

· 药物与临床 ·

莫西沙星和左氧氟沙星在耐多药肺结核病治疗方案中的效果比较

翁丽珠 (玉环县人民医院感染科, 浙江 玉环 317600)

[摘要] **目的** 比较治疗耐多药肺结核病标准化联合方案中使用莫西沙星和左氧氟沙星的临床效果。**方法** 选取自2011年1月至2012年12月在浙江省玉环县人民医院治疗且病原学结果为耐多药肺结核病的连续病例,采用电脑生成随机数方式将108例患者分配入含莫西沙星治疗组和含左氧氟沙星治疗组。含莫西沙星组治疗方案:莫西沙星、帕司烟肼、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、利福喷丁、对氨基水杨酸钠、阿米卡星治疗3个月,随后用莫西沙星、帕司烟肼、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、利福喷丁治疗6个月,最后9个月用莫西沙星、利福喷丁、吡嗪酰胺、帕司烟肼治疗。含左氧氟沙星组治疗方案除将莫西沙星改为左氧氟沙星外,其他联合用药及疗程均与莫西沙星组相同。两组治疗时间均为18个月。**结果** 含莫西沙星治疗组纳入53人,41人完成疗程;含左氧氟沙星治疗组纳入55人,44人完成疗程。两组病死率依次为9.4% (5/53)和9.1% (5/55),痰菌转阴率分别为87.8% (36/41)和84.1% (37/44),病灶吸收有效率分别为92.7% (38/41)和93.2% (41/44),空洞闭合率分别为39% (16/41)和43.2% (19/44),严重药物不良反应发生率分别为13.2% (7/53)和10.9% (6/55),两组间差异均无统计学意义。**结论** 在耐多药肺结核病治疗方案中,莫西沙星与左氧氟沙星相比无明显临床优势。

[关键词] 肺结核病;耐多药;莫西沙星;左氧氟沙星

[中图分类号] R969.4, R978.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)01-0061-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.017

Comparison of the effect of moxifloxacin and levofloxacin on treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis

WENG Lizhu (Department of Infectious Diseases, Yuhuan County People's Hospital of Zhejiang Province, Yuhuan 317600, China)

[Abstract] **Objective** To compare the clinical effect of moxifloxacin and levofloxacin on treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis (TB). **Methods** From Jan 2011 to Dec 2012, 108 patients who were proved to be multi-drug resistant to tuberculosis in Yuhuan County People's Hospital of Zhejiang Province were included in the study. The patients were divided into moxifloxacin treatment group or levofloxacin treatment group by computer-generated random number and randomly allocated method. The treatment regimens were as follows: in moxifloxacin treatment group, the patients were given moxifloxacin, pasiniazid, pyrazinamide, prothionamide, rifapentine, sodium aminosalicylate, and amikacin for 3 months, followed by 6 months treatment of moxifloxacin, pyrazinamide, prothionamide, pasiniazid and rifapentine, then moxifloxacin, rifapentine, pyrazinamide, and pasiniazid for 9 months. In levofloxacin treatment group, moxifloxacin was replaced by levofloxacin, and other combinations were same as moxifloxacin group. The treatment time was 18 months in 2 groups. **Results** At the end of the study, 41 of 53 patients finished the treatment in moxifloxacin-group and 44 of 55 patients finished the treatment in levofloxacin-group. Mortalities were 9.4% (5/53) in moxifloxacin-group and 9.1% (5/55) in levofloxacin-group, respectively. The sputum negative rate was 87.8% (36/41) and 84.1% (37/44) in each group, respectively. The effective rate of chest X ray was 92.7% (38/41) in moxifloxacin group and 93.2% (41/44) in levofloxacin group, and the cavity closure rate were 39% (16/41) and 43.2% (19/44). The rate of serious adverse drug reactions was 13.2% (7/53) and 10.9% (6/55), respectively. There was no significant difference between 2 groups. **Conclusion** Moxifloxacin combined with other drugs to treat multi-drug-resistant TB had no significant advantages compared to levofloxacin combined with the same drugs.

