

国产加替沙星与左氧氟沙星双盲随机对照治疗细菌感染的 Meta 分析

张美和, 黄成华, 丁晓虎, 沈晓琴, 韩竹俊(南通大学医学院附属东台市第一人民医院, 江苏 东台 224200)

摘要 目的:探讨国产加替沙星治疗细菌感染的有效性和安全性。**方法:**按照系统评价的要求全面检索了中国数字医院图书馆(www.chkd.cnki.net)、中国医学科学院的中国生物医学文献光盘数据库(CBM disk),对符合纳入标准的18篇文献共计2 253名患者进行了Meta分析。**结果:**国产加替沙星组临床有效率与左氧氟沙星组临床有效率OR合并值1.42(95%CI为1.03~1.98), $Z=2.11$, $P=0.03$,差异有显著性;痊愈率、细菌清除率和不良反应发生率没有显著差异。**结论:**国产加替沙星治疗细菌感染的有效率比左氧氟沙星高。

关键词 加替沙星;左氧氟沙星;双盲随机对照;细菌感染;Meta分析

中图分类号:F407.7;R978.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)06-0346-06

A meta-analysis of treatment of bacterial infections with double-blind randomized clinical study of indigenous gatifloxacin versus levofloxacin

ZHANG Mei-he, HUANG Cheng-hua, DING Xiao-hu, SHEN Xiao-qin, HAN Zhu-jun(The Frist People's Hospital of Dongtai, Medical College of Nantong University, Dongtai 224200, China)

ABSTRACT Objective: To estimate the efficacy and safety of indigenous gatifloxacin and levofloxacin on bacterial infection. **Methods:** According to the requirements of Cochrane systematic review, a thorough literature search was performed among Chinese digital Hospital Library (www.chkd.cnki.net) and Chinese Biomedical Literature Disk Database (CBM disk). A meta analysis was performed on a total of 2 253 patients involved in 18 papers which met the inclusion criteria. **Results:** The clinical effective rate of indigenous gatifloxacin treatment group versus levofloxacin treatment group was found between the two groups (OR 1.42, 95% CI 1.03 ~ 1.98, $Z=2.11$ $P=0.03$) have significant difference. Clinical cure rates, corresponding bacterial eradication rates and adverse reaction rates have no significant difference. **Conclusions:** Indigenous gatifloxacin treatment bacterial infection effectiveness is higher than levofloxacin.

KEY WORDS gatifloxacin; levofloxacin; double-blind randomized; bacterial infections; meta-analysis

加替沙星(gatifloxacin)是一种新型6-氟-8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物。本品由于C7位哌嗪基的结构改造,扩大了其抗菌谱,既保留了喹诺酮类抗菌药物对革兰阴性菌抗菌活性,又增强了对革兰阳性菌如溶血性链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌等的抗菌活性,同时对于厌氧菌以及分支杆菌也有一定的抗菌活性,特别是对常见的呼吸道、泌尿道感染的致病菌,包括肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、克雷伯菌属等均有较强的抗菌活性。通过C8位引入甲氧基,可增强药物对紫外线的稳定性,降低了光毒性,减少了光敏反应从而提高了安全性。本品消除半衰期为7~8h,主要以原形药从肾脏排除,在深部组织中有较高的浓度,能达到较好的治疗浓度。为了进一步证实该药的有效性和安全性,为此,我们按照Cochrane系统评价的要求,对国产加替沙

星与左氧氟沙星治疗细菌感染的双盲随机对照试验进行系统评价,以期能为加替沙星的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索 已公开发表的有关加替沙星与左氧氟沙星双盲随机对照治疗细菌感染的临床研究文献。检索范围:中国数字医院图书馆(www.chkd.cnki.net)、中国医学科学院的中国生物医学文献光盘数据库(CBM disk),时间是从1994年到2005年8月。

1.1.2 纳入标准 ①原始文献必须是随机双盲对照试验(double-blind randomized)。②原始文献内容中治疗组干预措施为加替沙星,并设立了对照组左氧氟沙星。③各文献研究方法相似。④各文献有综合的统计指标。

作者简介:张美和(1965-),男,本科,主管药师。

通讯作者:丁晓虎, Tel: (0515)5881476. E-mail: xhd3333@sina.com.

