

# 莫西沙星与左氧氟沙星治疗中青年耐多药肺结核病的疗效比较

姚君<sup>1\*</sup>, 钟皓成<sup>2</sup>, 章丹丹<sup>1</sup>(1.杭州市红十字会医院药剂科, 杭州 310016; 2.杭州市预防保健门诊部职业病科, 杭州 310014)

中图分类号 R521 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1884-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.23

**摘要** 目的:比较莫西沙星与左氧氟沙星治疗中、青年耐多药肺结核病(MDR-PTB)的临床疗效及安全性。方法:将杭州市红十字会医院2007年6月—2011年2月收治的76例MDR-PTB中、青年患者根据治疗方式不同分为治疗组(40例)与对照组(36例)。治疗组患者口服莫西沙星片0.4 g/d,对照组患者口服左氧氟沙星片0.5 g/d,两组同时辅以其他相同的抗结核药物治疗,疗程均为12个月。治疗后观察两组患者疗效、痰菌转阴率、不良反应发生情况。结果:治疗组患者总有效率(92.5%)、痰菌转阴率(87.5%)显著高于对照组(75.0%、66.7%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:与左氧氟沙星比较,莫西沙星联合常规抗结核方案治疗MDR-PTB疗效、痰菌转阴率较好,不良反应发生率较低。

**关键词** 莫西沙星;左氧氟沙星;耐多药肺结核病;疗效比较

## Efficacy Comparison on Moxifloxacin vs. Levofloxacin in the Treatment of Multi-drug Resistant Pulmonary Tuberculosis with Young and Middle-aged Patients

YAO Jun<sup>1</sup>, ZHONG Hao-cheng<sup>2</sup>, ZHANG Dan-dan<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Red Cross Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310016, China; 2.Dept. of Occupational Medicine, Hangzhou Clinic for Prevention and Healthcare, Hangzhou 310014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the clinical efficacy and safety of moxifloxacin vs. levofloxacin in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis (MDR-PTB) with young and middle-aged patients. METHODS: The 76 young and middle-aged patients from Jun. 2007 to Feb. 2011 who received therapy on MDR-PTB in red cross hospital of Hangzhou as research subjects were divided into treatment group (40 cases) and control group (36 cases). Treatment group was given moxifloxacin (0.4 g/d, po) and control group was received levofloxacin (0.5 g/d, po). Both groups were treated with the same chemotherapy for 12 month. RESULTS: The effective rate (92.5%) and time of sputum negative conversion (87.5%) of treatment group was significantly higher than control group (75.0%, 66.7%,  $P < 0.05$ ). Adverse drug reaction rate between 2 groups were close, the difference was not significant ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Compared with levofloxacin, moxifloxacin combined with traditional method in the treatment of MDR-PTB has better clinical efficacy and sputum negative conversion, but lower adverse drug reaction.

**KEY WORDS** Moxifloxacin; Levofloxacin; Multi-drug resistant pulmonary tuberculosis; Efficacy comparison

近几年我国肺结核疫情十分严重,随着对耐多药结核菌株出现,耐多药肺结核病(MDR-PTB)成为防治结核病的难点之一<sup>[1]</sup>。在二线抗结核药中,新一代的氟喹诺酮类药物(FQNs)被推荐用于治疗MDR-PTB,选取有效的FQNs来提高疗效显得尤为重要<sup>[2-3]</sup>。本研究中,笔者选择杭州市红十字会医院76例中、青年MDR-PTB患者为研究对象,比较了FQNs中莫西沙星与左氧氟沙星在治疗MDR-PTB的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2007年6月—2011年2月在我院结核科治疗的MDR-PTB中、青年患者。纳入标准:(1)经过正规抗结核治疗1年以上;(2)痰菌持续阳性;(3)药物敏感试验提示结核分枝杆菌至少对异烟肼、利福平耐药;(4)肺部病灶进展或空洞增大;(5)未应用过FQNs治疗;(6)无严重心、肝、肾功能不全,无矽肺、糖尿病等并发症。经我院伦理委员会批准及患者签署知情同意书后,将符合标准的76例MDR-PTB患者按治疗方式

