

普卢利沙星片与盐酸左氧氟沙星片治疗急性细菌性感染对比研究

李 玮^{1*} 刘 洋^{1#} 郑学海³ 赵克勤² (湖北省红安县人民医院 1. 药剂科; 2. 呼吸内科 湖北 红安 438400; 3. 武汉市中心医院药学部 湖北 武汉 430014)

中图分类号 R978.1+9 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2015)04-0472-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2015.04.013

摘 要 目的: 评价普卢利沙星片与盐酸左氧氟沙星片随机对照治疗急性泌尿道及呼吸道感染的安全性和临床疗效。方法: 采用随机对照的临床试验设计, 急性细菌性感染患者随机分为试验组和对照组, 试验组患者给予普卢利沙星片 200 mg 口服 2/日, 疗程 7~14 d; 对照组患者给予盐酸左氧氟沙星片 200 mg 口服 2/日, 疗程 7~14 d。结果: 本研究共纳入 223 例患者, 除去脱落和剔除患者, 入组共 210 例, 其中试验组 104 例, 对照组 106 例。治疗结束后, 试验组的临床总痊愈率和总有效率分别为 70.19% 与 91.35%, 对照组的临床总痊愈率和总有效率分别为 71.70% 与 89.62%; 2 组细菌清除率分别为 86.27% 和 88.68%, 以上结果经统计学检验差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组均有不良反应发生, 主要表现为腹泻、皮疹、胃痛等, 不良反应发生率分别为 4.81% 和 6.60%, 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 普卢利沙星片与盐酸左氧氟沙星片相似, 具有较好的抗菌活性, 对治疗泌尿道及呼吸道感染临床疗效显著且安全性高, 同时治疗急性细菌性感染疾病的经济性较佳。

关键词 普卢利沙星片; 盐酸左氧氟沙星片; 急性细菌性感染; 随机对照试验

Prulifloxacin Tablet vs. Levofloxacin Hydrochloride Tablet in the Treatment of Acute Bacterial Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial

LI Wei¹, LIU Yang¹, ZHENG Xuehai³, ZHAO Keping² (1. Dept. of Pharmacy; 2. Dept. of Respiratory Diseases, Hubei Hong'an County People's Hospital, Hubei Hongan 438400, China; 3. Dept. of Pharmacy, Wuhan Municipal Central Hospital, Hubei Wuhan 430014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy and safety of prulifloxacin tablet vs. levofloxacin hydrochloride tablet for acute respiratory tract or urinary tract infection. **METHODS:** By a randomized controlled clinical trial, the patients with acute bacterial infection were randomly assigned to either trial group administered orally with Prulifloxacin tablets (at a dosage of 0.2 g twice daily for 7 to 14 days) or control group administered orally with levofloxacin hydrochloride tablet (at a dosage of 0.2 g twice daily for 7 to 14 days). **RESULTS:** A total of 223 patients were enrolled, of whom, 210 patients were assigned to either trial group ($n = 104$) or control group ($n = 106$) (the others were lost follow-up or excluded from our study). At treatment completion, the cure rate and response rate were 70.19% and 91.35% in trial group, as compared with 71.70% and 89.62% in the control group; the bacterial clearance rates in the trial group and the control group were 86.27% and 88.68%, respectively, with all of the above results showing no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). Adverse drug reactions including diarrhea, skin rash and stomachache were noted in both groups, which occurred in 4.81% of the trial group vs. 6.60% of the control group, showing statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSION:** Prulifloxacin tablet is similar to levofloxacin hydrochloride tablet in that both have remarkable antibacterial activity, and which was safe and effective in the treatment of acute bacterial infection of respiratory or urinary tract, furthermore

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: lyzc_05@163.com

通信作者: 药师。研究方向: 临床药学。E-mail: sunbowly@sina.com

it is cost-effective in the treatment of acute bacterial infection.