1.1.3 剔除标准:①原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清或不全等);②疗程不在规定范围的;③重复发表的文献。

1.1.4 纳入文献的质量评价 采用Jadad法^[1]对各独立研究进行方法学质量评估,包括方案设计、盲法水平、随机化方法和患者失访比例,每一项指标都应进行评分。0~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。由2名评价员按照上述标准独立检索、纳入和评价。所有分歧通过讨论解决,必要时交由第三方仲裁。在最后的分析中尽可能纳入所有的文献做敏感性分析。

1.1.5 数据采集 在这些纳入的研究中,疗效采用符合治疗方案的(PP)分析结果,安全性采用意愿分析(ITT)结果。

1.2 统计分析 Meta分析采用专用软件Review

Manager4.1.1(for windows)进行,该软件由国际循证医学协作组(the cochrane collaboration)提供,可从Cochrane协作网下载。结果用比数比(OR)及其95%可信区(CI)表示。若纳入的各研究无异质性,即 $P \geq 0.1$ 时,用固定效应模型进行分析,反之则用随机效应模型。

2 结果

2.1 纳入研究

2.1.1 共检出相关文献28篇,均为中文。经逐一筛选、评价后,最后有18篇双盲随机对照试验的文献^[2-19]符合纳入标准而进入研究范围。Jadad评分,18篇文献在方法学上皆 ≥ 3 分,属高质量研究,其中有5篇病例数 ≤ 40 例的文献被剔除,将最后纳入到敏感性分析的研究中。

表1 18项研究的基本特征

作者	发表年份	样本数 试验/ 对照	试验(加替沙星)				对照(左氧氟沙星)				疗程 (d)	RCT + 方案	双盲 + 方案	失 访	总 分
			痊愈 (%)	疗效 (%)	细菌 清除(%)	不良 反应(%)	痊愈 (%)	疗效 (%)	细菌 清除(%)	不良 反应(%)					
马真	2005	35/27	77.1	91.4	92.3	8.6	66.7	85.2	88.2	11.1	7~14	1	1	1	3
贾蓓	2004	19/19	100.0	100.0	100.0	0	94.8	94.8	97.1	0	7~14	1	1	1	3
苗佳	2004	123/120	-	86.7	94.9	17.9	-	82.2	97.8	19.2	7~14	1	1+1	1	4
张唯力	2004	19/19	94.7	100.0	100.0	0	94.7	100.0	100.0	0	7~14	1+1	1	1	4
陈勇川	2003	20/20	83.3	88.9	93.3	20.0	76.5	88.2	87.5	20.0	7~14	1+1	1	1	4
袁吉吉	2003	125/124	81.2	95.9	93.6	16.8	81.2	95.1	91.2	13.7	7~14	1+1	1	1	4
叶慧	2003	110/109	75.5	95.5	92.7	8.2	77.1	93.6	90.0	14.7	7~14	1	1	1	3
郑莉	2003	40/38	47.2	86.1	-	25.0	41.7	80.6	-	21.1	7~14	1	1	1	3
林建梅	2003	43/42	60.0	87.5	88.2	14.0	57.9	81.6	93.6	16.7	7~14	1+1	1	1	4
肖永红	2003	98/107	66.3	91.8	96.4	14.4	68.9	91.5	95.5	14.0	5~14	1+1	1	1	4
马宏伟	2005	15/15	100.0	100.0	100.0	13.3	93.3	93.3	100.0	6.7	7~14	1	1	1	3
孟琨	2005	25/26	56.0	100.0	94.4	0	57.7	96.2	89.5	3.9	5~14	1+1	1+1	1	5
董亮	2004	111/107	84.4	95.4	100.0	8.1	84.9	95.4	100.0	7.5	7~14	1+1	1	1	4
陈勇川(1)	2004	20/20	80.0	90.0	88.2	10.0	73.7	84.2	87.5	15.0	7~14	1+1	1	1	4
张磊	2004	24/24	100.0	100.0	100.0	8.3	91.7	91.7	100.0	12.5	7~14	1	1	1	3
李家泰	2004	116/112	85.1	95.6	96.1	12.9	80.9	91.8	92.3	10.7	7~14	1+1	1+1	1	5
胡昭	2004	105/105	75.2	94.3	92.3	9.5	73.3	93.3	88.2	8.6	7~14	1	1	1	3
曹霞	2004	113/114	83.2	94.7	100.0	8.0	73.7	92.1	99.1	14.9	7~14	1	1	1	3