[Key words] tuberculosis; multi-drug resistance; moxifloxacin; levofloxacin

耐多药结核病 (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB), 是指结核病患者体内的结核菌至少对包括异烟肼和利福平两种主要抗结核药产生耐药的结核病, 它是一种比耐药性结核病更为严重的结核病耐药

类型, 其治疗难度更大^[1]。据世界卫生组织 (WHO)/IUATLD 的最新耐药监测估计, MDR-TB 发生率: 在初治患者中为 1.1%; 在复治患者中为 7.0%。全球每年新出现 30 万 ~ 60 万 MDR-TB 患者^[2]。由于临床不合理用药, MDR-TB 的发病率居高不下, 治愈率低, 给结核病的控制带来严重威胁。因此, 探索更有效的 MDR-TB

治疗方案十分必要^[3]。本研究为随机、对照、单中心研究,采用帕司烟肼、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、利福喷丁、对氨基水杨酸钠、阿米卡星等药物组合,分别加用莫西沙星和左氧氟沙星,形成各 18 个月的治疗方案,比较两方案治疗的有效性。

1 资料和方法

入选病例为自 2011 年 1 月至 2012 年 12 月在浙江省玉环县人民医院诊断并治疗的肺结核病患者。采用电脑生成随机数方式将患者分入含莫西沙星治疗组和含左氧氟沙星治疗组。

1.1 病例入选及排除标准 入选标准:①未应用过氟喹诺酮类药物治疗。②第 1 次正规复治失败,痰菌持续阳性者。③未经正规化疗,病程 1~2 年,痰菌持续阳性者。④痰菌检查:经痰结核分枝杆菌培养阳性,经菌种鉴定排除非结核分枝杆菌,并对 2 种以上抗结核药耐药者。⑤年龄为 18~70 岁,无心、肝、肾疾病,无精神病和癫痫病,包括乙型肝炎表面抗原阳性,但肝功能正常者,以及空腹血糖控制在 8.3 mmol/L 以下的糖尿病患者,非孕妇。排除标准:①怀孕、哺乳或未适当避孕的妇女。②精神病史或癫痫病史的患者。③既往氟喹诺酮类有过敏史或喹诺酮引起的肌腱损伤史的患者。④ Q-T 间期延长的患者。⑤对氟喹诺酮类药物耐药者。

1.2 治疗方案 ①含莫西沙星组:3 个月的莫西沙星 0.4 g, qd; 帕司烟肼 1.0 g, 每晚(qn); 利福喷丁 0.6 g, 2 次/周; 吡嗪酰胺 2.0 g, 2 次/周; 丙硫异烟胺 0.2 g, tid; 对氨基水杨酸钠 8.0 g, iv, gtt, 2 次/周; 阿米卡星 0.6 g, im 或 iv, gtt, 2 次/周。6 个月的莫西沙星、帕司烟肼、利福喷丁、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺; 9 个月的莫西沙星、帕司烟肼、利福喷丁和吡嗪酰胺。6 个月及 9 个月时的用药剂量、频率都与头 3 个月时相同。②含左氧氟沙星组:除左氧氟沙星 0.6 g, qd 外,其余所用药品、剂量和治疗时间均与含莫西沙星组相同。治疗方案执行过程中由床位护士分发药品并监督、记录患者用药情况。

1.3 观察项目 ①治疗开始前采集患者一般临床资料,包括性别、年龄、结核病史、初治/复治、本次治疗前用药及治疗情况、基础疾病、伴随病、并发症等资料。②结核分枝杆菌检查:治疗前、治疗开始后至治疗结束,每 3 个月一次痰抗酸染色、结核分枝杆菌培养及药敏试验。③影像学检查:治疗前及治疗开始至治疗结束,每 3 个月行胸部正、侧位检查,必要时行 CT 检查。④治疗前及治疗中,每周复查血液、尿液常规,检测血糖及肝、肾功能等指标,必要时增加检查次数。⑤药物不良反应。

1.4 评判标准 根据 2005 年中华医学会临床诊疗指南制定的评判疗效标准:

