评估包括采集患者的一般情况、伴随疾病、抗生素治疗情况、伴随用药、生命体征和相关的体格检查。

(2)在研究过程中详细观察症状和体征变化,并于治疗前、治疗 d4、治疗结束后 d1 和 d7 将观察与检查结果填入病例登记表。

(3)实验室检查

①血、尿常规于治疗前、治疗 d4、治疗结束后 d1 和 d7 各检查 1 次;

②试验前对育龄妇女进行尿妊娠试验检查;

③血生化检查(包括 ALT、AST、ALP、GGT、LDH、TBil、BUN、Cr、TP、ALB、Glu、CHO、TG、HDLC、LDLC、血钾、钠、氯),于治疗前、治疗 d4、治疗结束后 d1 和 d7 各检查 1 次;

④痰镜检和细菌培养,于治疗前、治疗 d4 天、治疗结束后 d1 和 d7 各检查 1 次;

⑤X 线检查,于治疗前和治疗结束后 d1、d7 各进行 1 次检查。

1.4 临床疗效判断标准

依据卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》,按痊愈、显效、进步、无效四级评定。痊愈与显效两组合计为有效,据此计算有效率。细菌学疗效:按病原菌清除、假设清除、未清除、替换和再感染五级评定。治疗结束后 d7 的临床疗效评价,为主要疗效评价指标。

1.5 不良反应评价

所有在研究期间出现的不良事件及实验室异常均要详细记录,按与药物有关、无关评定,统计药物不良反应发生率。

1.6 资料处理与统计分析

连续数据将采用总体统计方法(平均数、中位数、标准差、最小值、最大值),分类数据采用相对和绝对的频率或列联表格描述。

疗效分析 试验组和对照组的比较采用 Mantel-Haenzel 时点估计及 95% 可信区。疗效分析用 ITT (intent to treat,意向性分析)人群、PP(per protocol set,

符合方案集)人群、ITT/MBE(治疗前微生物学检测有致病菌存在,可进行意向性分析)人群、PP/MBE(治疗前微生物学检测有致病菌存在,且符合试验设计方案)人群。

安全性分析 用 ITT 人群进行安全性分析,包括临床不良事件的类型、发生频率以及由研究者确定的与药物相关性的列表;实验室检查超出正常值的数据都采用描述性统计分析。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共入选病例 80 例,包括试验组(莫西沙星组)40 例和对照组(左氧沙星组)40 例,上述病例可进行安全性和 ITT 分析;可进行 PP 分析的病例 71 例,两组分别为 33 和 38 例;可进行 ITT/MBE 分析的病例 61 例,两组各为 30 例和 31 例;可进行 PP/MBE 分析的病例 55 例,两组各为 25 例和 30 例。

表 1 列出 ITT 人群人口学参数的基线数据,结果表明,两组患者的各项参数有良好可比性, $(P > 0.05)$ 。

表 1 两组治疗前人口学参数比较

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=40)	P 值
性别(男/女)	19/21	23/17	0.4791
年龄(岁)	43.50 ± 12.47	48.70 ± 12.25	0.3883
体重(kg)	65.03 ± 11.19	64.88 ± 10.02	0.9497
身高(cm)	166.83 ± 7.87	167.95 ± 7.77	0.5219
基础疾病(有/无)	16/24	16/24	1.000
抗生素使用史(有/无)	4/36	2/38	0.6752
体温(℃)	38.1 ± 0.6	38.3 ± 0.6	0.2237
呼吸频率(次/分)	19.5 ± 1.5	19.9 ± 1.7	0.2946
心率(次/分)	86.80 ± 11.85	89.08 ± 12.12	0.3986
收缩压(mmHg)	118.88 ± 12.22	122.88 ± 12.35	0.1493
舒张压(mmHg)	75.00 ± 9.87	76.50 ± 8.18	0.4615

2.2 临床疗效评价

治疗结束后 d1 ITT 分析,两组病例有效率试验组为 85%,对照组为 87.5%;PP 分析,有效率试验组为 97%,对照组为 92.1%。经统计学检验,临床有效率两组无显著差异 $(P > 0.05)$ 。

治疗结束后 d7 ITT 分析,两组病例有效率试验组为 82.5%,对照组为 87.5%;PP 分析有效率试验组为 97.0%,对照组为 92.1%。经统计学检验,临床有效率两组无显著差异 $(P > 0.05)$,见表 2。

2.3 细菌学疗效评价

本研究在符合方案的受试者(PP分析集)71 例

表 2 两组病例临床疗效比较

项 目	ITT 分析				PP 分析			
	例数	痊愈	显效	有效率(%)	例数	痊愈	显效	有效率(%)
停药后 1d								
试验组	40	25	9	85	33	23	9	97.0
对照组	40	27	8	87.5	38	27	8	92.1
P 值				1.000				1.000
停药后 7d								
试验组	40	27	6	82.5	33	27	5	97.0
对照组	40	30	5	87.5	38	30	5	92.1
P 值				0.156				0.618

中,分离出致病菌 55 株,细菌分离阳性率为 77.5% (55/71)。治疗结束后 d1 PP/MBE 分析:细菌清除率试验组为 100%,对照组为 96.7%。治疗结束后 d7 PP/MBE 分析细菌学清除率试验组为 96.0%,对照组为 96.7%。经统计学分析,两组细菌清除率比较无显著差异($P > 0.05$),见表 3。

2.4 抗菌药物药敏性试验结果

本研究入选的 80 例病例中,共分离出致病菌 62 株,经纸片法药物敏感试验检测,分离的致病菌对莫西沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星及司帕沙星的敏感率分别为 87.1%、95.2%、93.5%、82.3% 及 88.7%。经统计学处理,5 种抗菌药物的敏感率比较无显著性差异($P > 0.05$)。