2.1.2 所有文献基线比较无显著性差异,因此被纳入病例的感染症状和程度不限,患者主要为皮肤、泌尿道和呼吸道感染,各文献中所有患者都签署了知情同意书,其中有3篇为临床多中心协作研究报道。所用药物为静脉注射剂或口服片剂,试验组和对照组每天的用量都是0.4g,分一次或两次静滴或口服给药,疗程5~14d,所有试验的临床疗效评价都是按照部标:痊愈、显效、进步、无效4级评定(表1)。

2.2 资料分析

2.2.1 加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染痊愈率比较 共有12项比较,其差异都没有显著性,合计痊愈率加替沙星注射液组为76.8%(715/931),左氧氟沙星注射液组为74.5%(688/923),各项研究之间的异质性检验 $dj = 11, P = 0.92$,加替沙星痊愈的OR合并值1.13(95%CI为0.91~1.41),不同药物组之间治疗细菌感染痊愈率总效应 $Z = 1.12, P = 0.26$,差异无显著性,结果见图1。

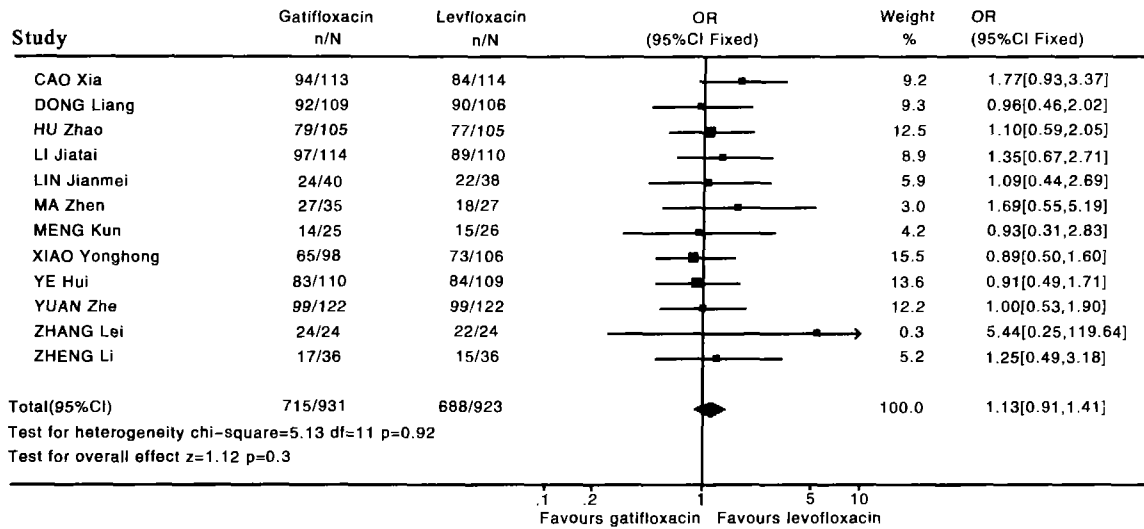


图1 12项加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染痊愈率研究的Meta分析图

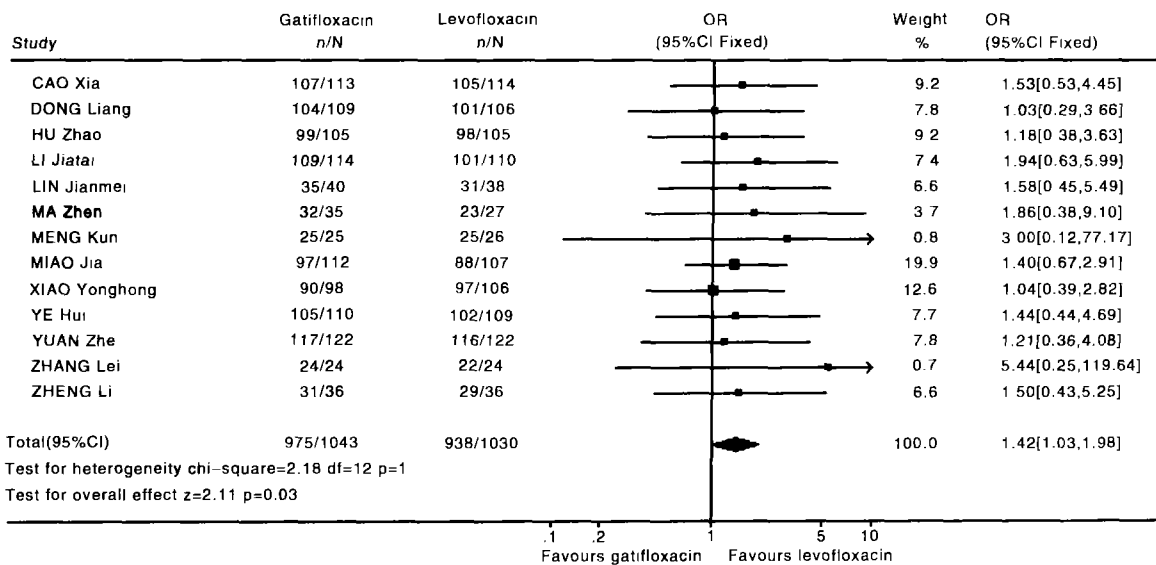


图2 13项加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染疗效研究的Meta分析图

