

奥复星

Floracin

临床应用论文集

奥 复 星

临床应用论文集

苏工业学院图书馆
藏书章

编者的话

奥复星片是近年来国际医药界推崇的第三代喹诺酮类抗菌药物。它的抗菌活性可与第三代头孢菌素相媲美,而且更具有口服易吸收、生物利用度高、良好的体内配置特性等优点。是目前卓越的广谱合成抗菌药物。

为了提高中华民族素质、贯彻实施《中华人民共和国药品管理法》,使全国人民在医生指导下合理用药,丰富群众健康知识,打击生产、销售伪劣药品的不法行为;由卫生部、国家医药管理局、人民日报、医药信息论坛、中华医学会、中华药学会、北京市卫生局、北京市医药总公司和北京制药厂,从1993年3月至1993年12月,在全国范围内联合举办了奥复星片临床应用论文征集。

论文征集活动得到全国县级以上医疗单位的医务工作者和使用过奥复星片患者的支持。经由国内专家组成的论文评选委员会评选后,评出一等奖3篇,二等奖6篇,三等奖23篇。1994年1月15日,获奖者从全国各地来到北京人民大会堂,出席了隆重的发奖大会。人民日报、中央电视台及其它新闻单位都给予了报道。

现在,我们将获奖论文汇集成册;受篇幅所限,不能将更多的论文收编进来,另外,部分图表从略。今后,我们会陆续编辑成册。在此,对所有参与这次奥复星片临床应用论文征集活动的各界人士表示真诚的谢意。

奥复星临床应用论文征集办公室

一九九四年一月十五日

论文评选委员会

名誉主任:钱信忠 陈敏章 张鹤镛

主 任:李晋友

副 主 任:李超进

评审专家(以下按姓氏笔划为序)

王晓云 李家泰 刘鸿芹 何秉贤 沈六英

邱庆安 段连山 徐 英 高寿征 曹泽毅 戴浩森

目 录

奥复星(氧氟沙星)随机对照治疗细菌性感染的临床评价	1
奥复星(氧氟沙星)随机对照治疗细菌性感染的临床评价	7
奥复星(氧氟沙星)体外抗菌活性研究	12
奥复星片治疗尿路的感染的疗效观察	17
奥复星治疗呼吸道感染 50 例疗效观察	20
奥复星治疗急性细菌性痢疾 44 例临床观察	23
国产氧氟沙星与诺氟沙星随机对照治疗急性肾盂肾炎 32 例	24
奥复星片与进口泰利必妥片溶出度比较	25
奥复星片治疗复治耐药菌阳肺结核 20 例分析	27
奥复星治疗淋病疗效观察	28
氧氟沙星治疗原发性腹膜炎和肝癌化疗后感染的临床研究	29
奥复星在外科感染疾病疗效临床观察	31
“超级杀手”——奥复星	33
奥复星片治愈急性肺脓肿(附一例报告)	34
奥复星与环丙沙星随机对照治疗下呼吸道感染 30 例	35
奥复星对茶碱药物动力学影响	37
奥复星的临床评价	39
奥复星治疗慢性前列腺炎的疗效观察	41
奥复星与其他两种氧氟沙星治疗肺部感染的比较	42
氧氟沙星治疗糖尿病合并细菌感染 24 例	44
奥复星治疗呼吸道感染	46
奥复星治疗慢性胆囊炎急性发作临床疗效观察	47
奥复星治疗慢支并肺气肿疗效观察(附 30 例)	48
奥复星灌肠液治疗溃疡性结肠炎	49
奥复星治疗慢性胆囊炎 22 例疗效观察	50
奥复星治疗急性细菌性痢疾 33 例疗效观察	51
奥复星治疗血液病合并严重感染的临床疗效	53
国产与进口 OFLOXACIN 治疗呼吸道感染性疾病的临床评价	54
奥复星治疗慢性支气管炎急性发作期 36 例临床报告	58
奥复星与先锋 IV 治疗 100 例下呼吸道感染的疗效对比观察	59
奥复星片治疗肠结核 20 例观察报告	61
奥复星治疗口腔颌面部炎症性疾病	62
奥复星临床应用推介	63
奥复星治疗疗内科感染性疾病 50 例临床分析	65
奥复星片国内外临床应用进展及综合评价	69
奥复星片对 32 例慢性支气管炎急性发作期患者病情改善后巩固治疗的评价	72