KEYWORDS Prulifloxacin tablet; Levofloxacin hydrochloride tablet; Acute bacterial infection; Randomized controlled trial

普卢利沙星是由日本明治制果公司和新药公司共同开发的新一代氟喹诺酮类广谱抗菌药,于2002年获准后在日本率先上市^[1]。普卢利沙星口服后在小肠中上部被吸收,在肝脏、门脉和肠管组织中被代谢分解,其活性产物羧酸噁唑啉生物(NM394)作用于细菌DNA,阻碍DNA拓扑异构酶活性,从而使细菌DNA合成受阻^[2]。普卢利沙星对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有效,尤其对肠杆菌属的革兰阴性菌、沙雷菌属、铜绿假单胞菌有较强的抗菌活力^[3]。国外临床研究结果表明2 092例涉及内科、外科、泌尿科、皮肤科、肠道科、口腔科、眼科、耳鼻喉科和妇产科患者在接受普卢利沙星治疗后有效率达到82.6%^[4]。本研究以盐酸左氧氟沙星片为对照,采用随机对照的临床试验法评价普卢利沙星片治疗急性细菌性感染的安全性及临床疗效。

1 资料与方法

1.1 入选标准与排除标准

入选标准:18~70岁住院患者,性别不限。经临床和实验

室检查确诊的急性轻、中度细菌感染;试验前72 h未接受其他抗生素治疗,或者接受抗生素治疗无明显疗效而细菌学检查为阳性的患者;自愿受试,并签署知情同意书。排除标准:对喹诺酮类抗菌药物有过敏史者;有过敏性疾病者;有明显心、肝、肾疾病及出血性疾病的患者;患有神经系统疾病、晚期肿瘤、免疫功能缺陷及细菌耐药患者;妊娠及哺乳期的女性;有酗酒史及吸毒史患者;心电图QT间期延长的患者;依从性差的患者;3个月内参加过新药临床试验者。

1.2 一般资料

回顾性分析2013年1月至2014年2月间湖北省红安县人民医院收治的具有明确急性泌尿道及呼吸道感染的患者。患者年龄18~65岁,性别不限。采用随机对照的临床试验设计,本研究共纳入223例患者,除去脱落和剔除患者,入组共210例,其中试验组患者104例,对照组患者106例。2组患者在年龄、性别、体质量、病情的轻重程度、试验前抗菌药物使用情况以及用药天数等差异不显著,无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 2组病例一般资料比较
Tab 1 General data in two groups

组别	性别(男/女,例)	年龄/岁	体质量/kg	疗程/d	病情的轻重程度 (轻/中)/例	伴随用药 (有/无)/例
试验组($n=104$)	50/54	45.32±2.87	62.83±7.84	9.23±3.34	35/69	24/80
对照组($n=106$)	52/54	48.5±5.61	65.37±6.69	11.26±5.62	31/75	27/79
t 值	0.424	3.769	0.741	5.019	0.895	0.180
P 值	0.515	0.075	0.102	0.725	0.344	0.387

1.3 治疗方法

试验组患者口服普卢利沙星片(山东罗欣药业股份有限公司,规格:0.1 g,批号1213081);对照组患者口服盐酸左氧氟沙星片(山东罗欣药业股份有限公司,规格:0.1 g,批号1212011)。治疗方法2组均为200 mg口服2/日,疗程7~14 d。

1.4 观察项目

试验前、中、后期详细观察患者症状、体征变化,对不良反应发生的时间、表现症状和程度、处理方式和转归等进行记录。给药前24 h内、用药第4天和疗程结束后第1天分别查1次血常规和尿常规;用药前后各查1次心电图、肝肾功能及细菌培养,对于试验中分离的致病菌用纸片法药敏试验进行检测。有下呼吸道感染患者需在给药前和疗程结束后第1天各做1次X线胸片检查。采用高效液相色谱法测定血浆内普卢利沙星代谢产物NM394及左氧氟沙星浓度,并计算动力学参数。对试验过程中检测指标出现异常的患者,在试验结束后继续复查,随访至正常为止。