2.2.2 加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染有效率比较 共有13项比较,其差异都没有显著性,合计疗效加替沙星组为93.5%(975/1043),左氧氟沙星组为91.1%(938/1030),各项研究之间的异质性检验 $df=12, P=1.00$,加替沙星疗效的OR合并值1.42(95%CI为1.03~1.98),不同药物组之间治疗细菌感染疗效总效应 $Z=2.11, P=0.03$,差异有显著性,结果见图2。

2.2.3 加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染细菌清除率比较 共有12项比较,其差异都没有显著性,其中有两项的细菌清除率治疗组和对照组都是100%,Meta分析为Not estimable,因此实际为10项比较,合计细菌清除率加替沙星组为94.7%(718/758),左氧氟沙星组为93.2%(686/736),各项研

究之间的异质性检验 $df=9, P=0.92$,加替沙星疗效的OR合并值1.32(95%CI为0.86~2.03),不同药物组之间治疗细菌感染细菌清除率总效应 $Z=1.28, P=0.2$,差异无显著性,结果见图3

2.2.4 加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染安全性比较 共有13项安全性比较,其差异都没有显著性,合计不良反应,加替沙星注射液组为11.9%(127/1068),左氧氟沙星注射液组为13.1%(138/1055),各项研究之间的异质性检验 $df=12, P=0.92$,加替沙星组不良反应的OR合并值0.90(95%CI为0.69~1.16),不同药物组之间治疗细菌感染总体安全性检验 $Z=0.82, P=0.41$,差异无显著性,结果见图4。