2.5 安全性评价

本次临床研究共入选试验组和对照组病例各 40

例,均进入安全性分析。试验组 共有 14 例患者出现不良事件,不良事件发生率为 35.0%,其中与药物相关的为 8 例,不良反应的发生率为 20.0%。表现为 1 例头痛;2 例恶心;1 例眩晕;1 例皮疹;LDH 升高 1 例、ALT、AST 升高 2 例。

对照组 共有 12 例患者出现不良事件,不良事件发生率为 30.0%,其中与药物相关的为 8 例,不良反应的发生率为 20.0%。表现为 1 例恶心;1 例眩晕;1 例失眠;1 例皮疹;GGT 升高 2 例、ALT、AST 升高 1 例、LDH 升高 1 例。

上述不良反应程度均为轻度和中度,在继续用药或停药后缓解或改善。两组试验前后心电图检查均未见异常改变。两组的不良事件的发生率、与药物相关的不良反应的发生率经统计学检验无显著性差异($P > 0.05$)。

表 3 治疗结束后 7d 两组病原菌清除情况及比较

病原菌	试验组					对照组				
	株数	清除	未清除	替换	再感染	株数	清除	未清除	替换	再感染
金葡菌	1	0	1	0	0	3	3	0	0	0
化脓性链球菌	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎链球菌	4	4	0	0	0	2	2	0	0	0
大肠埃希菌	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
肺炎克雷伯菌	9	9	0	0	0	12	12	0	0	0
阴沟肠杆菌	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
产气肠杆菌	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
聚团肠杆菌	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
蜂房哈夫尼亚菌	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
沙雷菌	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鲍曼不动杆菌	1	1	0	0	0	4	3	1	0	0
洛菲不动杆菌	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0
铜绿假单胞菌	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
总 计	25	24	1	0	0	30	29	1	0	0
细菌清除率(%)			96.0					96.7		

3 讨论

莫西沙星是新一代广谱 8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物。PK/PD 研究证实,莫西沙星在呼吸系统组织和分泌物(如支气管粘膜、上皮细胞衬液、肺泡巨噬细胞及肺组织)中的浓度都明显超过其在血液中的浓度^[3];莫西沙星对呼吸道感染的常见病原菌如肺炎球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎支原体的有效率高。莫西沙星独特的药代动力学特征使其成为治疗呼吸道感染的一线选择用药^[4]。

莫西沙星的 8-甲氧基部分与 8-氢基部分相比具有对革兰阳性菌高活性和耐药突变的低选择性,庞大的 7 位二氮杂环取代基能阻止主动外排,该主动外排为氟喹诺酮类抗菌药的耐药机制^[5]。莫西沙星与大多数抗生素无交叉耐药性,对 β -内酰胺类与大环内酯类抗生素耐药的细菌亦有效。喹诺酮类抗菌药的共性是属于浓度依赖性杀菌药,最低杀菌浓度与最低抑菌浓度基本一致,且具有较长的抗菌药物后效应,半衰期长,每日每次给药 24h 内血浆药物浓度始终保持在敏感菌的最低抑菌浓度以上^[6],因此可获得满意的效果,且患者依从性较好。

本项临床研究结果显示,总有效率:ITT 分析试验组与对照组分别为 82.5% 与 87.5%;PP 分析两组分别为 97.0% 与 92.1%;细菌清除率:PP/MBE 分析两组分别为 96.0% 与 96.7%。经统计学检验,莫西沙星和左氧氟沙星对治疗社区获得性肺炎的临床疗效和细菌学疗效无显著性差异($P > 0.05$)。药敏试验结果显示,莫西沙星对肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌等具有很高的敏感性。本项临床结果与文献报道相符^[7,8]。

本项研究中,与研究药物有关的不良反应发生率试验组与对照组均为 20.0%,莫西沙星组临床不良反应主要表现为恶心、头痛、眩晕、皮疹、肝功能异常。对照组左氧氟沙星主要为恶心、眩晕、失眠、皮疹、肝功能

异常。其不良反应大多为轻度一过性,继续用药或停药后缓解和改善,无严重不良事件发生。莫西沙星组和左氧氟沙星组的不良事件发生率经统计学检验无显著性差异。临床研究中未发现心电图异常改变。

本项临床研究通过对莫西沙星与左氧氟沙星随机对照治疗社区获得性肺炎的临床疗效、细菌学疗效和安全性的分析结果表明,莫西沙星注射液在治疗社区获得性肺炎中为安全、有效和使用方便的抗菌药物。

参 考 文 献

- [1] Lopez H, Vilches V, Scarano S, *et al.* Multicentre study of the in vitro evaluation of moxifloxacin and other quinolones against community acquired respiratory pathogens [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18: 379 ~ 382.
- [2] Speciale A, Musumeci R, Blandino G, *et al.* Minimal inhibitory concentrations and time-kill determination of moxifloxacin in against aerobic and anaerobic isolates [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19: 111 ~ 118.
- [3] Breilh D, Jougon J, Djabarouti S, *et al.* Diffusion of oral and intravenous 400mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state [J]. *J Chemother*, 2003, 15: 558 ~ 562.
- [4] Krasemann C, Meyer J, Tillotson G, *et al.* Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 551 ~ 63.
- [5] Balfour JA, Wiseman L R. Moxifloxacin [J]. *Drugs*, 1999, 57(3): 363 ~ 373.
- [6] 杨世杰. 药理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 88 ~ 93.
- [7] Torres A, Muir JF, Corris P, *et al.* Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquire pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21: 135 ~ 143.
- [8] Starakis I, Gogos C A, Bassaris H, Five-day moxifloxacin therapy compared with 7-day co-amoxiclav therapy for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23: 129 ~ 137.