

加替沙星治疗社区获得性下呼吸道感染

张永利 党斌温

(首都医科大学附属北京天坛医院呼吸内科)

【摘要】 目的 评价加替沙星治疗社区获得性下呼吸道感染的疗效和安全性。方法 前瞻性、非对照、开放性IV期药物临床试验。加替沙星400 mg/d口服,疗程7~14 d。结果 2004年2月—2005年2月,共入选36例下呼吸道感染患者,其中失访2例,中途停药2例,剔除1例。安全性可评价病例34例;治疗效果可评价病例31例,其中男7例,女24例,年龄23~69岁,平均44.8岁;肺炎18例,慢性支气管炎急性发作13例;治愈28例,显效1例,进步2例,有效率93.5%。筛选痰培养细菌15株,阳性率44%,治疗结束全部清除,清除率100%。4例出现不良事件,表现为输液局部发痒、口服药物后出现呼吸困难、胃肠道反应和失眠,不良反应发生率11.8%。结论 加替沙星口服每日1次给药,治疗社区获得性下呼吸道感染疗效确切,安全性高。

【关键词】 加替沙星;下呼吸道感染;社区获得性

【中图分类号】 R 562

Clinical Trial on Treatment of Acquired Lower Respiratory Tract Infection with Oral Gatifloxacin Once Daily in Community

Zhang Yongli, Dang Binwen

(Department of Respiratory Disease, Beijing Tiantan Hospital, Capital University of Medical Sciences)

【ABSTRACT】 Objective To evaluate the efficacy and safety of gatifloxacin in the treatment of acquired lower respiratory tract infection in community. **Methods** A prospective, non-comparator control, open label drug clinical trial of phase IV was conducted. The dosage of gatifloxacin was 400 mg, once daily orally. The duration of treatment was 7~14 d. **Results** Totally 36

病例初发时并无特殊的基因标志,且定量分析技术复杂困难,致使其临床应用受到一定限制。流式细胞术可以在单细胞水平辨认细胞的形态、大小及荧光特性,从而区别白血病细胞和正常细胞。因此,应用流式细胞术可以对一部分无特殊基因标志的AML病例的MRD检测起到一定的弥补作用。将PCR技术与流式细胞术结合起来将能大大提高AML-MRD检测的准确性和覆盖面。

4 参考文献

- [1] Campana D, Pui C H. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodological advances and clinical significance[J]. Blood, 1995, 85: 1416-1434.
- [2] van Dongen J J, Breit T M, Adriaansen H J, et al. Detection of minimal residual disease in acute leukemia by immunological marker analysis and polymerase chain reaction[J]. Leukemia, 1992, 6(suppl 1): 47-59.
- [3] Kenkichi K, Hiroshi M, Kazunori N, et al. Clinical

importance of CD7 expression in acute myelocytic leukemia[J]. Blood, 1993, 81: 2399-2405.

- [4] 张之南. 白血病的诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 1998: 8.
- [5] Campana D, van Dongen J J, Pui C H. Minimal residual disease[M]. In: Pui C H, eds. Childhood Leukemias. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 413-439.
- [6] Lo Coco F, De Rossi G, Pasqualetti D, et al. CD7 positive acute myeloid leukaemia: a subtype associated with cell immaturity[J]. Br J Haematol, 1989, 73: 480-485.
- [7] Tien H F, Wang C H. CD7 positive hematopoietic progenitors and acute myeloid leukemia and other minimally differentiated leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 1998, 31: 93-98.
- [8] San Miguel J F, Martinez A, Macedo A, et al. Immunophenotyping investigation of minimal residual disease is a useful approach for prediction relapse in acute myeloid leukemia patients[J]. Blood, 1997, 90: 2465-2470.

(收稿日期: 2005 10 31)

cases with community acquired lower respiratory tract infection were enrolled in Beijing Tiantan hospital from February 2004 to February 2005. 34 patients were assessable for safety and 31 patients assessable for efficacy. The mean age of the patients was 44.8 years old (23~69 years). There were 18 patients with pneumonia and 13 patients with chronic bronchitis. The results showed that the overall efficacy rate was 93.5%, whereas the bacterial clearance rate was 100%. The rate of adverse drug reaction was 11.8%. **Conclusion** It is both effective and safe with oral gatifloxacin once daily to treat community acquired lower respiratory tract infection.