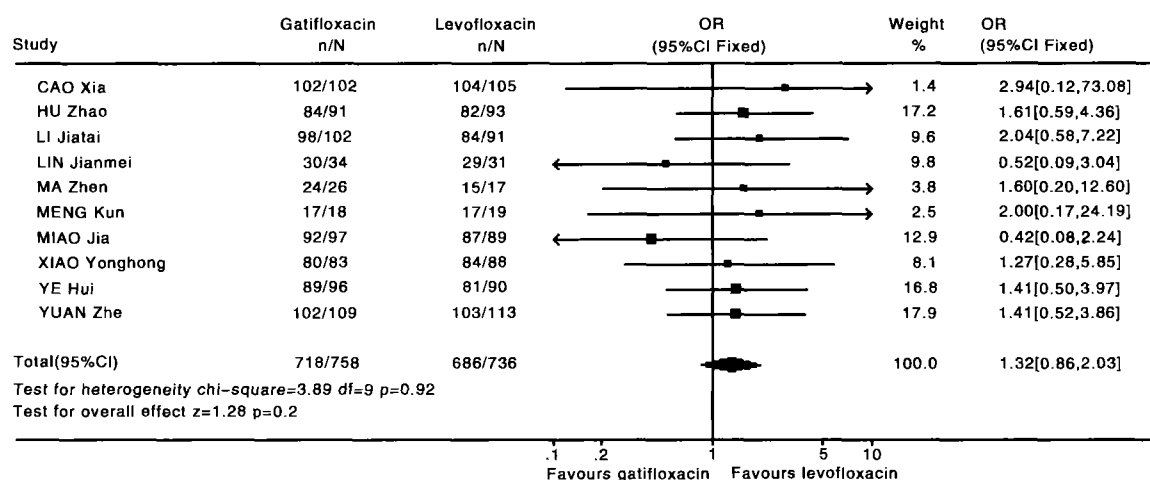


图 3 10 项加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染细菌清除研究的 Meta 分析图

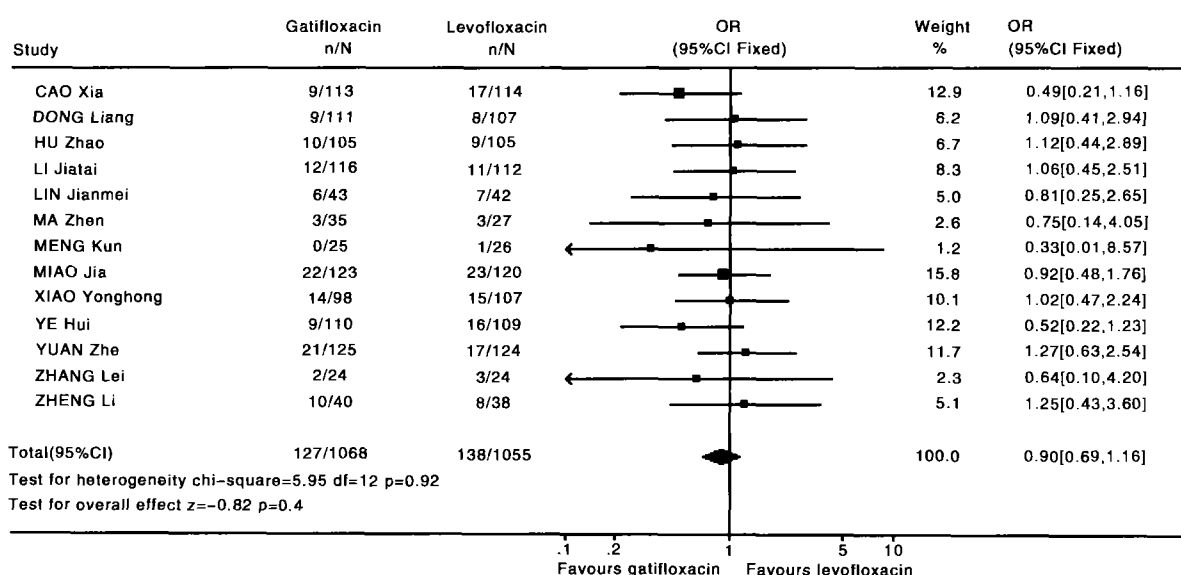


图 4 13 项加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染安全性研究的 Meta 分析结果

2.3 敏感性分析 为了最大限度地把试验的结果反应出来,全面比较两组药物之间可能的差异,纳入被剔除的 5 篇文献做敏感度分析,不论试验的病例数,加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染有效率比较 18 项研究的比较,其差异都没有显著性,其中有 1 项的有效率治疗组和对照组都是 100%,Meta 分析为 Not estimable,因此实际为 17 项比较,合计疗效加替沙星组为 93.5% (1 043/1 115),左氧氟沙星组为 90.2% (1 001/1 110),各项研究之间的异质性检验 $df=16, P=1.00$,加替沙星组疗效的 OR 合并值 1.45 (95% CI 为 1.05 ~ 1.98),不同药物组之间治疗细菌感染有效率总体疗效检验 $Z=2.29, P=0.02$,差异有显著性,结果见图 5。

3 讨论

本研究在对国产加替沙星与左氧氟沙星双盲随