1.4.1 病原学检查 每月至少查痰 1 次,1 次送检 3 个标本,连续 3 个月痰菌阴性为阴转。

1.4.2 影像学检查 病灶改变:①明显吸收:病变吸收 1/2 以上;②吸收:病变吸收 1/3 至 1/2;③无改变:包括病变吸收不足 1/3;④恶化:病变增大或出现新病变。空洞改变情况:①闭合或消失;②缩小:直径缩小 1/2 及以上;③无改变:直径缩小不足 1/2;④增大。临床疗效:①临床治愈:肺部病变无活动性,空洞闭合,痰菌连续阴性 6 个月以上。如空洞仍存在,则须痰菌连续阴性 1 年以上。②显著有效:痰菌阴转(或连续阴性),病变明显吸收或吸收,空洞闭合或缩小,均达 3 个月以上者。③有效:痰菌阴转,病变明显吸收、吸收或无改变,空洞闭合、缩小或无改变,均达 1 个月以上。痰菌连续阴性,病变吸收,空洞缩小,均达 1 个月以上。④无效:痰菌和 X 线检查均无改变者。

1.5 统计学方法 采用 SPSS18 统计软件进行分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,多组间比较采用秩和检验。

2 结果

2.1 病死率 含莫西沙星治疗组纳入 53 人,41 人完成疗程,5 人死亡,病死率为 9.4% (5/53),7 人中止治疗。含左氧氟沙星治疗组纳入 55 人,44 人完成疗程,5 人死亡,病死率为 9.1% (5/55),6 人中止治疗。两组病死率无统计学差异。

2.2 痰结核杆菌改变 痰抗酸染色涂片和痰结核杆菌培养均为阴性者定义为痰菌阴性(表 1)。含莫西沙星组和含左氧氟沙星组痰菌转阴率分别为 87.8% (36/41) 和 84.1% (37/44)。两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两种治疗方案对痰结核杆菌转阴率的影响[n(%)]

组别	n	抗酸杆菌涂片		结核杆菌培养	
		阳性	阴性	阳性	阴性
含莫西沙星治疗组	41	3(7.3)	38(92.7)	5(12.2)	36(87.8)
含左氧氟沙星治疗组	44	4(9.1)	40(90.9)	7(15.9)	37(84.1)

2.3 影像学改变

2.3.1 病灶吸收情况 经 18 个月的治疗,含莫西沙星治疗组与含左氧氟沙星治疗组对病灶吸收的有效率(明显吸收+吸收)分别为 92.7% (38/41) 和

93.2% (41/44), 显效率(明显吸收)分别为 53.7% (22/41) 和 63.6% (28/44), 两组的有效率和显效率均无统计学差异($P > 0.05$)。

2.3.2 空洞改变情况 两组空洞闭合率无统计学差异, 对空洞治疗整体上亦无统计学差异(秩和检验, $P = 0.33$), 详见表 2。

表 2 两种治疗方案对病灶吸收和空洞改变的影响[n(%)]

组别	n	病灶吸收			空洞改变			
		显效	有效	无效	闭合	缩小	不变	增大
含莫西沙星治疗组	41	22(53.7)	16(39.0)	3(7.3)	16(39.0)	21(51.2)	3(7.3)	1(2.4)
含左氧氟沙星治疗组	44	28(63.6)	13(29.5)	3(6.8)	19(43.2)	21(47.7)	3(6.8)	1(2.3)

2.4 临床症状改善情况 两组患者在接受治疗后, 咳嗽、咳痰、发热、盗汗、乏力、体重减轻等症状或体征得到不同程度的改善, 两组改善程度类似。两组无统计学差异(秩和检验, $P = 0.26$), 见表 3。

表 3 两种治疗方案对临床症状的改善情况[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效
含莫西沙星治疗组	41	16(39.0)	21(51.2)	3(7.3)	1(2.4)
含左氧氟沙星治疗组	44	19(43.2)	21(47.7)	3(6.8)	1(2.3)

2.5 药物不良反应 治疗过程中, 最常见的不良反应为外周血白细胞计数一过性降低、肝功能一过性损伤、胃肠道症状, 一般经对症处理后均可缓解。莫西沙星治疗组和左氧氟沙星治疗组严重不良反应发生率分别为 7/53 (13.2%) 和 6/55 (10.9%), 无统计学差异。其中莫西沙星治疗组持续性肝损害 3 例, 白细胞计数降低 2 例, 血小板减少 1 例, 听力减退 1 例; 左氧氟沙星组持续性肝损害 2 例, 白细胞计数降低 2 例, 过敏性皮炎 1 例, 急性肾功能损害 1 例。以上患者均予退组并调整治疗方案。