的不同分为治疗组(40例)与对照组(36例)。其中,治疗组男性27例,女性13例,年龄( $43.52 \pm 4.46$ )岁;对照组男性15例,女性21例,年龄( $46.31 \pm 5.12$ )岁。两组患者年龄、基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

治疗组口服莫西沙星片0.4 g/d,对照组口服左氧氟沙星片0.5 g/d;两组患者同时辅以其他相同抗结核药物治疗,疗程均为12个月。

### 1.3 观察指标

(1)每月做痰结核杆菌涂片3次;(2)每月拍X胸片1次;(3)每月做肝、肾功能检查及血常规检查1次;(4)密切观察患者不良反应及临床表现;(5)治疗前、后作痰结核杆菌培养。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[4]</sup>

显效:痰菌转阴,临床症状消失,X胸片显示病灶明显吸收,空洞闭合;好转:痰菌转阴或痰菌指数降低,症状好转,X胸片显示无明显变化;无效:痰结核杆菌持续阳性,临床症状恶化或者X胸片显示病灶进展。总有效率=(显效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

\* 主管药师,本科。研究方向:结核的药物治疗。电话:0571-56109722。

### 1.5 统计学方法

将资料录入 SPSS 13.0 统计学软件进行统计、分析,计数资料采用频数描述, $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	显效	好转	无效	总有效率, %
治疗组	40	31	6	3	92.5
对照组	36	17	10	9	75.0

由表 1 可知,治疗组总有效率为 92.5%,对照组总有效率为 75.0%,两组患者总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.36, P < 0.05$ ),治疗组优于对照组。

### 2.2 两组患者痰菌转阴率比较

两组患者痰菌转阴率比较见表 2。

表 2 两组患者痰菌转阴率比较(%)

Tab 2 Comparison of sputum negative conversion rate between 2 groups(%)

组别	n	阳性率	阴性率
治疗组	40	12.5	87.5
对照组	36	33.3	66.7

由表 2 可知,治疗组痰菌转阴率为 87.5%,对照组痰菌转阴率为 66.7%,两组患者痰菌转阴率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.74, P < 0.05$ ),治疗组优于对照组。

### 2.3 不良反应

两组患者不良反应发生率比较见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 3 Comparison of adverse drug reaction rate between 2 groups(case)

组别	胃肠道症状	光敏反应	肝功能受损	不良反应发生率, %
治疗组	2	1	1	10.0
对照组	1	1	1	8.3

由表 3 可知,治疗组不良反应发生率为 10.0%,对照组为 8.3%,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.63, P > 0.05$ )。

## 3 讨论

MDR-PTB 的治疗是目前结核病防治的一个难点,其中以治疗中、青年感染居多。患者在使用 FQNs 或其他未进“医保”二线抗结核药物后,增加了支出负担,从而中途退出治疗<sup>[6]</sup>,加之患者服药不规律、治疗不规范等原因造成肺结核治愈率低,病死率高,而且患者易成为重要的传染源,导致更多的原发 MDR-PTB 菌株的传播。目前,临床上广泛使用的二线抗结核 FQNs 通过抑制 DNA 螺旋酶而具有高度的抗结核杆菌活性。FQNs 联合应用抗结核药物治疗 MDR-PTB 已得到国内、外医学界的一致认可<sup>[6]</sup>。左氧氟沙星口服吸收快,易透过肺-支气管屏障,病灶局部药物浓度高,对巨噬细胞内、外的结核杆菌均有杀灭作用。但本次研究显示,左氧氟沙星在治疗 MDR-PTB 时,疗效显著低于莫西沙星,可能因为左氧氟沙星作为广谱抗菌药物用于治疗泌尿道、呼吸道等部位感染已多年,导致在治疗 MDR-PTB 时疗效降低。