机对照治疗细菌感染的分析过程中,收集到国内 18 篇文献,2253 例患者,全部采用随机双盲平行对照试验,加替沙星 400mg/d 与左氧氟沙星 400mg/d 治疗细菌感染的痊愈、有效、细菌清除和安全性的 Meta 分析。18 项试验的异质性检验 $P > 0.1$,同质性好,因此采用固定模型比数比分析,12 项痊愈试验的疗效 OR 合并值 1.13 (95% CI 为 0.91 ~ 1.41)、12 项细菌清除率 OR 合并值 1.32 (95% CI 为 0.86 ~ 2.03)、13 项安全性试验 OR 合并值 0.90 (95% CI 为 0.69 ~ 1.16) 组间比较差异无显著性;13 项试验的有效率 OR 合并值 1.42 (95% CI 为 1.03 ~ 1.98),组间的总效应检验 $Z=2.11, P=0.03$,差异有显著性。为了避免资料缺失对统计的影响,纳入由于病例小于 40 而被剔除的 5 篇文献,对 18 篇文献进行有效率敏感性分析,结果 OR 合并值 1.45 (95% CI 为 1.05 ~ 1.98),组间的总效应检验 $Z=2.29, P=$

0.02, 差异有显著性。提示两药在治疗细菌感染的疗效上有显著性差异。而多数文献研究结果也表明, 加替沙星在治疗细菌感染方面或多或少地比左氧氟沙星药物的疗效高, 但差异不显著。国外资料提示的差异性则主要表现在使用药量方面, 加替沙星 400mg/d 的疗效, 左氧氟沙星需要 500 ~ 750mg/d^[20,21], 而社区获得性肺炎, 加替沙星的疗

效比左氧氟沙星要高出 14.3%^[22]。

综上所述, 国产加替沙星与左氧氟沙星在治疗临床常见致病菌引起的皮肤、呼吸系统和泌尿生殖系统感染时, 痊愈率、细菌清除率和安全性之间没有显著差异, 加替沙星的有效率比左氧氟沙星高, 差异有显著性。

