

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00332

普卢利沙星片治疗呼吸和泌尿系统急性细菌性感染的多中心随机对照研究

A multiple center randomized controlled trial of prulifloxacin tablets in treatment of acute bacterial infections in respiratory tract and urinary tract

黄海¹, 修清玉¹, 方正^{1*}, 陈吉泉¹, 黄仲义², 何志义³

1. 第二军医大学长征医院呼吸内科, 上海 200003
2. 上海市静安区中心医院呼吸内科, 上海 200040
3. 广西医科大学第一附属医院呼吸内科, 南宁 530021

[摘要] **目的:**评价普卢利沙星片治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染的安全性和有效性。**方法:**采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照方法。试验组用普卢利沙星片和左氧氟沙星模拟片各2片, 2次/d, 疗程7~14 d; 对照组用左氧氟沙星片和普卢利沙星模拟片各2片, 2次/d, 疗程7~14 d。**结果:**本研究共入组265例, 可进行疗效评价260例, 试验组(普卢利沙星)131例, 对照组(左氧氟沙星)129例。试验组和对照组的总有效率分别为89.47%和90.91%, 细菌清除率分别为94.06%(95/101)和95.96%(95/99), 两组比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。试验组和对照组不良反应发生率分别为5.26%(7/133)和3.79%(5/132), 主要表现为轻中度的恶心、腹泻、头痛、皮疹、ALT升高、BUN升高、Cr升高, 两组比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**普卢利沙星片治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌感染, 临床疗效明显, 安全性较好。

[关键词] 普卢利沙星; 左氧氟沙星; 急性细菌感染; 随机对照试验; 多中心研究

[中图分类号] R 978.27 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)03-0332-03

普卢利沙星片(prulifloxacin tablets)是新一代氟喹诺酮类抗菌药, 属于前体药物, 在体内分解成活性成分, 对革兰阳性及阴性菌均具有很好的抗菌作用, 尤其对绿脓杆菌、沙雷氏菌、肠杆菌等革兰阴性菌显示出较强的抗菌活性, 临床用于各系统细菌性感染的治疗^[1-2]。本品吸收性好, 在各组织分布良好。为了评价普卢利沙星片治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染的临床疗效和安全性, 我们于2005年9月至2006年7月以左氧氟沙星片为对照药, 通过双盲、双模拟、多中心随机对照进行研究。参加单位有第二军医大学长征医院呼吸内科、上海市静安区中心医院呼吸内科和广西医科大学第一附属医院呼吸内科。

1 材料和方法

1.1 病例选择 纳入标准:(1)同意参加本试验并签署书面知情同意书者。(2)年龄18~69岁, 性别不限; 临床症状、体征及实验室检查确诊为呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染须进行全身抗菌药物治疗, 下呼吸道感染需有胸部X线诊断证实。(3)试验前48 h内未接受有效抗生素治疗者或接受过抗菌治疗, 但无明显疗效或病原学检查仍为阳性者。(4)育龄妇女开始实行治疗前48 h内尿妊娠试验阴性, 同意在研究期间采取有效避孕措施。(5)近3个月未参加其他临

床药物研究者。

排除标准:(1)对喹诺酮类药物过敏及过敏体质者;(2)明显肝脏疾病者或慢性肝脏病变史, 肝功能检查异常, ALT及AST超过正常值2倍, 肾功能不全, 肌酐 ≥ 20 mg/L(177 μ mol/L), 或患有严重的血液和中枢神经系统等严重基础疾病患者;(3)患有严重的心脏疾病或者Q-T间期延长、心律失常、急性心肌缺血者;(4)妊娠期和哺乳期妇女;(5)对本品或对照药天然耐药菌的致病菌感染;(6)精神状态不能配合的观察者。

1.2 药品、剂量与疗程

1.2.1 药品 试验药普卢利沙星片(132.1 mg/片)、对照药左氧氟沙星片(100 mg/片)、普卢利沙星模拟片和左氧氟沙星模拟片均由南京长奥医药科技有限公司生产并提供。经检验, 符合模拟制剂的检验标准。