莫西沙星是一种新型 8 甲氧基 FQNs,具有与异烟肼或利福平相似的早期杀菌活性<sup>[7-8]</sup>,抗菌机制为干扰 II、V 拓扑异构酶。莫西沙星最低杀菌浓度和最低抑菌浓度基本一致(0.12~0.25 mg/L),口服后可以很快被完全吸收,生物利用度总计约 91%。该药具有良好的药动学特征,在痰、支气管黏膜、肺等组织的药物浓度超过血药浓度;可穿透细胞,依靠结核杆菌外膜蛋白(OMP)和脂多糖的扩散作用而进入细胞体内,杀灭巨噬细胞内结核分枝杆菌(MTB)。口服 400 mg 莫西沙星,血药浓度峰值达 312~415  $\mu\text{g/ml}$ ,在肺泡上皮细胞表面衬液浓度为 519  $\mu\text{g/ml}$ ,肺泡巨噬细胞内为 5 411  $\mu\text{g/ml}$ ,支气管黏膜上为 210  $\mu\text{g/ml}$ <sup>[9]</sup>。本研究结果显示,在治疗 MDR-PTB 中,莫西沙星的临床疗效、痰菌转阴率均好于左氧氟沙星,表明莫西沙星抗菌活性高于左氧氟沙星,可降低 MTB 传染几率。

另外,莫西沙星可引起多个器官/系统出现不良反应,最常见于中枢及外周神经系统损害,还有交感、副交感神经系统损害,呼吸系统损害,皮肤及其附件损害,胃肠系统损害<sup>[10]</sup>。陈晨钟等<sup>[11]</sup>报道,莫西沙星引起的严重不良反应可导致肝衰竭及过敏性休克。本研究中,治疗组不良反应为腹泻、光敏反应(表现为斑丘疹、瘙痒、皮疹)、丙氨酸氨基转移酶增高(98 U/L),经止泻、抗过敏、护肝后好转,总体不良反应发生率与对照组比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。

综上所述,莫西沙星治疗 MDR-PTB 的疗效、痰菌转阴率高于左氧氟沙星( $P < 0.05$ ),而且不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。van den Boogaard J 等<sup>[12]</sup>指出,氟喹诺酮类药物可以缩短肺结核的治疗时间。Zvada SP 等<sup>[13]</sup>研究了莫西沙星和利福喷丁联合治疗时的药动学,结果表明虽然利福喷丁增加了莫西沙星在体内 8% 的清除率,但是与单独服用莫西沙星比较,二者清除率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。由于本研究纳入病例过少,结果尚需临床大样本、多中心试验进一步证实。

## 参考文献

- [1] 端木宏谨. 加强对耐药结核病的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(2): 69.
- [2] Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(6): 605.
- [3] Pranger AD, Alffenaar JW, Aarnoutse RE. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(27): 2 900.
- [4] 赵刚. 莫西沙星治疗耐多药肺结核病的临床研究[J]. 临床医学, 2007, 27(11): 45.
- [5] Shigeto E. The current status of fluoroquinolones and other off-label drug use for tuberculosis in Japan[J]. *Kekkaku*, 2010, 85(10): 757.
- [6] Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(9): 621.
- [7] 张英, 赵志刚, 张杰. 莫西沙星一种新的氟喹诺酮类药物[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 18(5): 396.
- [8] Franca SA, Carvalho CR. Effectiveness, safety and toler-

# 吲达帕胺对比氢氯噻嗪治疗高血压疗效与安全性的Meta分析

吴斌\*,李健,吴逢波(四川大学华西医院药剂科,成都 610041)

中图分类号 R544.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)20-1886-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.24