国产氧氟沙星随机对照治疗细菌性感染	75
氟嗉酸治疗肺结核慢性排菌者六例近期疗效观察	78
奥复星治愈伤寒 1 例	79
“奥复星”永远亮在我心怀	80
奥复星片治疗慢性胆囊炎 32 例疗效观察	81
奥复星片治疗淋病 48 例疗效观察	81
奥复星在扁桃腺炎治疗中的应用	82
奥复星治疗婴幼儿感染疾病疗效观察	83
氟嗉酸治疗难治性肺部感染四例报告	84
奥复星合用甲氧苄氨嘧啶治疗尿路感染 54 例临床观察	85
奥复星片的临床应用观察	86
奥复星治疗肺心病急性呼吸道感染 30 例疗效观察	87
奥复星片临床应用的效果体会	88
奥复星片治疗急性化脓性睾丸炎 2 例	89
奥复星片治疗泌尿道和呼吸道感染 100 例临床观察	90
应用奥复星治疗五官科炎症性疾病 500 例临床疗效报告	91
奥复星片治疗呼吸道炎症 25 例临床观察	93
奥复星疗效观察	94
奥复星治疗淋病 83 例的疗效分析	95
奥复星——抗菌之新星	96
氧氟沙星片的体外溶出度考察	98
奥复星治疗细菌性感染疾病	99
超越抗生素的新型抗菌药	102
奥复星片(OFLOXACTIN TAB)治疗呼吸道细菌感染 20 例疗效观察	103
四组氟喹诺酮类药物治疗伤寒的疗效比较	105
奥复星让我丢掉了痰袋	108
国产与进口氧氟沙星片体外溶出度比较	108

奥复星(氧氟沙星)随机对照治疗 细菌性感染的临床评价

李家泰 侯 杰 赵彩云 郝凤兰 张 健 何 利

北京医科大学临床药理研究所

王广厚 孙德兴 王淑玉 张颖慧 古建华

北京市昌平区医院内科

黄卫祖 林佳佳 李兴旺 徐道振

北京市地坛医院

倪小毅 杜继昭 王其南 郑行平 邱 娟

重庆医科大学第一附属医院传染科

氧氟沙星(氟嗟酸 Ofloxacin)是一种新的氟喹诺酮类广谱抗菌药物。于1981年由日本第一制药株式会社开发成功,以其口服易吸收,抗菌谱广,半衰期长,血药浓度高,组织渗透性强,不良反应低的特性,而广泛应用于临床。

氧氟沙星对多种革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和某些厌氧菌有广谱的抗菌活性,体外抗菌作用实验表明最低抑菌浓度一般 $\leq 2\text{mg/L}$,可用于治疗呼吸系感染、泌尿系感染、肠道感染、皮肤软组织感染、骨关节感染、创伤感染等各部位感染均有较好的临床疗效与细菌消除率。

本组临床试验为国产氧氟沙星(奥复星),为北京制药工业研究所与北京制药厂新产品。按照新药审批办法规定要求,选用头孢拉定与诺氟沙星为对照药,进行临床随机对照试验。本组试验共完成202例,试验药与对照药各101例。

研究方法

1. 试验设计:

采用区组配对随机化开放式多中心平行试验设计。

参加单位为:

(1)北京医科大学临床药理研究所抗生素研究室,以下简称北医大药理所,任组长单位。

(2)北京市昌平区医院内科,以下简称昌平县医院。

(3)北京市地坛医院,以下简称地坛医院。

(4)重庆医科大学附属第一医院传染科,以下简称重医大一院。

2. 随机化方法:

选用 Pocock 区组随机表,使四个中心均能严格执行随机化原则,达到均匀分配的目的。

3. 试验方案与试验方法:

试验方案由组长单位起草,全体参加单位讨论通过,以上四个单位分别作为一个试验中心,共分四个区组,由组长单位编制和提供区组随机表和病例观察表。各组实际完成病例数见表1。

四个试验中心分别对本组病例中分离的致病菌进行细菌学鉴定与纸片敏感试验。试验药与对照药对各组临床分离菌株的体外抑菌试验,统一由北医大临床药理所抗生素研究室,按国际标准方法用多点接种仪测定MIC值。临床

试验结束后,四个中心分别写出总结,并由组长单位汇集全部原始资料进行全面总结,并由北医大临床药理所电脑统计室进行全部数据的统计处理。

4. 试验药品及剂量疗程:

(1)呼吸系统感染与其它感染。

试验药:氧氟沙星(Ofloxacin,简称 Oflox),片剂,每片 0.1g(片重 0.18g),每次 0.2g-0.4g,每日 2 次口服,每日剂量 400-800g,由北

京制药厂生产并提供,批号 910929,有效期 2 年,出厂日期 91.10.11。

对照药:头孢拉定(Cephadrine,简称 CPH),胶囊,每粒 0.25g,每次 1-2g,每日 2 次口服,每日剂量 2-4g,由苏州第三制药厂生产,批号 910503-1,有效期两年。

疗程均为 7-14 天。

表 1 四个试验中心完成病例数

分组	呼吸道感染		其它感染		泌尿系感染		肠道感染		总计
	氧氟沙星、头孢拉定	氧氟沙星、头孢拉定	氧氟沙星、头孢拉定	氧氟沙星、头孢拉定	氧氟沙星、诺氟沙星	氧氟沙星、诺氟沙星	氧氟沙星、诺氟沙星	氧氟沙星、诺氟沙星	
北医大药理所	15	16	3	2	20	20			76
昌平县医院	15	14	5	6	10	10	1	1	62
地坛医院							23	23	46
重医大一院	3	4	3	2			3	3	18
总计	33	34	11	10	30	30	27	27	202