1.5 临床疗效及安全性评价

临床疗效:根据卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导标

准》进行评定。分为4个等级:痊愈、显效、进步和无效。痊愈:患者经治疗后症状、体征、病原菌检查及实验室检查均恢复正常;显效:经治疗后病情有明显好转,但上述4项中有1项尚未完全恢复正常;进步:经治疗后病情有所好转,但不够显著;无效:经72 h治疗后病情无明显好转或病情有所加重,以痊愈和显效病例数计算有效率。细菌学的疗效依照清除、部分清除、未清除、替换、再感染5级等级进行评定。清除:治疗结束后病原菌消失并且无新病原菌出现;部分清除:治疗结束后2种以上的病原菌至少有1种消失;未清除:治疗结束后病原菌仍存在;替换:治疗结束后出现新的病原菌而原病原菌消失;再感染:治疗结束后第1天分离得到1种新的致病菌并出现感染症状和体征,患者需要重新给予治疗,以清除和部分清除病例数计算细菌清除率。不良反应评价:按照肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和肯定无关5个等级评价试验过程中不良反应与药物之间的关系,以前3项计为不良反应事件,计算不良反应发生率。

1.6 成本确定

药物经济学研究中所讲的医疗成本包括直接治疗成本、间接治疗成本和隐性成本^[5]。本研究中的总成本包括药物费

用、检查费和住院费用。采用最小成本和成本-效果法,以优选最佳的治疗方案。住院费用=床位费+相关治疗费+护理费;药品费用(元)=疗程用量×药品单价(元);检查费=各项常规检查及化验费总和。各项费用均按最新医疗服务价格和药品零售价格计算。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量结果以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,组间比较用 t 检验,计数结果以百分率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药代动力学的比较

治疗结束后 2 组主要动力学参数比较见表 2。表 2 结果显示,普卢利沙星片和盐酸左氧氟沙星片在体内药代动力学参数差异有统计学意义。

表 2 2 组主要动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of pharmacokinetic parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	T_{max}/h	$T_{1/2}/h$	$C_{max}/(\mu g/L)$	K_a/h^{-1}	$CL/(L/h)$	$V_d/(F/L)$	$AUC/(\mu g \cdot h/L)$
试验组	0.72 ± 0.32	6.51 ± 2.13	6401.12 ± 252.13	9.51 ± 5.32	11.01 ± 3.11	97.23 ± 23.41	22845.00 ± 1521.21
对照组	1.00 ± 0.12	7.45 ± 1.24	3212.25 ± 374.01	7.01 ± 1.22	7.03 ± 2.10	67.41 ± 12.35	13778.00 ± 987.13
t	0.241	1.630	0.000	0.067	0.511	0.751	0.274
P	0.453	0.123	1.000	0.726	0.642	0.489	0.524

2.2 临床疗效

2 组治疗结束后,试验组患者 104 例中,痊愈 73 例,显效 22 例,进步 4 例,无效 5 例,痊愈率为 70.19%,有效率为 91.35%;对照组患者 106 例中,痊愈 76 例,显效 19 例,进步 5 例,无效 6 例,痊愈率为 71.70%,有效率为 89.62%。2 组比较痊愈率($\chi^2 = 0.337, P = 0.580$)及有效率($\chi^2 = 0.502, P = 0.612$)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 细菌学疗效

2 组治疗结束后,2 组药物对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有较强的清除作用,细菌清除率分别为 86.27% 和 88.68%。2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.743, P = 0.124 > 0.05$)。详见表 3。

表 3 2 组细菌清除情况比较

Tab 3 Comparison of bacterial clearance between the two groups

致病菌	试验组			对照组		
	株数	清除	部分清除	株数	清除	部分清除
大肠杆菌	4	4	0	5	4	0
肺炎杆菌	7	6	1	8	6	1
产气荚膜杆菌	3	2	0	5	5	0
流感嗜血杆菌	8	7	1	5	4	0
痢疾杆菌	4	3	0	4	4	0
铜绿假单胞菌	9	7	0	7	6	1
葡萄球菌	4	3	0	6	4	0
链球菌	5	4	0	4	4	0
肺炎双球菌	7	6	0	9	7	1
合计	51	44	53	46	44	3