1.2.2 剂量与疗程 试验组普卢利沙星片和左氧氟沙星模拟片各2片, 2次/d; 对照组左氧氟沙星片和普卢利沙星模拟片各2片, 2次/d, 疗程7~14 d。

1.3 观察项目及试验方法 逐日观察并记录受试者及其感染有关的症状、体征变化情况。所有受试者在治疗前后, 作血常规、尿常规、肝功能、肾功能和心电图检查, 下呼吸道感染的患者治疗前后作胸部X线检查。在治疗开始前和治疗

[收稿日期] 2008-08-22 **[接受日期]** 2008-11-13

[作者简介] 黄海, 博士. E-mail: drhuanghai@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81886259, E-mail: FZCZ@163.com

结束后第1天,分别采取感染部位的标本作细菌培养和种属鉴定,作普卢利沙星、左氧氟沙星等药物敏感试验和MIC的测定。观察所有受试者在临床研究期间发生的任何不良反应,及时记录其临床表现、严重程度、发生时间、持续时间、处理方法及预后等。上述检查结果异常者,应密切随访观察,直至恢复正常。

1.4 疗效及安全性评价标准 根据1993年卫生部颁布的《抗菌药物临床研究指导标准》,按痊愈、显效、进步、无效共4级评定临床综合疗效。按清除、部分清除、未清除、替换和再感染5级标准评定细菌学疗效。按5级标准评价不良反应与所用药物的关系,不良反应分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关5级,以肯定有关、很可能有关与可能有关作为药物不良反应。

1.5 统计处理 数据管理采用EpiData 3.0,采用双份独立输入,核对无误后进行统计学分析,统计分析采用SAS 6.12软件编程分析。其中,计量资料用 t 检验,等级资料用Wilcoxon检验,分类资料用精确概率法。不良事件及变量反应采用统计描述方法。所有假设检验采用双侧检验。取 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例完成情况 本研究共入组265例,脱落4例(3例失访、1例因不良反应退出),脱落率为1.51%,剔除1例,剔除率为0.38%。2006年10月揭盲,试验组为普卢利沙星片,对照组为左氧氟沙星片。其中试验组133例,对照组132例。进行安全性分析集(full analysis set, FAS):试验组132例,对照组132例。进行符合疗效分析集(per protocol, PP):试验组131例,对照组129例。

2.2 两组患者一般资料比较 两组患者的一般资料,包括性别、年龄、病情程度、病程、体质量、生命体征等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),说明两组具有可比性(表1)。

2.3 临床疗效比较 所有入组感染患者的总疗效FAS分析结果:试验组和对照组痊愈率分别为67.67%和73.84%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=1.05$, $P=0.3060$);两组有效率分别为89.47%和90.91%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=0.14$, $P=0.7072$),PP分析与FAS分析结果一致。

呼吸系统感染的临床综合疗效FAS分析结果:试验组和对照组痊愈率分别为64.29%和75.36%,两组比较差异无统计学意义(两组痊愈率的比较用考虑中心效应的CMH方法, $\chi^2_{CMH}=1.95$, $P=0.1629$);两组有效率分别为87.14%和91.30%,两组比较差异无统计学意义(两组有效率的比较用考虑中心效应的CMH方法, $\chi^2_{CMH}=0.59$, $P=0.4420$),PP分析与FAS分析结果一致。

泌尿系统感染的临床综合疗效FAS分析结果:试验组和对照组痊愈率分别为71.43%和71.43%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=0.00$, $P=1.0000$);两组有效率分别为92.06%和90.48%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=0.10$, $P=0.7542$),而PP分析与FAS分析结果一致。

2.4 细菌学疗效 两系统感染的细菌学疗效FAS分析结

果:试验组分离出细菌101株,无复数菌,清除95株,未清除6株(包括大肠埃希菌1株、克雷伯菌属3株、金黄色葡萄球菌1株、粪肠球菌1株),细菌清除率为94.06%(95/101);对照组分离出细菌99株,无复数菌,清除95株,未清除4株(包括大肠埃希菌3株和鲍曼氏不动杆菌1株),细菌清除率为95.96%(95/99),两组比较差异无统计学意义($P=0.7477$)。