(2)肠道感染与泌尿系感染。

试验药:氧氟沙星(Ofloxacin,简称 Oflox),片剂,每片 0.1g(片重 0.18g),每次 0.2-0.4g,每日 2 次口服,每日剂量 400-800mg。

对照药:诺氟沙星(Norfloxacin,简称 Norflx),片剂每片 0.1g,每次 0.2g-0.4g,每日 2 次口服,每日剂量 400-800mg,由天津中央制药厂生产,批号 911000,有效期两年。

疗程均为 7-14 天。

以上药品由北京制药厂提供。

5. 病例选择标准

(1)年龄 14-65 岁。

(2)临床症状、体征、实验室检查符合细菌感染诊断标准。

(3)符合试验方案病例入选标准。

(4)细菌学证实,细菌培养阳性率达 80% 以上。

(5)无心、肝、肾、造血系统及神经系统等合并症。

6. 病例淘汰标准

(1)有过敏性疾患或过敏状态。

(2)有肝炎病史或肝肾功能指标项目异常者。

(3)为达到细菌培养阳性率 80% 以上,故治疗开始 72 小时内细菌培养阴性者,当时可以作为淘汰病例。

(4)如因不良反应被迫停药未完成疗程者,不进行疗效统计,但需进行不良反应统计。

7. 疗效判断标准

(1)临床疗效判断标准:

按“抗菌药物临床研究指导原则”规定采用痊愈、显效、进步、无效四级评定。

痊愈:症状、体征、实验室及病原菌检查均恢复正常。

显效:病情明显好转,但上述四项中有一项未完全恢复正常。

进步:用药后病情有所好转。

无效:用药 72 小时以后病情无明显进步或

有所加重。

痊愈与显效两组合计为有效,据此计算痊愈显效率。

(2)细菌学评价标准:

消除:治疗结束时,原致病菌消失,培养阴性。

未消:治疗结束时,原致病菌仍生长,或两种以上致病菌中仍有1种以上生长。

替换:治疗结束时或治疗后两天内,培养出新的致病菌,但并不需要给予另外的治疗。

8. 观察指标

细菌阳性率:试验病例中致病菌培养阳性例数占受试病例数百分率。

细菌阴转率:治疗前细菌培养阳性病例,治疗结束时细菌培养转为阴性的病例百分率。

细菌消除率:治疗结束时,全组病例细菌培养得到的菌株数占治疗前全组病例分离到的全部治疗菌株数的百分率。

(1)血常规(Hb、WBC+DC、BPC):治疗前后各一次,白细胞计数和分类治疗中每周一次。

(2)血生化检查:肝功能与肾功能各二项以上指标,治疗前与治疗结束后24小时各一次。

(3)神经系统检查治疗前后各一次。

(4)细菌学检查:治疗前、治疗中、治疗结束时,各检查一次。泌尿系感染需在治疗24小时、48小时、72小时与疗程结束时各作一次培养,疗程结束后第5天复查一次。细菌学检查内容包括:致病菌分离鉴定及药敏试验,药敏试验包括纸片法与最低抑菌浓度(MICmg/L)测定(判断标准见下页)。

9. 不良反应判断标准:

按五级评定标准:肯定与药物有关;可能与药物有关;肯定与药物无关;可能与药物无关;无法评价,前二者计为不良反应。

10. 临床资料的统计处理:

临床定量资料用配对t测验求出P值,定性资料按卡方测验计算 χ^2 值,部分资料根据需要用精确概率法(Fisher Exact Test)求出P值,临床分离的菌株,比较敏感菌株百分率、细菌阴转率、细菌消除率与最低抑菌浓度MIC值。

研究结果

1. 一般临床资料:

氧氟沙星与头孢拉定随机对照组平均年龄、体重、给药天数两组未见显著性差异($P>0.05$),平均给药总量有显著性差异($P<0.001$),氧氟沙星与头孢拉定随机对照治疗前后体温及白细胞变化两组试验均无显著性差异,见表2。

氧氟沙星与诺氟沙星随机对照组年龄、体重、平均给药天数、平均给药量均无显著性差异,氧氟沙星与诺氟沙星随机对照治疗前后体温及白细胞变化结果,治疗三天内体温及WBC转正常人数百分率两组有显著性差异($P<0.05$),治疗结束时,体温及WBC转正常人数百分率,三天内及治疗结束时WBC分类转正常人数百分率,两组试验无显著性差异,见表3。

纸片法药敏试验结果判断标准

抗菌素	敏感(S)	中敏(IS)	耐药(R)
氧氟沙星	≥ 17	13-16	≤ 12
诺氟沙星	≥ 17	13-16	≤ 12
头孢拉定	≥ 18	15-17	≤ 14
头孢氧哌酮	≥ 21	16-20	≤ 15
头孢唑啉	≥ 18	15-17	≤ 14