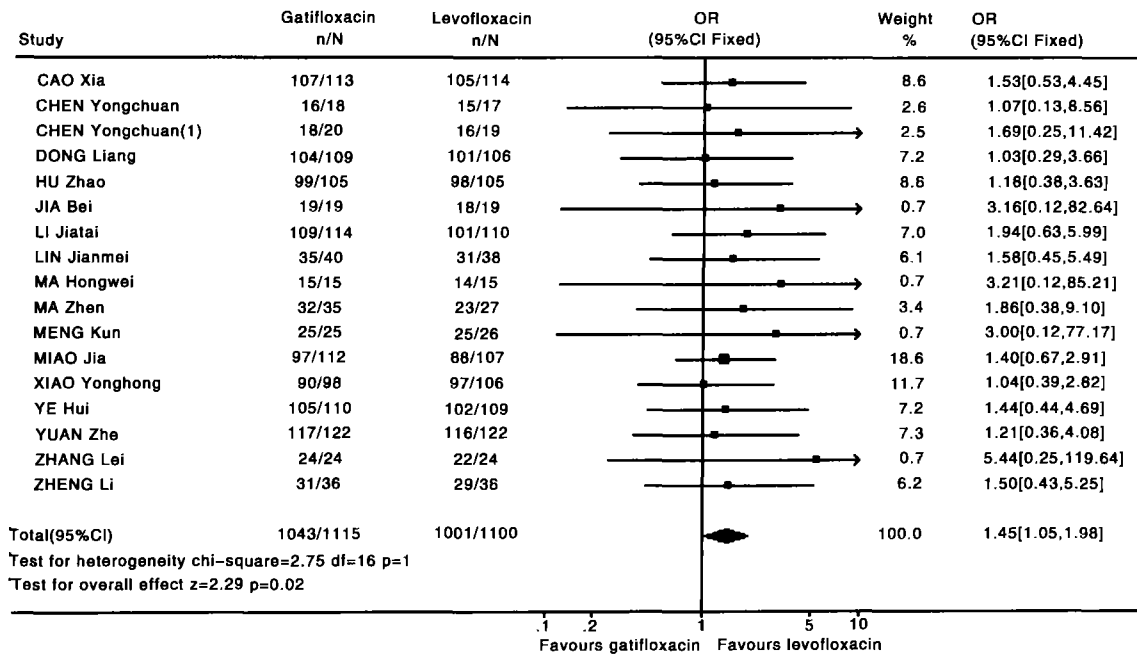


图5 17项加替沙星与左氧氟沙星治疗细菌感染有效研究的 Meta 分析图

参考文献:

- [1] Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17:1.
- [2] 马宏伟, 马宏莉. 加替沙星与左氧氟沙星治疗呼吸道细菌感染的疗效比较[J]. 临床医药实践杂志, 2005, 14(4):270.
- [3] 马真, 卓宋明, 周路球, 等. 加替沙星治疗下呼吸道感染的临床疗效[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(6):1439.
- [4] 孟琨, 岳英明, 王素秋. 加替沙星治疗急性细菌性呼吸道和泌尿道感染的有效性与安全性评价[J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(3):319.
- [5] 苗佳, 梁德荣, 郑莉, 等. 加替沙星注射液治疗急性细菌性感染的多中心双盲随机对照研究[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2004, 4(1):6.
- [6] 张唯力, 周向东, 胡自力, 等. 加替沙星注射液治疗急性淋菌性泌尿生殖道感染临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(3):386.
- [7] 胡昭, 吴岭, 于迎, 等. 加替沙星治疗急性感染的临床研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2004, 42(2):229.
- [8] 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(1):3.
- [9] 董亮, 吴大玮, 胡昭, 等. 加替沙星胶囊治疗呼吸系和泌尿生殖系急性细菌性感染 109 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(7):401.
- [10] 林健梅, 江南, 唐容珍, 等. 加替沙星和左氧氟沙星治疗急性细菌感染临床研究[J]. 四川医学, 2003, 24(9):884.
- [11] 曹霞, 陈雪芹, 吴小军, 等. 国产加替沙星胶囊治疗急性细菌性感染 227 例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(11):760.
- [12] 张磊, 刘希会, 彭涛, 等. 加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿道感染的疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(9):611.
- [13] 贾蓓, 胡鹏, 王文, 等. 加替沙星与左氧氟沙星注射液治疗急性淋菌性泌尿生殖道感染的对照研究[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(6):798.
- [14] 袁喆, 肖永红, 周向东, 等. 加替沙星随机对照治疗急性细菌性感染多中心临床研究[J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(7):426.
- [15] 叶慧, 殷凯生. 加替沙星治疗呼吸系统和泌尿系统感染有效性和安全性的临床观察[J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(8):491.
- [16] 陈勇川, 朱卫民, 唐春兰, 等. 加替沙星片随机双盲对照治疗细菌性感染临床研究[J]. 中国药师, 2004, 7(6):416.
- [17] 陈勇川, 夏培元, 唐春兰, 等. 加替沙星氯化钠注射液随机双盲对照治疗细菌性感染临床研究[J]. 四川生理科学杂

志,2003,25(4):181.