【Key words】 gatifloxacin; lower respiratory tract infection; community acquired

加替沙星是美国食品与药品管理局(FDA)已批准的新抗生素,属新型氟喹诺酮类药物,由于C7位引入哌嗪基、C8位引入甲氧基,增强了抗菌活性,扩展了抗菌谱:对革兰阳性(G^+)球菌和厌氧菌作用增强,不良反应减少。国内的临床多中心研究^[1,2]结果显示,加替沙星对呼吸道感染的疗效确切,对常见的社区获得性球菌和革兰阴性(G^-)杆菌具有良好的抗菌活性。加替沙星口服易吸收,组织穿透力强,组织和细胞内浓度高,半衰期约7~8h^[3],根据PK/PD理论,可以每日1次给药。

本研究观察加替沙星在中国人群中,每日1次口服给药治疗社区获得性肺炎、慢性支气管炎急性发作的疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 病例选择

入选标准:年龄23~69岁的社区获得性肺炎或慢性支气管炎急性发作患者。育龄妇女尿妊娠试验阴性方可入选。

排除标准:有影响感染病程和评价的基础疾病,如支气管阻塞、阻塞性肺炎、支气管扩张、肺部活动恶性病变。重症患者或需要与其他抗菌药物联合治疗者;对喹诺酮过敏者;有严重基础疾病患者;妊娠、哺乳患者。

剔除标准:依从性差、不能按试验方案完成试验者。不能耐受药物不良反应而中途停药者,不计疗效,但统计药物不良反应。用药中加用其他抗菌药物者。治疗结束发现有影响抗感染治疗和影响评价的基础疾病,如支气管阻塞、阻塞性肺炎、肺部活动恶性病变等。

1.2 药物、剂量、给药途径及疗程

药物、剂量和给药方法:选用中美上海施贵宝公司进口的加替沙星,商品名天坤,每天1次400mg(2片),其中7例因为病情较重,先行给予3~5d的静脉给药,然后序贯口服。

疗程:肺炎7~14d;慢性支气管炎急性发作7~10d。

1.3 观察指标和方法

临床症状、体征:每日观察至治疗结束,并分别于治疗结束后1~3d和7d回访。

实验室检查:入选前、治疗结束后1~3d检查血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、电解质、淀粉酶。如果治疗结束后检查异常,须追踪至正常。

细菌学:入选前、治疗结束后1~3d留痰,经筛选为合格痰液,培养查病原菌。

X线检查:如为肺炎患者,须在治疗前后进行X线检查。慢性支气管炎患者可以不进行此项检查。

1.4 疗效判断

依据卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》,临床疗效按治愈、显效、进步、无效4级评定,痊愈和显效合计为有效。细菌学疗效按清除、部分清除、未清除、无法评价、替换5个等级进行评价。

1.5 不良事件与药物相关性评定

对药物临床不良反应按与药物有关、很可能有关、可能有关、可能无关、与药物无关5级评定,前3者计为药物不良反应。

2 结果

2.1 患者入选情况

一般资料:2004年2月至2005年2月,北京天坛医院呼吸科共入选患者36例,住院患者9例,门诊患者27例。其中失访2例(肺炎、慢性支气管炎急性发作各1例),中途停药2例(肺炎、慢性支气管炎各1例),剔除1例(肺炎)。安全性可评价病例34例,其中男7例,女27例,年龄23~69岁,平均46.2岁;治疗效果可评价病例31例,其中男7例,女24例,年龄23~69岁,平均44.8岁。

病种分布:肺炎20例,可评价病例18例;慢性支气管炎急性发作14例,可评价病例13例。

2.2 治疗结果

临床疗效:可评价病例31例中,治愈28例,显效

1 例, 进步 2 例, 总有效率 93.5%。可评价疗效的肺炎 18 例, 治愈 15 例, 显效 1 例, 进步 2 例, 有效率 88.9%。可评价疗效的慢性支气管炎急性发作 13 例, 全部治愈, 治愈率 100%。伴有发热者 16 例, 治疗 3~4 d 退热。咳嗽、咳痰、呼吸困难一般于治疗后 3~5 d 缓解。