表 2 氧氟沙星与头孢拉定随机对照治疗呼吸系及其它感染一般临床资料比较

项 目	氧氟沙星(44 例)	头孢拉定(44 例)	P 值
平均年龄(岁)	42.52±16.76	42.77±16.86	0.945
平均体重(kg)	62.18±10.83	60.18±11.02	0.393
平均给药天数	10.66±3.087	10.36±2.497	0.623
平均用药总量(g)	7.543±2.570	25.44±9.059	0.000
三天内体温转正常人数百分率	73.3	51.9	0.0930
治疗结束体温转正常人数百分率	100	92.8	0.2199
三天内 WBC 转正常人数百分率	53.3	46.4	0.5992
治疗结束 WBC 转正常人数百分率	93.3	92.9	0.6549
三天内白细胞分类转正常人数百分率	66.7	20	0.1753
治疗结束 WBC 分类转正常人数百分率	100	100	1.0000

表 3 氧氟沙星与诺氟沙星随机对照治疗泌尿系及肠道感染一般临床资料比较

项 目	氧氟沙星(57 例)	诺氟沙星(57 例)	P 值
平均年龄(岁)	37.42±15.02	36.56±15.44	0.764
平均体重(kg)	55.52±9.265	56.99±9.521	0.404
平均给药天数	3.670±2.874	8.820±2.650	0.767
平均用药总量(g)	5.484±2.774	5.821±2.853	0.533
三天内体温转正常人数百分率	88.4	40.0	0.019
治疗结束体温转正常人数百分率	97.4	83.3	0.110
三天内 WBC 转正常人数百分率	69.0	34.8	0.014
治疗结束 WBC 转正常人数百分率	100	95.7	0.442
三天内白细胞分类转正常人数百分率	50.0	60.0	0.171
治疗结束 WBC 分类转正常人数百分率	100	80.0	0.523

2. 临床疗效分析与细菌学评价

(1) 氧氟沙星与头孢拉定治疗呼吸道感染与其它感染临床疗效比较与细菌学评价。

由表 4 可见氧氟沙星与头孢拉定对照组病种分布相似,说明本组采用区组配对随机化设计达到了预期目的。氧氟沙星治疗呼吸道感染及其它感染痊愈显效率为 90.9%,对照组头孢拉定的痊愈显效率为 79.5%,统计学处理无显著差异 P 值 >0.1 。

氧氟沙星与头孢拉定随机对照试验细菌转归比较。氧氟沙星治疗病例为 44 例,细菌阳性病例为 43 例,细菌阳性率为 97.7%,细菌阴转率为 88.4%;头孢拉定治疗病例为 44 例,细菌阳性病例为 39 例,细菌阳性率为 88.6%,细菌阴转率为 82.1%。二组细菌阴转率无显著性差异($P=0.4187$)。

氧氟沙星与头孢拉定两组分离到的致病菌株数分别为 43 株及 39 株,治疗结束时两组细菌消除数分别为 38/43 株与 32/39 株,细菌消除率分别为 88.4%与 82.1%,无显著性差异($P=0.4187$),见表 5。

(2) 氧氟沙星与诺氟沙星治疗泌尿系感染与肠道感染临床疗效比较与细菌学评价。

表 6 为氧氟沙星与诺氟沙星随机对照试验病种分布情况,说明本组采用区组配对随机化设计达到了预期均匀分配的目的,氧氟沙星治疗泌尿系感染及肠道感染痊愈显效率为 94.7%,对照药诺氟沙星的痊愈显效率为 84.2%,统计学处理无显著性差异($P=0.067$),但接近于 0.05。氧氟沙星与诺氟沙星试验病例各 57 例,两组细菌阳性率分别为 94.7%与 93.0%。治疗后氧氟沙星细菌阳性患者 54 例中有 52 例细菌消除,细菌阴转率为 96.3%;诺氟沙星细菌阳性患者 53 例中 46 例细菌消除,细菌阴转率为 86.8%,两组细菌阴转率无显著性差异($P=0.1549$)。

氧氟沙星与诺氟沙星两组分离到的致病菌株分别为 54 株与 53 株,治疗结束时两组细菌消除数分别为 52/54 株与 46/53 株,细菌消除率分别为 96.3%与 86.8%,无显著性差异($P=$

0.1549),见表 7。

3. 细菌敏感试验结果。

(1) 纸片法药敏试验结果。

表 8 为氧氟沙星与对照药治疗呼吸道、泌尿道、肠道感染与其它感染分离致病菌株的纸片法药敏试验结果,包括革兰氏阳性球菌 49 株,革兰氏阴性细菌 139 株,对氧氟沙星敏感菌株百分率分别为 100%,97.1%,对诺氟沙星的敏感菌株百分率分别为 91.8%,97.1%,对头孢拉定的敏感菌株百分率分别为 83.7%,70.7%。

(2) 最低抑菌浓度测定结果。

表 9 为氧氟沙星随机对照试验分离 170 株致病菌株的最低抑菌浓度(MIC)测定结果。

4. 不良反应评价

氧氟沙星与头孢拉定及诺氟沙星两组随机对照临床试验均按试验设计要求,对两组病例进行不良反应监测,结果见表 10,11,12。

氧氟沙星与头孢拉定随机对照治疗呼吸道感染与其它感染各 44 例,氧氟沙星不良反应发生率为 4.5%,头孢拉定为 6.8%,两组均未出现因不良反应被迫停药的,氧氟沙星与诺氟沙星随机对照治疗泌尿道与肠道感染不良反应发生率分别为 3.5%与 7.0%。