[18] 郑莉,苗佳,沈奇,等. 加替沙星与左氧氟沙星治疗急性细菌性感染 86 例随机双盲对照研究[J]. 四川生理科学杂志,2003,25(4):185.

[19] 肖永红,郑波,薛峰,等. 加替沙星氯化钠注射液与盐酸左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,2003,19(6):403.

[20] Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic analysis of ceftriaxone, gatifloxacin, and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with the use of Monte Carlo simulation[J]. *Pharmacotherapy*, 2005,25(9):1161.

[21] Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, *et al.* Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001,45(8):2358.

[22] Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, *et al.* Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003,47(1):292.

收稿日期:2006-06-14

362 例住院患者抗菌药物应用分析

鲍引娟,裘晓红,涂志澄(浙江省嘉善县第一人民医院,浙江嘉善 314100)

摘要 目的:了解我院住院患者抗菌药物使用情况并作分析,以提高临床合理使用抗菌药水平。方法:采用回顾性分析方法,抽取 2004 年 1~12 月出院病历 362 份,进行统计分析。结果:(1)抗菌药物使用率为 89.8%,以青霉素类应用最多,喹诺酮类次之。(2)联合用药比例为 38.1%。其中二联占 36.1%,三联占 2.0%。存在抗菌药使用率偏高,选药指征不足,药物联用不合理,药物更换频繁,手术病人预防性应用抗菌药时间过长等情况。结论:使用抗菌药物的合理性有待提高。

关键词 抗菌药物;合理应用;用药分析

中图分类号:R978;R969.3

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)06-0351-03

抗菌药物是目前医院临床应用数量最多,范围最广的一类药物,并且为临床控制各种感染发挥了重要作用,但若使用不当,又可导致细菌耐药,菌群失调,不良反应增多等。我院是一所基层综合性医院,有住院床位 400 余张。年住院患者 12 000 多人。为了解我院住院患者抗菌药物的使用情况,笔者调查分析了 362 份出院病历。现报告如下。

1 资料与方法

采用回顾性调查方法,抽取我院 2004 年 1 月~12 月妇产科、普外科、泌尿外科、骨科、脑外科、呼吸内科、消化内科、儿科共出院病历 362 份进行调查,调查内容包括:科室、性别、年龄、病种、是否手术、所用抗菌药物名称、剂型、规格、用量、用药时间、联合用药等。并对其内容进行统计分析。

2 结果

2.1 一般情况 本次调查的 362 例住院患者中,手术科室 196 例,非手术科室 166 例,有 325 例应用了抗菌药物,其中男性 164 例(50.5%),女性 161 例

(49.5%),应用率为 89.8%。手术科室抗菌药物应用率 95.9%(188/196),非手术科室应用率 82.5%(137/166)。年龄 <15 岁 5 人(15.7%),15~60 岁 203 例(62.5%),>60 岁 71 例(21.8%)。联合用药方面,单联 276 例(61.9%),二联 161 例(36.1%),三联 9 例(2.0%)。

表 1 各类抗菌药物使用人次统计

抗菌药品种	总使用人次	手术科室	非手术科室
青霉素类	201	105	96
喹诺酮类	175	98	77
头孢菌素类	73	26	47
硝咪唑类	63	60	3
大环内酯类	45	23	22
氨基糖苷类	31	28	3
克林霉素	13	10	3
磷霉素	12	12	0
氟康唑	1	0	1
合计	614	362	252

2.2 抗菌药物使用种类及使用频率 本次调查共涉及 9 类 36 种抗菌药物(成分相同,剂型、规格或品牌不同者以 1 种计)。青霉素类 9 种,头孢菌素类 8 种,氨基糖苷类 4 种,喹诺酮类 6 种,大环内酯类 4 种,硝咪唑类 2 种,另外还有克林霉素、磷霉素和

作者简介:鲍引娟(1966-),女,副主任药师,Tel:(0573)4039640