2.4 成本-效果分析

采用药物经济学中的最小成本分析法分析得出试验组所用药品费、检查费、住院费分别为(1023.00 ± 300.12)元、(418.00 ± 10.00)元、(333.00 ± 75.00)元,总成本(1774.00 ± 385.12)元;对照组所用药品费、检查费、住院费分别为(2102.00 ± 311.32)元、(418.00 ± 12.00)元、(336.00 ± 78.00)元,总成本(2856.00 ± 401.32)元。试验组和对照组的

成本/效果费用分别为 18.67 元和 30.06 元,可见普卢利沙星片比盐酸左氧氟沙星片成本-效果更佳。

2.5 安全性评价

本试验没有严重不良反应事件发生。试验组有 5 例患者出现不良反应,药物的不良反应发生率为 4.81%,有 2 例表现出皮肤瘙痒症状,2 例表现恶心并出现乏力症状,1 例白细胞下降。对照组有 7 例患者出现不良反应,药物的不良反应发生率为 6.60%,1 例表现出心慌、心悸症状,2 例出现皮疹、皮肤瘙痒,2 例出现胸闷头晕,2 例出现胃胀、胃痛症状。2 组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

普卢利沙星是新一代喹诺酮类药物的典型代表,除了保持第 3 代产品抗菌谱广、抗菌活性强、组织渗透性好等优点外,抗菌谱进一步扩大到衣原体、支原体等病原体,且对革兰阳性菌和厌氧菌的活性作用显著强于第 3 代其他产品。普卢利沙星是喹诺酮家族中唯一的前体药物,前体药物具有 3 大优势:能提高药物的生物利用度、加强靶向性、降低药物的毒性和副作用。普卢利沙星经过口服后很快被人体吸收并水解成尤利沙星,尤利沙星抗革兰阴性菌体外活性在喹诺酮中最为出色。另外普卢利沙星适应证广,与其他常用抗菌药无交叉耐药性,目前还未发现其有其他喹诺酮类药物普遍会发生的光毒性副作用^[6-8]。

本研究采用随机对照的临床试验设计,以盐酸左氧氟沙星片为对照研究普卢利沙星片治疗急性泌尿道及呼吸道感染的安全性和临床疗效。目前我国对两种药物 II 期临床试验的常用的治疗方案为普卢利沙星 200 mg 口服 2/日,一次口服最大剂量为 300 mg;盐酸左氧氟沙星片每次口服 200 mg^[7-8]。首先对 2 种药物进行体内药代动力学研究。普卢利沙星进入体内后被代谢为活性物 NM394。2 组分别单次口服 200 mg 普卢利沙星片和盐酸左氧氟沙星片后,采用高效液相色谱法测定血浆内普卢利沙星代谢产物 NM394 及左氧氟沙星浓度,并计算动力学参数。结果发现 2 种药物经口服用都能够迅速被体内吸收,分别在 0.72 h 和 1.00 h 达到血药浓度峰值 6401.12 μg/L、

3 212.25 $\mu\text{g/L}$ 。2 组药代动力学参数差异有统计学意义,与国内外文献报道较为一致^[9-10]。

试验结果显示 2 组的临床总痊愈率和总有效率分别为 70.19% 与 91.35% 和 71.70% 与 89.62%; 2 组细菌清除率分别为 86.27% 和 88.68% 2 组结果比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。试验组和对照组的成本/效果费用分别为 18.67 元和 30.06 元,可见普卢利沙星片比盐酸左氧氟沙星片成本-效果比更佳。试验中 2 组的有效率及痊愈率均较高,可能与纳入病例的病情严重程度(无严重病例入组)以及入选病种分配特点等因素有关。本试验没有严重不良反应事件发生,患者出现的皮肤瘙痒、恶心、乏力、心慌、心悸、胸闷头晕等症状及皮疹表现,不需经过特殊处理就可自行缓解,不良反应发生率分别为 4.81% 和 6.60% 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$) 与文献报道一致^[11-13]。