本组氧氟沙星共治疗 101 病,疗效统计 101 例,不良反应统计 101 例,消化道反应 1 例(0.99%),转氨酶升高 1 例(0.99%),皮肤瘙痒 1 例(0.99%)及头痛(0.99%),总不良反应发生率为 3.96%。

结论与讨论

本组临床试验用氧氟沙星口服给药治疗泌尿道、肠道、呼吸道、皮肤软组织感染与伤口感染等共 101 例,取得了满意的临床疗效与细菌消除结果。总的临床痊愈显效率为 93%(94/101),101 例患者治疗前细菌阳性率为 96%(97/101),治疗结束时,97 例中细菌消除 90 例、细菌阴转率为 92.8%。全组共 101 例,分离到致病菌 97 株,治疗结束时,细菌消除 90 株,全组细菌菌株消除率为 92.8%。

国外文献报道,口服氧氟沙星每日剂量

400mg,对呼吸道感染的临床疗效一般为84-98%,细菌消除率为85-97%^[7-9]。本组临床试验中,氧氟沙星共治疗呼吸道感染33例,痊愈显效率为87.9%(29/33),细菌阴转率为84.4(27/32)%,与文献报道相一致。

氧氟沙星有较好的组织穿透作用。口服氧氟沙星400mg,1小时到6小时测支气管中氧氟沙星的浓度为1.1-4.5mg/L之间,口服200mg,每日二次,4天后肺泡中氧氟沙星浓度为8.3mg/L,为血浓度的4.9倍^[10]。同样氧氟沙星在CSF、骨、软骨组织、胆管、前列腺组织中具有较好的穿透作用,尤其在肺组织中的高穿透性,使其在临床治疗肺部感染中获得较好的疗效^[11]。本组临床试验中,氧氟沙星治疗下呼吸道感染(包括肺炎、慢支并肺感染、支扩并感染等)27例,痊愈显效率为85.2%(23/27),细菌阴转率80.8%(21/26),治疗急性肾盂肾炎及前列腺炎共23例,痊愈率87%(20/23),细菌阴转率90%(18/20),治疗伤寒8例,痊愈率100%,细菌阴转率100%。由此可见,氧氟沙星对一些深部感染均有较好的临床疗效和细菌阴转率。可用于治疗呼吸道、泌尿生殖道、肠道、皮肤软组织等各种感染性疾患。

喹诺酮类可引起胃肠道、中枢神经系统、肾脏、眼光敏反应,骨、软骨及关节等不良反应^[12],总的不良反应发生率据报道为5-25%^[13]。而氧氟沙星不良反应文献报道则为2.5-8.5%^[2]。为喹诺酮类中不良反应较低的一个安全有效的品种。本组氧氟沙星其试验101例,不良反应发生率为3.96%。其中转氨酶升高一例,上腹不适一例,头痛一例,全身搔痒一例,不良反应均较轻微,停药后消失或转正常,与文献报道相符。

本组口服氧氟沙星随机对照试验,获得了较为满意的临床疗效及细菌消除率,认为其安全有效,建议生产。

(一等奖)

参考文献

1. Van Landuyt H. W, Magerman K, Gordts B. The importance of the quinolones in antibacterial therapy. J Antimicrob Chemother 1990;20(suppl D):1-6.
2. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin. Drug 1987;33(4):346
3. Verbist L. A Belgian multicenter in-vitro study of ofloxacin. J Antimicrob Chemother 1988;22(suppl C):35-43.
4. Gruneberg RN, Felmingham D, O'Hare MD, et al. The comparative in-vitro activity of ofloxacin. Ibid 1988;22(suppl C):9-19.
5. Espinoza AM, Chin nai-xun, Nove11 A, Neu harold. Comparative in-vitro activity of a new fluorinated 4-Quinolone, T-3262. Antimicrob agents and Chemother 1988; 32(5):663-670.
6. Kellerl R, Beckurts T, Stubinger B, Claudi B, Use of ofloxacin in open fractures and in the treatment of post-traumatic osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 1988;22(suppl C):159-166.
7. Moorhouse EC, Clarke PC. Efficacy of ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. Ibid 1988;22(suppl C):135-138.
8. Egede F, Kristensen I. A clinical comparative study of ofloxacin and pivampicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis J Antimicrob Chemother 1988;22(suppl C): 139-142.
9. Rademaker CMA, Sips AP, Beumer HM, et al. A double-blind comparison of low dose ofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1990;26(suppl D): 75-81.
10. Perea EJ. Ofloxacin concentrations in tissues involved in respiratory tract infections. J Antimicrob. Chemother 1990; 26(suppl D):55-60.
11. Wise R, Lockley MR. The pharma-

cokinetics of ofloxacin and a review of its tissue penetration. Ibid 1988; 22 (suppl C):59-64.

