

地红霉素与头孢克肟治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效和安全性比较

张毅^{1*}, 陆海¹, 闫瑾¹, 郭家亮²(1.天津市眼科医院, 天津 300020; 2.天津市泰达医院, 天津 300457)

中图分类号 R765.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0324-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.11

摘要 目的:比较地红霉素与头孢克肟治疗慢性鼻-鼻窦炎(CRS)的疗效和安全性。方法:149例CRS患者随机分为对照组(77例)和观察组(72例)。对照组患者给予头孢克肟分散片0.2 g,口服,每日2次,连用2周。观察组患者给予地红霉素肠溶片0.25 g,口服,每日1次,连用2周。观察两组患者的临床疗效、治疗前后体征与症状评分及不良反应发生情况。结果:观察组失访5例,对照组失访4例。两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者体征与症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组低显著于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。结论:地红霉素与头孢克肟治疗CRS的疗效和安全性均相当,但地红霉素在改善患者临床症状方面优于头孢克肟。

关键词 地红霉素;头孢克肟;慢性鼻-鼻窦炎;疗效;安全性

Comparison of the Efficacy and Safety of Dirithromycin and Cefixime in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis

ZHANG Yi¹, LU Hai¹, YAN Jin¹, GUO Jialiang²(1.Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China; 2.Tianjin Teda Hospital, Tianjin 300457, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of dirithromycin and cefixime in the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS). METHODS: 149 CRS patients were randomly divided into control group (77 cases) and observation group (72 cases). Control group was orally given Cefixime dispersible tablet 0.2 g, twice a day, for 2 weeks. Observation group was orally given Dirithromycin enteric-coated tablet 0.25 g, once a day, for 2 weeks. Clinical efficacy, sign and symptom score before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: There were 5 patients lost in follow-up in observation group, and 4 in control group. There were no significant differences in the total effective rate and the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the sign and symptom scores in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Dirithromycin and cefixime have similar efficacy and safety in the treatment of CRS, while dirithromycin is superior to cefixime in terms of improving clinical symptoms of patients.

KEYWORDS Dirithromycin; Cefixime; Chronic rhinosinusitis; Efficacy; Safety

作为耳鼻咽喉科的多发病和常见病,慢性鼻-鼻窦炎(CRS)的发生发展较为复杂,涉及多种因素,其中炎症因子在CRS发生发展中具有重要的作用^[1]。目前,临床主要采用药物和鼻内镜手术治疗,但由于鼻腔属于呼吸道门户,易被外界环境影响,故持续黏膜炎症状态以及鼻黏膜炎症不断迁延不愈是CRS的重要病理特征,因此提高临床疗效的关键是进行抗炎治疗。鼻内镜手术对于无法耐受的老年患者、不适合手术治疗的儿童患者、易复发且难治性的鼻窦炎患者以及轻微CRS患者并不合适。CRS诊断和治疗指南(2012年,昆明)中指出,长期、小剂量的大环内酯类药物可作为CRS治疗的A类药物首选推荐^[2]。为此,在本研究中笔者比较了地红霉素与头孢克肟治疗CRS的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

* 主管药师。研究方向:临床药学、药物临床试验。电话:022-27313336。E-mail:tjsyky@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年3月—2015年2月天津市泰达医院收治的149例CRS患者。按随机数字表法将所有患者分为观察组(72例)和对照组(77例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合CRS的相关诊断标准——主要症状为后鼻孔滴漏或脓涕、鼻塞,次要症状为嗅觉减退、头面部疼痛,同时具备上述 ≥ 2 个症状,且必须有一个为主要症状;②鼻内镜检测发现鼻黏膜充血且肿胀,且中鼻道发现黏脓性分泌物;③中鼻道无息肉,但存在窦口鼻道复合体(OMC)黏膜息肉样变化;④影像学检查结果发现,OMC或鼻窦黏膜出现增厚,且鼻窦腔中出现低密

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=72)	对照组(n=77)	t/χ^2	P
男性/女性,例	42/30	45/32	0.000	0.99
年龄,岁	38.7±15.9	39.9±16.7	0.449	0.65
单纯性鼻窦炎,例	52	59	0.379	0.54
曾有鼻窦炎手术史,例	4	3	0.229	0.63
伴鼻息肉,例	8	7	0.168	0.68
伴变应性鼻炎,例	3	4	0.088	0.77
失访,例	5	4	0.201	0.65