表1 两组患者的一般资料

指标	试验组($n=133$)	对照组($n=132$)	P
性别			
男	49(36.84%)	48(36.36%)	1
女	84(63.16%)	84(63.64%)	
年龄(岁)	41.57±14.29 (18~69)	42.17±14.14 (18~69)	0.7303
病情			
轻度	63(47.37%)	61(46.21%)	0.9652
中度	57(42.86%)	60(45.45%)	
重度	13(9.77%)	11(8.33%)	
伴随疾病			
无	118(88.72%)	121(91.67%)	0.5364
有	15(11.28%)	11(8.33%)	
合并用药			
无	122(91.73%)	118(89.39%)	0.5364
有	11(8.27%)	14(10.61%)	
病程 t/d	8.48±2.65	8.01±2.24	0.1171
心率 f/min^{-1}	81.67±9.42	80.89±9.00	0.4898
呼吸 f/min^{-1}	18.45±1.43	18.46±1.48	0.951
收缩压 $p/mmHg$	122.39±9.40	122.03±9.73	0.7591
舒张压 $p/mmHg$	73.80±7.75	73.56±8.17	0.8093

1 mmHg=0.133 kPa

2.5 体外抗菌活性测定 分别测定了普卢利沙星和左氧氟沙星对所分离195株细菌的MIC(5株细菌因死亡未测定MIC),两药对葡萄球菌属MIC₉₀均为0.5 mg·L⁻¹,对克雷伯菌属MIC₉₀均为0.25 mg·L⁻¹,对大肠埃希菌MIC₉₀均为0.5 mg·L⁻¹,对假单胞菌属MIC₉₀均为0.50 mg·L⁻¹,对变形杆菌属MIC₉₀分别为0.5、0.25 mg·L⁻¹,对其他肠杆菌属MIC₉₀均为0.5 mg·L⁻¹(表2、表3)。

2.6 安全性分析 本次临床试验未发生严重不良事件。本次临床试验试验组发生1例重要不良事件,表现为用药后出现中度头痛,予以停药终止试验,症状6 d后消失;对照组发生1例重要不良事件,表现为用药后出现轻度腹泻和颈肩部痛,用药2 d后予以停药终止试验,症状3 d后消失。在所有接受试验药物治疗的病例中,试验组有7例发生不良反应,不良反应发生率为5.26%(7/133),包括恶心1例、头痛1例、头痛伴头晕1例、头痛伴失眠1例,程度为轻到中度,除头痛1例停药外,其他均未处理,疗程结束后均消失;实验室检查出现心律失常(室早二联律、ST段改变)1例、胆红素升高1例、ALT升高1例,随访均恢复正常。对照组有5例发生不良反应,不良反应发生率为3.79%(5/132),包括腹胀2例、腹泻伴颈肩部痛1例、头痛1例,程度均为轻度,未停药,疗

程结束后均消失;实验室检查出现胆红素升高1例,随访恢复正常。两组不良反应比较无统计学差异($P=0.7692$)。

表2 普卢利沙星 MIC 测定结果

细菌种类	菌株数	范围 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MIC ₅₀ ρ_B / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MIC ₉₀ ρ_B / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
埃希菌属	60	$\leq 0.015 \sim 2.00$	0.125	0.50
克雷伯菌属	38	$\leq 0.015 \sim 0.50$	0.125	0.25
肠杆菌属	11	$\leq 0.06 \sim 0.50$	0.25	0.50
变形杆菌属	10	$\leq 0.015 \sim 0.50$	0.125	0.50
枸橼酸杆菌属	5	$\leq 0.03 \sim 0.25$	0.06	0.25
沙雷菌属	3	$\leq 0.125 \sim 0.50$	0.125	0.50
不动杆菌属	9	$\leq 0.06 \sim 1.00$	0.25	1.00
假单胞菌属	11	$\leq 0.06 \sim 1.00$	0.25	0.50
嗜血杆菌属	5	$\leq 0.015 \sim 0.125$	0.06	0.125
莫拉菌属	1	0.25	—	—
蜂房哈夫尼亚菌	1	0.06	—	—
葡萄球菌属	28	$\leq 0.06 \sim 1.00$	0.125	0.50
链球菌属	9	$\leq 0.06 \sim 2.00$	0.25	0.50
肠球菌属	2	0.25	0.25	0.25
其他革兰阳性菌	2	0.25	0.25	0.25
合计	195	$\leq 0.015 \sim 2.00$	0.125	0.50