12. 李家泰 抗菌药物的研究进展与合理使用《中国临床药理学杂志》1990;6(4):197-

211。

13. Smith CR. The adverse effects of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 1987; 19:709-712.

奥复星(氧氟沙星)随机对照治疗 细菌性感染的临床评价

侯 杰 赵彩云 郝凤兰 林英祥 何 利 李家泰

北京医科大学临床药理研究所

摘要: 氧氟沙星是一种新的氟喹诺酮类广谱抗菌药物。具有抗菌谱广,抗菌作用强,半衰期长,不良反应小等特性,是目前临床治疗各系统感染安全有效的一个品种。本项研究用国产氧氟沙星与对照药头孢拉定、诺氟沙星进行临床试验,剂量分别为:氧氟沙星和诺氟沙星200-400mg,头孢拉定1-2g,每天二次口服,疗程7-14天。氧氟沙星与头孢拉定对照治疗呼吸道及皮肤软组织感染各18例,痊愈显效率分别为94%和83.3%,细菌消除率分别为94.1%和78.6%。氧氟沙星与诺氟沙星治疗泌尿系统感染各20例,痊愈显效率分别为95%和80%,细菌消除率分别为100%和80%。二组试验药与对照药统计处理均无显著性差异,试验药氧氟沙星共治疗38例,痊愈显效率为94.7%,细菌消除率为97.1%,不良反应发生率为2.63%。

关键词: 氧氟沙星、头孢拉定、诺氟沙星、随机对照、临床试验

氧氟沙星(氟喹酸 Ofloxacin)是一种新的氟喹诺酮类广谱抗菌药物。1981年由日本第一制药株式会社开发成功,以其口服易吸收,抗菌谱广,半衰期长,血药浓度高,组织渗透性强,不良反应小为特性,而广泛应用于临床^[1,2]。

氧氟沙星对多种革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和某些厌氧菌有广谱的抗菌活性。体外抗菌作用实验表明最低抑菌浓度一般 $\leq 2\text{mg/l}$

L^[3-5],对治疗呼吸系感染、泌尿系感染、肠道感染、皮肤软组织感染、骨关节感染、创伤感染等各部位感染均有较好的临床疗效与细菌清除率^[6,7]。

本组临床试验目的为观察国产氧氟沙星(奥复星)治疗细菌性感染的临床疗效及不良反应,由北京制药厂研制成功并提供临床试验样品,选用头孢拉定与诺氟沙星作为对照药,进行临床随机对照试验,本组试验共完成76例,试验药与对照药各38例。

研究方法

1. 试验设计:

采用区组配对随机化开放式试验设计。

2. 试验药品及剂量疗程。

试验药:氧氟沙星(Ofloxacin,简称Oflox),片剂,每片0.1(片重0.18g),每次0.2g-0.4g,每日2次口服,每日剂量400-800mg,由北京制药厂生产并提供,批号910929,有效期2年,出厂日期91.10.11。

对照药:呼吸系统感染与其它感染:头孢拉定(Cephadrine,简称CPH),胶囊,每粒0.25g,每次1-2g,每日2次口服,每日剂量2-4g,由苏州第三制药厂生产,批号910503-1,有效期两年。

泌尿系感染:诺氟沙星(Norflaxacin,简称Norflax),片剂,每片0.1g,每次0.2g-0.4g,每日2次口服,每日剂量400-800mg,由天津中央

制药厂生产,批号 911000,有效期两年。

疗程均为 7-14 天。

3. 病例选择标准

年龄 14-65 岁,临床症状、体征、实验室检查符合细菌感染诊断标准。细菌学证实,细菌培养阳性率达 80%以上。无心、肝、肾、造血系统及神经系统等合并症。

4. 疗效判断标准

临床疗效判断标准按“抗菌药物临床研究指导原则”规定,采用痊愈、显效、进步、无效四级评定。痊愈与显效合计为有效,据此计算痊愈显效率。

细菌学评价标准按消除、未消、替换三级评定。

5. 观察指标

血常规治疗前后各一次,白细胞计数和分类治疗中每周一次,肝肾功能各二项以上指标治疗前与治疗结束后 24 小时各一次,神经系统检查治疗前后各一次。

细菌学检查:治疗前、治疗中、治疗结束时,各检查一次,泌尿系感染需在治疗 24 小时、48 小时、72 小时与疗程结束时各作一次培养,疗程结束后第 5 天复查一次。细菌学检查内容包括:致病菌分离鉴定及药敏试验,药敏试验包括纸片法与最低抑菌浓度(MIC mg/L)测定。

6. 临床资料的统计处理:

临床定量资料用配对 t 测验求出 P 值,定性资料按卡方测验计算 χ^2 值,部分资料根据需要用精确概率法(Fisher Exact Test)求出 P 值。

研究结果

1. 一般临床资料:

氧氟沙星与头孢拉定随机对照组年龄、体重、平均给药天数两组未见显著性差异($P > 0.05$),平均给药总量有显著性差异($P < 0.001$),(见表 1)。