度影变化;⑤病程均>12周;⑥年龄18~60岁;⑦肝、肾功能及血常规正常。排除标准:①既往存在支气管肺部疾病、哮喘病史者;②严重心、脑血管疾病史及肝肾疾病史者;③鼻窦、鼻腔存在显著解剖结构变异现象以及其他病变者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予头孢克肟分散片(吉林省百年六福堂药业有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H22026801)0.2 g,口服,每日2次,连用2周。观察组患者给予地红霉素肠溶片(西安利君制药股份有限公司,规格:0.125 g/片,批准文号:国药准字H20051768)0.25 g,口服,每日1次,连用2周。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后体征与症状评分及不良反应发生情况。体征与症状评分标准见表2。

表2 体征与症状评分标准

Tab 2 Standard for evaluation of signs and symptoms

体征与症状	0分	1分	2分	3分
鼻塞	无	轻度	中度	完全或重度阻塞
流脓涕	无	少量脓涕	脓涕较多	脓涕多,不止
头面部疼痛	无	轻微疼痛	显著疼痛	疼痛剧烈

1.5 疗效判定标准

治愈:体征与症状评分为0分;显效:体征与症状评分较治疗前减少2分;有效:体征与症状评分较治疗前减少1分;无效:体征与症状评分较治疗前无变化。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后体征与症状评分比较

治疗前,两组患者体征与症状评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者体征与症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后体征与症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of sign and symptom scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

项目	观察组(n=72)		对照组(n=77)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
鼻塞	2.3±0.7	0.6±0.2**	2.2±0.8	1.3±0.4*
流脓涕	2.7±0.3	0.7±0.2**	2.6±0.4	1.4±0.5*
头面部疼痛	2.2±0.8	0.5±0.4**	2.4±0.6	1.1±0.5*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,** $P < 0.01$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.01$; vs. control group,** $P < 0.01$

2.2 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	72	40(55.5)	15(20.8)	3(4.2)	14(19.5)	80.5
对照组	77	46(59.7)	13(16.9)	1(1.3)	17(22.1)	77.9

2.3 不良反应

观察组患者出现1例恶心呕吐,1例消化不良,不良反应发生率为2.8%;对照组患者出现1例腹泻,2例恶心呕吐,不良反应发生率为3.9%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

解剖和感染因素一直被认为是发生CRS的重要因素,治疗时应首选抗菌药物,且治疗时间 $\geq 6 \sim 8$ 周^[3];此外,黏液溶解药、肾上腺素能药、抗组胺药以及糖皮质激素等也常常被推荐使用,但均未得到美国食品与药品管理局(FDA)批准,尚无法用于CRS的治疗^[4]。然而耐药菌株的出现使得头孢菌素和青霉素等常用抗菌药物失效,使CRS的治疗效果欠佳。有研究报道,CRS黏膜所产生的炎症尽管会受到细菌的影响,但机体体液免疫机制可通过产生的抗体达到保护的目的^[5]。

《2007年欧洲慢性鼻窦炎、鼻息肉临床诊疗指南》(EPOS)明确建议14元环大环内酯类药物小剂量具有抗炎作用(推荐常规抗菌药物剂量的1/2),长期口服,疗程不少于12周^[6]。地红霉素属于第二代半合成的大环内酯类药物,具有药理学稳定、不良反应发生率低、抗炎活性强、治疗效果好、耐酸性好、老年患者服用无需调整剂量等特点^[7]。研究发现,慢性鼻窦炎患者采用40 mg/d克拉霉素治疗后,约有5%患者治疗2周后临床症状得到改善,48%治疗4周后临床症状得到改善,71.1%治疗12