表3 左氧氟沙星 MIC 测定结果

细菌种类	菌株数	范围 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MIC ₅₀ ρ_B / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MIC ₉₀ ρ_B / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
埃希菌属	60	$\leq 0.015 \sim 2.00$	0.125	0.50
克雷伯菌属	38	$\leq 0.015 \sim 0.50$	0.125	0.25
肠杆菌属	11	$\leq 0.03 \sim 1.00$	0.25	0.50
变形杆菌属	10	$\leq 0.03 \sim 0.50$	0.125	0.25
枸橼酸杆菌属	5	$\leq 0.03 \sim 0.25$	0.125	0.25
沙雷菌属	3	$\leq 0.06 \sim 0.125$	0.125	0.125
不动杆菌属	9	$\leq 0.03 \sim 0.50$	0.25	0.50
假单胞菌属	11	$\leq 0.03 \sim 1.00$	0.25	0.50
嗜血杆菌属	5	$\leq 0.015 \sim 0.25$	0.06	0.25
莫拉菌属	1	0.25	—	—
蜂房哈夫尼亚菌	1	0.03	—	—
葡萄球菌属	28	$\leq 0.03 \sim 1.00$	0.125	0.50
链球菌属	9	$\leq 0.03 \sim 2.00$	0.25	2.00
肠球菌属	2	0.25	0.25	0.25
其他革兰阳性菌	2	0.25	0.25	0.25
合计	195	$\leq 0.015 \sim 2.00$	0.125	0.50

3 讨论

本研究采用多中心随机对照试验,以左氧氟沙星片为对

照,评价普卢利沙星片治疗急性细菌感染性疾病的安全性与有效性。结果显示,两组细菌学阳性病例的总痊愈率和有效率、对呼吸系统和泌尿系统感染的痊愈率和有效率、细菌清除率比较差异均无统计学意义。体外药敏试验和 MIC 测定结果表明普卢利沙星片对常见革兰阳性、革兰阴性菌显示出较好的体外活性。实验结果显示,普卢利沙星和左氧氟沙星对葡萄球菌属、克雷伯菌属、大肠埃希菌属和其他肠杆菌属均有强大的抗菌活性,对假单胞菌属 MIC₉₀ 为 $0.50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,对变形杆菌属 MIC₉₀ 分别为 $0.5, 0.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,也有良好的抗菌活性,结果与文献^[1-4]报道一致。

安全性分析显示,本临床试验未发生严重不良事件,发生2例重要不良事件。试验组不良反应发生率为 5.26% ($7/133$),对照组为 3.79% ($5/132$),两组比较差异无统计学意义($P=0.7692$)。主要表现为恶心、上腹不适、头痛、头晕、失眠和转氨酶升高,程度为轻到中度,均为喹诺酮类药物常见的不良反应类型^[4-7]。

本研究表明,普卢利沙星片治疗呼吸系统和泌尿系统细菌性感染,临床疗效明显,细菌清除率较高,安全性较好,在疗效和安全性方面与对照药左氧氟沙星片相当。

[参考文献]

[1] Blasi F, Aliberti S, Tarsia P, Santus P, Centanni S, Allegra L. Prulifloxacin: a brief review of its potential in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2007, 2: 27-31.

[2] 蔡怀友,于香安,赵兴红,杨佩,王翔. 普卢利沙星对呼吸、泌尿系统感染菌株的体外抗菌活性观察[J]. 西北国防医学杂志, 2006, 27: 140.

[3] 樊新,徐修礼,贾继芳,孙怡群,杨佩红,张建芳. 普卢利沙星对呼吸道和泌尿道感染病原菌的体外抗菌活性分析[J]. 中国药物与临床, 2007, 7: 955-957.

[4] Keam S J, Perry C M. Prulifloxacin[J]. Drugs, 2004, 64: 2221-2234.

[5] Roveta S, Schito A M, Marchese A, Schito G C. Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26: 366-372.

[6] 范柏. 喹诺酮类抗菌药的作用机制及细菌耐药性的研究进展[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2004, 25: 27-29.

[7] Gallelli L, Gallelli A, Vero G, Roccia F, Pelaia G, De Sarro G, et al. Acute renal failure probably induced by prulifloxacin in an elderly woman: a first case report [J]. Clin Drug Investig, 2006, 26: 49-53.

[本文编辑] 贾泽军