表 1 氧氟沙星与头孢拉定随机对照一般临床资料比较

项 目	氧氟沙星	头孢拉定	P 值
平均年龄(岁)	37.50±17.70	40.10±18.50	0.674
平均体重(kg)	65.78±6.002	62.22±12.61	0.288
平均给药天数	10.33±2.830	10.11±2.320	0.798
平均给药总量(g)	7.480±3.020	21.67±6.690	0.000

氧氟沙星与诺氟沙星随机对照组年龄、体重、平均给药天数、平均给药量均无显著性差异(见表 2)。

表 2 氧氟沙星与头孢拉定随机对照一般临床资料比较

项 目	氧氟沙星	诺氟沙星	P 值
平均年龄(岁)	39.70±14.90	41.15±16.94	0.775
平均体重(kg)	57.80±6.240	58.65±8.490	0.725
平均给药天数	9.050±3.190	9.100±2.730	0.958
平均给药总量(g)	6.160±2.620	6.560±2.460	0.617

2. 临床疗效分析与细菌学评价

(1) 氧氟沙星与对照药临床疗效比较

1) 氧氟沙星与头孢拉定治疗呼吸道感染对其他感染, 临床疗效比较与细菌学评价。

由表 3 可见氧氟沙星与头孢拉定对照组病种分布相似, 说明本组采用区组配对随机化设计达到了预期目的, 氧氟沙星治疗呼吸道感染及其他感染痊愈显效率为 94.4%, 对照组头孢拉定的痊愈显效率为 83.3%, 统计学处理无显著差异 P 值 >0.1 。

氧氟沙星与头孢拉定随机对照试验细菌转归比较, 氧氟沙星治疗病例为 18 例, 细菌阳性

病例为 17 例, 细菌阳性率为 94.4%, 细菌阴转率为 94.1%, 头孢拉定治疗病例为 18 例, 细菌阳性病例为 14 例, 细菌阳性率为 77.8%, 细菌阴转率为 78.6%, 二组细菌阴转率无显著性差异 ($P=0.2285$)。

氧氟沙星与头孢拉定两组分离到的致病菌株数分别为 17 株及 14 株, 治疗结束时两组细菌消除数分别为 16/17 株与 11/14 株, 细菌消除率分别为 94.1% 与 78.6%, 无显著性差异 $P >0.1$, 见表 4。

表 3 氧氟沙星与头孢拉定随机对照试验疗效评价

病种	氧氟沙星								头孢拉定									
	临床疗效				细菌学评价				临床疗效				细菌学评价					
	病例数	痊愈	显效	进步	无效	阳性例数	消除	未消	替换	病例数	痊愈	显效	进步	无效	阳性例数	消除	未消	替换
咽炎	2	1	1			2	2											
急性扁桃体炎	3	3				3	3			5	5				5	5		
扁桃体周围炎	1	1				1	1											
急性支气管炎	1	1								1	1							
慢性支气管炎并肺感染	4	2	2			4	4			8	2	3	3		7	4	3	
支气管扩张并肺感染	1			1		1		1										
肺炎	4	3	1			4	4			2	2				1	1		
丹毒										1	1							
皮肤感染	2	2				2	2			1	1				1	1		
肛周脓肿	1	1				1	1											
总计	18	14	3		1	17	16	1		18	10	5	3		14	11	3	
痊愈显效率	17/18 (94.4)								15/18 (83.3)									
痊愈率比较 P 值	0.3013																	
细菌阳性率	17/18 (94.4)								14/18 (77.8)									
细菌阴转率	16/17 (94.1)								11/14 (78.6)									
细菌阴转率 P 值	0.2285																	

2)氧氟沙星与诺氟沙星治疗泌尿系感染临床疗效比较与细菌学评价。

由表 5 可见为氧氟沙星与诺氟沙星随机对照试验病种分布情况,说明本组采用区组配随机化设计达到了预期均匀分配的目的。氧氟沙星治疗泌尿系感染痊愈显效率为 95.0%,对照药诺氟沙星的痊愈显效率 80.0%,统计学处理无显著性差异($P>0.1$);氧氟沙星与诺氟沙星试验病例各 20 例,两组细菌阳性率分别为 85.0%与 100%,治疗后氧氟沙星细菌阳性患者 17 例中有 17 例细菌消除,细菌阴转率为 100%;诺氟沙星细菌阳性患者 20 例中 16 例细菌消除,细菌阴转率为 80.0%,两组细菌阴转率无显著性差异 $P>0.05$ 。

氧氟沙星与诺氟沙星两组分离到的致病菌

表 7 纸片法药敏试验结果

		菌株数	敏感株数(%)
Ofloxacin	G ⁺	20	100
	G ⁻	47	93.6
Norfloxacin	G ⁺	20	90.0
	G ⁻	47	95.7
Cephadrine	G ⁺	20	90.0
	G ⁻	47	68.1
Cefoperazone	G ⁺	20	95.0
	G ⁻	47	95.7
Cefazolin	G ⁺	20	100
	G ⁻	47	85.1