3 讨论

近年来, 肺结核病发病率的升高引起全世界广泛关注, 全球结核病患者已达 2 000 万, 中国结核病患者 600 万, 每年死于结核病者 20 余万^[4,5]。化学疗法的出现在结核病的控制和治疗史上发挥了巨大作用。然而, 随着化疗药物的广泛运用, 耐多药结核病明显增多。我国第四次全国结核流行病学调查显示: 结核病的总耐药率已达 27.8%, 初始耐药率为 18.6%, 获得性耐药率为 46.5%, 耐多药率为 10.7%^[5]。由此可见, 寻求合理的治疗耐药结核病的方法, 尤其是探寻 MDR-TB 的治疗方案尤为重要。

2003 年, 中国抗痨协会提出了 MDR-TB 的治疗方案, 主张在治疗 MDR-TB 时, 合并使用氟喹诺酮类药物, 可在一定程度上改善治疗效果, 提高治愈率。左氧氟沙星与莫西沙星均属于氟喹诺酮类药物。左

氧氟沙星渗入支气管-肺屏障浓度较高, 毒副作用发生率小, 与其他抗结核药物具有协同作用, 已经逐步成为治疗耐多药肺结核病(MDR-PTB)的主要药物^[6]。动物实验结果表明, 大剂量莫西沙星间歇治疗鼠结核病取得了良好效果^[7]。有研究显示, 莫西沙星是对鼠结核病灭菌性最强的氟喹诺酮类药物, 与一线抗结核药物联用可达到迅速灭菌的效果^[8]。

基于以上背景分析, 笔者设计了该项随机、对照、双盲的临床研究, 比较莫西沙星和左氧氟沙星在联合方案中治疗 MDR-TB 的疗效。从本研究结果可以看出, 含莫西沙星治疗方案与含左氧氟沙星治疗方案在对痰菌转阴率的影响无显著差异, 这与 Johnson 等^[9]与梁丽丽等^[10]的研究并不一致, 这种不一致可能与结核杆菌的耐药谱及个体对药物反应性不同有关。而且, 在控制病死率方面, 两组药物亦无显著差异。

另外, 笔者观察了两种药物对 MDR-TB 肺部影像学改变的影响和综合临床指标的影响, 无论是病灶吸收情况还是空洞闭合率及综合性临床指标, 两组均无显著差异。这可能与 MDR-TB 患者多存在陈旧性病灶, 甚至纤维化、钙化病灶, 化疗药物并不能逆转业已存在的陈旧性病灶有关。然而, 治疗 MDR-PTB 有效的客观指标是痰菌阴转, 无论患者肺部病变改善与否, 检验结核病治疗效果的金标准均为痰菌的改变, 而不以 X 线片标准判断疗效。严重药物不良反应发生率方面, 两组无明显差别。

综上所述, 莫西沙星在联合方案中治疗 MDR-TB 并无明显优势。

【参考文献】

- [1] 朱莉贞, 傅瑜, 初乃惠, 等. 利福类联合多种药物长疗程治疗方案治疗耐多药肺结核[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(8): 320-323.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004[J]. MMWR Morb Mortal Wkly ReP, 2006, 55(11): 301-305.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Plan to com-

bat extensively drug resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-3):1-43.

[4] Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights[J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(2): 495-514.

[5] 何国钧. 多重耐药性结核病及其治疗[J]. 中国防痨杂志, 1997, 19(增刊):30-32.

[6] 曾正国. 现代实用结核病学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2003:228-235.

[7] Fattorini L, Tan D, Iona E, et al. Activity of moxifloxacin alone and in combination with other antimicrobial agents multidrug-re-

sistant mycobacterium tuberculosis infection in BALB/c mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(1):360-362.

[8] Nuernberger EL, Yoshimatsu T. Moxifloxacin-containing regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(10):1131-1134.

[9] Johnson JL, Hadad DJ. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(6):605-612.

[10] 梁雨丽, 刘欣. 联合应用莫西沙星或左氧氟沙星治疗耐药多药肺结核疗效研究[J]. 中国全科医学, 2011, 13:1451-1453.