细菌学疗效: 15 例患者的痰标本培养出细菌 15 株, 阳性率 44%, 全部清除。其中肺炎链球菌 5 株, 肺炎克雷伯杆菌 4 株, 流感嗜血杆菌 2 株, 大肠杆菌 2 株, 副流感嗜血杆菌 1 株, 卡他莫拉菌 1 株。

2.3 不良反应

中途停药的 2 例, 1 例因为输液局部发痒; 1 例口服时出现呼吸困难, 同时伴有反酸、上腹部不适; 未予处理, 停药后症状消失。另外 2 例口服时分别出现恶心和失眠, 未影响治疗, 未与处理。未发现其他不良反应, 不良反应发生率为 11.8%。

3 讨论

本研究为前瞻性、非对照、开放性 IV 期药物临床试验。

社区获得性下呼吸道感染的常见病原菌有细菌、病毒、支原体、衣原体、军团菌等, 常见的细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯杆菌、葡萄球菌等。刘又宁等^[4]报告, 成人社区获得性肺炎的常见病原菌为: 非典型病原体约占 27% (其中支原体占 22.3%), 肺炎球菌约占 11.7%, 流感嗜血杆菌约占 8.7%, 肺炎克雷伯杆菌约占 6.8%。同时可以覆盖这些病原菌的药物仅有少数几个氟喹诺酮类药物。

加替沙星是一种具有广谱抗菌作用的新型氟喹诺酮类药物, 研究显示它对青霉素敏感的或耐药的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌^[5]的抗菌作用尤为突出。同时对非典型病原体, 如支原体、衣原体、军团菌具有显著的抗菌作用。由于其覆盖了下呼吸道感染常见的典型和非典型病原体, 因此加替沙星与莫西沙星、左旋氧氟沙星统称呼吸道喹诺酮, 可以单独用于轻中度的社区获得性肺炎和慢性支气管炎急性发作患者。

国内研究^[1,2]显示加替沙星注射液、片剂, 每日 2

次给药, 治疗下呼吸道感染的有效率分别为 90.91%、94.7%, 细菌清除率分别为 96.39%、96.1%。本研究结果显示加替沙星每日 1 次给药, 治疗下呼吸道感染, 同样显示了良好的临床疗效, 总有效率达 93.5%, 细菌清除率 100%, 与国内每日 2 次给药的研究结果相近。

通常各种感染患者均能耐受加替沙星, 文献报道的不良事件为恶心、腹泻、腹痛、呕吐等消化道反应, 头痛、头晕和失眠等神经系统反应, 转氨酶升高、白细胞减少等实验室检查异常, 静脉点滴时还可以出现皮疹、静脉炎等, 药物不良反应发生率 14.29%、10.3%^[1,2]。

本研究出现的不良反应为皮肤瘙痒、胃肠道反应、呼吸困难、失眠, 发生率为 11.8%, 同国内其他研究结果类似。

综上所述, 应用加替沙星口服, 每日 1 次给药, 治疗社区获得性下呼吸道感染疗效确切, 安全性高。每日 1 次给药方案较每日 2 次给药更加方便, 患者的依从性更好, 非常适合门诊轻中症下呼吸道感染患者的治疗。

4 参考文献

- [1] 肖永红, 郑波, 薛峰, 等. 加替沙星氯化钠注射液与盐酸左旋氧氟沙星注射液双盲随机对照治疗急性细菌性感染[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19: 403-409.
- [2] 李家泰, 赵彩芸, 郑波, 等. 加替沙星片与左氧氟沙星片随机双盲对照治疗急性细菌性感染多中心临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20: 3-7.
- [3] 施耀国, 张菁, 郁继诚, 等. 加替沙星临床药代动力学研究[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3: 264-268.
- [4] 刘又宁, 赵铁梅, 姚婉贞, 等. 北京地区成人社区获得性肺炎非典型病原体流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27: 27-30.
- [5] Hoban D J, Doem G V, Fluit A C, et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999, *Clin Infect Dis*, 2001, 32(suppl 2): S81-S83.

(收稿日期: 2005-07-13)