(2)最低抑菌浓度测定结果

表 8 为氧氟沙星随机对照试验分离 62 株致病菌的最低浓度(MIC)测定结果。

4. 不良反应评价

氧氟沙星与头孢拉定及诺氟沙星两组随机对照临床试验均按试验设计要求,对两组病例进行不良反应监测。氧氟沙星与头孢拉定随机对照治疗呼吸道感染与其它感染各 18 例;氧氟沙星和头孢拉定各出现 1 例转氨酶轻度升高,

株数分别为 17 株与 20 株,治疗结束时两组细菌消除数分别为 17/17 株与 16/20 株,细菌消除率分别为 100%与 80.0%,无显著性差异($P=0.072$),表见 6。

3. 细菌敏感试验结果。

(1)纸片法药敏试验结果。

表 7 为氧氟沙星与对照药治疗呼吸道、泌尿道与其它感染分离致病菌的纸片法药敏试验结果,包括革兰氏阳性球菌 20 株,革兰氏阴性细菌 47 株,对氧氟沙星敏感菌株百分率分别为 100%,93.6%,对诺氟沙星的敏感菌株百分率分别为 90.0%,95.7%,对头孢拉定的敏感菌株百分率分别为 90.0%,68.1%。

考虑与用药可能无关;氧氟沙星与诺氟沙星随机对照治疗泌尿道感染各 20 例,不良反应发生率均为 5%;氧氟沙星组出现 1 例头痛,诺氟沙星组出现 1 例上腹不适。

结论与讨论

本组临床试验用氧氟沙星口服给药治疗泌尿道、呼吸道、皮肤软组织感染等共 38 例,取得了满意的临床疗效与细菌消除结果。总的临床痊愈显效率为 94.7%(36/38),38 例患者治疗

前细菌阳性率为 89.5%(34/38),治疗结束时,34 例中细菌消除 33 例,细菌阴转率为 97.1%,全组共 38 例,分离到致病菌 34 株,治疗结束时,细菌消除 33 株,全组细菌菌株消除率为 97.1%。

国外文献报道,口服氧氟沙星每日剂量 400mg,对呼吸道感染的临床疗效一般为 84-98%,细菌消除率为 85-97%^[7-9]。氧氟沙星有较好的组织穿透作用。口服氧氟沙星 400mg,1 小时到 6 小时测支气管中氧氟沙星的浓度为 1.1-4.5mg/L 之间,口服 200mg,每日二次,4 天后肺泡中氧氟沙星浓度为 8.3mg/L,为血浓度的 4.9 倍^[10]。同样氧氟沙星在 CSF、骨、软骨组织、胆管、前列腺组织中具有较好的穿透作用,尤其在肺组织中的高穿透性,使其在临床治疗肺部感染中获得较好的疗效^[11]。本组临床试验中,氧氟沙星治疗呼吸道感染(包括肺炎、慢支并肺感染、支扩并感染等)15 例,痊愈显效率为 93.3%(14/15),细菌阴转率 92.9%(13/14),治疗急性肾盂肾炎及前列腺炎共 13 例,痊愈显效率 92.3%(12/13),细菌阴转率 100%(10/10)。由此可见,氧氟沙星对一些深部感染均有较好的临床疗效和细菌阴转率,可用于呼吸道、泌尿生殖道、皮肤软组织等各种感染性疾病。

喹诺酮类可引起胃肠道、中枢神经系统、肾脏、眼光敏反应,骨、软骨及关节等不良反应^[12],总的不良反应发生率据报道为 5-25%^[13],而氧氟沙星不良反应文献报道则为 2.5-8.5%^[2],为喹诺酮类中不良反应较低的一个安全有效的品种。本组氧氟沙星其试验 38 例,不良反应发生率为 2.63%,仅出现头痛一例,与文献报导相符。

本组口服氧氟沙星随机对照试验,获得了较为满意的临床疗效及细菌消除率,是临床治疗各类感染性疾病的一种安全有效的抗菌药物。

(一等奖)

参考文献

1. Van Landuyt H. W, Magerman K, Gordts

B. The importance of the quinolones in antibacterial therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990;20(suppl D):1-6.

2. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin. *Drug* 1987;33(4):346.

3. Verbist L. A Belgian multicenter in-vitro study of ofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(suppl C):35-43.

4. Gruneberg RN, Felmingham D, O'Hare MD, et al. The comparative in-vitro activity of ofloxacin. *Ibid* 1988;22(suppl C):9-19.

5. Espinoza AM, Chin nai-xun, Novell A, Neu harold. Comparative in-vitro activity of a new fluouinated 4-Quinolone, T-3262. *Antimicrob agents and Chemother* 1988;32(5):663-670.

6. Kellerl R, Beckurts T, Stubinger B, Claudi B, Use of ofloxacin in open fractures and in the treatment of post-traumatic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(suppl C):159-166.

7. Moorhouse EC, Clarke PC. Efficacy of ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. *Ibid* 1988;22(suppl C):135-138.

8. Egede F, Kristensen I. A clinical comparative study of ofloxacin and pivampicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(suppl C):139-142.

9. Rademaker CMA, Sips AP, Beumer HM, et al. A double-blind comparison of low dose ofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(suppl D):75-81.

10. Perea EJ. Ofloxacin concentrations in tissues involved in respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(suppl D):55-60.