试验结果表明,普卢利沙星抗菌活性强,抗菌谱广,并能用于各种敏感菌所引起的急性中、轻度泌尿道及呼吸道感染的治疗,与盐酸左氧氟沙星片相似,具有较好的抗菌活性,对治疗急性泌尿道及呼吸道感染临床疗效显著且安全性高,同时普卢利沙星片较盐酸左氧氟沙星片更具成本-效果优势。

参考文献

- [1] 杨静,葛庚芝,夏天. 普卢利沙星片治疗急性细菌性感染临床研究[J]. 医学综述, 2010, 16(17): 2688-2690.
- [2] 苏雪松,周光宇,李德天,等. 普卢利沙星片治疗急性细菌性感染随机双盲对照临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(1): 6-10.
- [3] 王学通,刘礼乐,蔡奕斌. 普卢利沙星片治疗呼吸系统急性感染的有效性和安全性研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(18): 425-426.
- [4] Prats G, Rossi V, Salvatori E, et al. Prulifloxacin: a new antibacterial fluoroquinolone[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 4(1): 27-41.
- [5] 黄自发,季旭,鲁翔. 新医改下对国家基本药物指导价的药物经济学研究[J]. 中国卫生经济, 2010, 29(4): 88-90.
- [6] Chen Y, Yang H, Lu G, et al. Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of respiratory and urinary tract infections: a multicentre, double-blind, randomized controlled clinical trial[J]. Chemotherapy, 2012, 58(3): 249-256.
- [7] Rafailidis PI, Polyzos KA, Sgouros K, et al. Prulifloxacin: a review focusing on its use beyond respiratory and urinary tract infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(4): 283-290.
- [8] Guo LX, Qi ML, Jin X, et al. Determination of the active metabolite of prulifloxacin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 832(2): 280-285.
- [9] 曹国英,张菁,郁继诚,等. 左氧氟沙星片绝对生物利用度研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(1): 49-53.
- [10] Blasi F, Aliberti S, Tarsia P, et al. Prulifloxacin: a brief review of its potential in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis[J]. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis, 2007, 2(1): 27-31.
- [11] 单爱莲,赵桂元,钱思源. 左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查与分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(3): 212-217.
- [12] Carmignani G, De Rose AF, Olivieri L, et al. Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections[J]. Urol Int, 2005, 74(4): 326-331.
- [13] Matera MG. Pharmacologic characteristics of prulifloxacin[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2006, 19(Suppl 1): 20-29.
- [14] expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in glioma and the survival time of patients[J]. Ai Zheng, 2004, 23(9): 1052-1055.
- [15] Tanaka S, Kobayashi I, Oka H, et al. Drug-resistance gene expression and progression of astrocytic tumors[J]. Brain Tumor Pathol, 2001, 18(2): 131-137.
- [16] Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, et al. Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia[J]. Cancer Res, 1999, 59(4): 793-797.
- [17] 李杰飞,孙彦辉,刘福生,等. 脑胶质瘤 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶启动区甲基化及表达异质性的研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(5): 385-389.
- [18] 高薇,王之敏,周岱,等. DNA 修复基因 MGMT 启动子区过甲基化与脑胶质瘤[J]. 江苏医药, 2008, 34(1): 26-28.

(收稿日期: 2014-10-29)

(上接第 468 页)

- [9] 徐丽,崔云,李桂林,等. 脑胶质瘤组织 MGMT 和 Ki-67 表达对患者预后的影响[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(3): 285-288.
- [10] Liu L, Gerson SL. Targeted modulation of MGMT: clinical implications[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2): 328-331.
- [11] Belanich M, Randall T, Pastor MA, et al. Intracellular localization and intercellular heterogeneity of the human DNA repair protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1996, 37(6): 547-555.
- [12] 郑长青,季守平,宫锋,等. MGMT、hML H1 和 Hmsh2 基因启动子甲基化状态对脑胶质瘤预后的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(1): 23-25.
- [13] Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents[J]. N Engl J Med, 2000, 343(19): 1350-1354.
- [14] Sun YH, Zhang YZ, Wang ZC, et al. Relationship between the

(收稿日期: 2015-02-26)