**摘要** 目的:系统评价吲达帕胺对比氢氯噻嗪治疗高血压的疗效与安全性。方法:计算机检索Cochrane图书馆、Pubmed、EMbase、SCI、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库,纳入吲达帕胺对比氢氯噻嗪治疗高血压的随机对照试验,对纳入研究进行偏倚风险分析,并对同质性结果进行Meta分析。结果:共纳入11项研究,合计1153例患者。Meta分析结果显示,吲达帕胺降低收缩压[MD=4.40,95%CI(0.53,8.27), $P=0.03$ ]和舒张压[MD=2.63,95%CI(0.63,4.63), $P=0.01$ ]显著优于氢氯噻嗪,两组比较差异有统计学意义;两组不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.62,95%CI(0.25,1.53), $P=0.30$ ]。结论:吲达帕胺降低高血压患者收缩压及舒张压疗效优于氢氯噻嗪,安全性二者相似。

**关键词** 吲达帕胺;氢氯噻嗪;高血压;Meta分析

## Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Indapamide versus Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension

WU Bin, LI Jian, WU Feng-bo (Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of indapamide versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension systematically. METHODS: Databases of the Cochrane Library, Pubmed, EMbase, SCI, CBM, CNKI, VIP and Wanfang data were searched, and randomized controlled trials (RCTs) of indapamide versus hydrochlorothiazide for hypertension were included, bias risk of included studies were analyzed. Meta-analysis were carried out for homogeneity. RESULTS: 11 RCTs (1153 patients) were included, Meta-analysis indicated the differences of  $\Delta$ SBP [MD=4.40, 95%CI(0.53, 8.27),  $P=0.03$ ] and  $\Delta$ DBP [MD=2.63, 95%CI(0.63, 4.63),  $P=0.01$ ] between groups were significant. There were not significantly different in ADR rate in both groups [RR=0.62, 95%CI(0.25, 1.53),  $P=0.30$ ]. CONCLUSIONS: Indapamide is better than hydrochlorothiazide in decreasing SBP and DBP of hypertensive patients, and they have similar safety.

**KEY WORDS** Indapamide; Hydrochlorothiazide; Hypertension; Meta-analysis

高血压(Hypertension)是以血压升高为主要临床表现的综合征,是多种心脑血管疾病的重要病因和危险因素。2004年国务院公布我国成人高血压患病率为18.8%,估计全国患病人数为1.6亿。对高血压的控制一直是临床面临的重大课题。利尿剂是高血压治疗的基础药物之一,其中吲达帕胺(Indapamide)为磺胺类利尿药,是一种新型、长效降压药。吲达帕胺主要用于治疗轻度和中度原发性高血压,该药与噻嗪类利尿剂相比降压效果如何,目前临床有较多相关研究,但缺乏循

证医学证据。因此,笔者采用循证医学的方法,对吲达帕胺与氢氯噻嗪在高血压治疗中的疗效和安全性作出系统评价,以为临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入随机对照试验(RCT),不限定盲法设置,语言限定为中文和英文。

1.1.2 患者类型 纳入确诊高血压患者,诊断符合世界卫生

ability of gatifloxacin, a new 8-methoxyfluoroquinolone, in the treatment of outpatients with community-acquired pneumonia: a Brazilian study[J]. *Braz J Infect Dis*, 2002, 6(4):157.

[9] Rodriguez JC, Cebrian L, Lopez M, et al. Mutant prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Chemother*, 2004, 53(2):441.

[10] 欧阳小青,蔡德,林燕.盐酸莫西沙星致不良反应44例文献分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(4):323.

[11] 陈晨钟,史道华.莫西沙星的严重不良反应及其防范[J]. *中国药房*, 2011, 22(8):741.

[12] van den Boogaard J, Semvua HH, Boeree MJ, et al. Sale of fluoroquinolones in northern Tanzania: a potential threat for fluoroquinolone use in tuberculosis treatment[J]. *Antimicrob Chemother*, 2010, 65(1):145.

[13] Zvada SP, Denti P, Geldenhuys H, et al. Moxifloxacin population pharmacokinetics in patients with pulmonary tuberculosis and the effect of intermittent high-dose rifapentine[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8):4471.

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:028-85422965。E-mail:binw83@yahoo.cn

(收稿日期:2012-10-16 修回日期:2013-02-17)