[收稿日期] 2013-04-23 [修回日期] 2013-09-06
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 50 页)

气 2 min 时, 依沙吡啶溶液的稳定性最好, 贮存期最长达 16.1 个月。

表 5 正交试验方差分析

误差来源	SS	f	MS	F	P
A	19.674	2	9.837	5.082	>0.05
B	4.285	2	2.142	1.107	>0.05
C	74.917	2	37.459	19.351	<0.05
误差	9.872	2	1.936		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

进一步分析发现, 处方 A₂B₁C₃ 依沙吡啶溶液的稳定性仅次于处方 A₁B₃C₃, 贮存期为 15.6 个月。而且处方 A₂B₁C₃ 未添加抗氧化剂, pH 值更接近人体, 溶液刺激性较小, 同时考虑到生产成本及操作难易等问题, 处方 A₂B₁C₃ 最佳, 即维持在 pH 4.5 + 通氮气 2 min。

3 讨论

本试验数据显示, 抗氧化剂对实验结果的影响较小, 但不能否定其作用。因为, 惰性气体已将溶液中的部分氧除去, 相对于未通氮气的情况, 抗氧化剂的抗氧化优势不易体现。

对乙氧基苯胺极易氧化, 实验中本品母液需做特殊处理, 如通氮气去氧、现配现用等。

本试验采用乳酸调节溶液的 pH 值, 为避免每次配制溶液都调节酸碱度, 操作烦琐导致依沙吡啶溶液及抗氧化剂对乙氧基苯胺迅速氧化变质。笔者通过预实验确定依沙吡啶溶液达到指定 pH 值所需的乳酸量基本稳定。在实际操作中, 直接量取预定量的乳酸加入混匀, 调节 pH 值后再加抗氧化剂, 可简化操作程序, 提高贮存的稳定性和重现性, 降低因抗氧化剂造成的系统误差。

影响依沙吡啶溶液稳定性的还有许多其他因素。王劲等^[6]认为, 依沙吡啶的不稳定现象与生产所用水质有极大关系。注射用水制备的依沙吡啶溶液稳定性优于纯化水。张又才、王之训等^[7,8]的实

验结果显示, 光线对依沙吡啶溶液的分解有很大影响。光照时间越长, 含量下降越多, 故要注意避光贮藏, 且棕色玻璃瓶的遮光效果及密闭性优于棕色塑料瓶。同时, 温度对依沙吡啶溶液的影响也较大^[13], 温度越高, 分解反应速度越快, 故应将药品贮存在阴凉处。

综上所述, pH 值、抗氧化剂及惰性气体对依沙吡啶溶液稳定性都有增强作用, 3 种因素对依沙吡啶溶液稳定性的影响程度为惰性气体 > pH 值 > 抗氧化剂。为了继续发挥依沙吡啶溶液刺激性小的优势, 并且综合考虑医院制剂生产成本等经济效益问题, 选择只通氮气、不添加抗氧化剂、呈酸性而较为缓和的处方 A₂B₁C₃ 作为本实验得出的最优选择。实验后期还应设计补充性实验, 寻找医院配制依沙吡啶溶液的最优方案。

【参考文献】

[1] 白瑞芝. 利凡诺在外科换药中的应用[J]. 临床合理用药, 2009, 2(9):13.

[2] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范[M]. 2 版. 北京:中国医药科技出版社, 1995:23-24.

[3] 胡晓波, 饶丹. 依沙吡啶溶液处方中加入硫代硫酸钠的合理性的考察[J]. 贵州医药, 2007, 31(8):736.

[4] Pambor MA. p-phenetidine containing antioxidant as an occupational eczematogenic agent in the manufacturing of special feed mixtures[J]. Berufsdermatosen, 1971, 19(6):285-291.

[5] 任飞宇, 赵常青. 利凡诺溶液的稳定性考察[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(6):485-486.

[6] 王劲, 杨天燕, 张靖贤. 不同水质对依沙吡啶溶液稳定性的影响[J]. 医药导报, 2003, 22(9):642.

[7] 张又才, 程义琳. 依沙吡啶溶液稳定性考察[J]. 中国药师, 2003, 6(2):88.

[8] 黄之训, 张惠芳. 不同载体及配方的乳酸依沙吡啶溶液稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8):1023-1024.

[9] 颜宏生, 杨艺华. 乳酸依沙吡啶溶液沉淀原因探讨[J]. 临床合理用药, 2009, 2(13):112.

[收稿日期] 2013-01-29 [修回日期] 2013-09-02

[本文编辑] 李睿旻