周后临床症状显著改善,提示慢性鼻窦炎患者可采用大环内酯类药物进行治疗,治疗虽缓慢但有效^[8]。

地红霉素肠溶片对胃肠刺激较小,服药后发生胃肠不适的情况较少,该药无需通过肝脏微粒体酶系统吸收,基本不存在药物相互作用的现象,对肝脏影响较小,其抗炎机制主要为:(1)直接作用于炎症细胞因子,通过抑制和降低核因子- κ B活性,下调干扰素(INF)和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,从而降低炎症细胞因子的表达、释放及活化。(2)抑制和破坏细菌生物膜的生成。细菌生物膜是CRS的一个重要致病因子,CRS的发作往往较急,且迁延不愈,究其原因主要为细菌生物膜所致^[9],一旦细菌生物膜形成,就会对抗菌药物产生耐药性,这也是常规抗菌药物无法取得长期疗效的关键原因;其还可拮抗宿主细胞特有的免疫保护作用^[10];此外,生物膜还能通过细菌的不断释放致使局部炎症不断迁延。而地红霉素肠溶片可阻碍生物膜形成并对已出现的生物膜进行破坏,进而达到增强抗菌药物相应的杀菌作用^[11]。地红霉素肠溶片具有免疫调节活性,对青霉素或头孢类抗菌药物无效且难治性的CRS疗效较好。

头孢克肟为第三代口服头孢菌素,对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌均有一定的抗菌活性,属于广谱抗菌药物之一,具有较强的穿透力、抗菌谱广、交叉耐药性较小、半衰期长、适应证广、用药剂量小等优点。此外,头孢克肟还可作用于青霉素结合蛋白,抑制细菌细胞壁肽聚糖层合成,从而对细菌分裂进行破坏。

本研究结果显示,治疗后,两组患者体征与症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,地红霉素在改善CRS患者临床症状方面优于头孢克肟。两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。这说明,地红霉素与头孢克肟治疗CRS的疗效和安全性均相当。

综上所述,地红霉素与头孢克肟治疗CRS的疗效和安全性均相当,但地红霉素在改善患者临床症状方面优于头孢克肟。由于本研究纳入的样本量较小,失访率较高,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Li Y, Wu T. A randomized controlled study of treating chronic rhinosinusitis with macrolides[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014, 28(17):1289-1290.

[2] 沈伟芳,李玲.克拉霉素联合鼻腔局部用药治疗慢性鼻窦炎疗效分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2009, 30(5):128-129.

[3] Jia S, Song IG, Jeong KM, *et al.* Combination of a sub-3 μ m superficially porous particle packed column with charged aerosol detection for the simple and sensitive measurement of nine macrolides in human urine[J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(20):2837-2843.

[4] Zupanets IA, Tkachenko EM, Sakharova TS. Nonantibiotic properties of macrolides and their role in modulation of the inflammatory reaction[J]. *Eksp Klin Farmakol*, 2012, 75(12):41-45.

[5] Yang M, Dong BR, Lu J, *et al.* Macrolides for diffuse panbronchiolitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(12):CD007716.

[6] Le BA, Leclercq R, Cattoir V. Molecular basis of resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins in *Staphylococcus saprophyticus* clinical isolates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(2):118-123.

[7] Poth D, Peram PS, Vences M, *et al.* Macrolides and alcohols as scent gland constituents of the Madagascan frog *Mantidactylus femoralis* and their intraspecific diversity [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(9):1548-1558.

[8] Wong C, Jones S. Oxidative stress and macrolides in bronchiectasis-exhaling few clues[J]. *Respirology*, 2013, 18(7):1037-1038.

[9] ElMarrouni A, Kolleth A, Lebeuf R, *et al.* Lyngbouillose and related macrolides from marine cyanobacteria[J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(7):965-972.

[10] Iannelli F, Santagati M, Santoro F, *et al.* Nucleotide sequence of conjugative prophage Φ 1207.3 (formerly Tn1207.3) carrying the *mef(A)/msr(D)* genes for efflux resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes*[J]. *Front Microbiol*, 2014, doi:10.3389/fmicb.2014.00687.

[11] Sikorska J, Hau AM, Anklin C, *et al.* Mandelalides A-D, cytotoxic macrolides from a new *Lissoclinum* species of South African tunicate[J]. *J Org Chem*, 2012, 77(14):6066-6075.

(收稿日期:2016-05-12 修回日期:2016-11-21)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