

· 论著 ·

左氧氟沙星 750 mg 注射液 5 日短程疗法治疗社区获得性肺炎的多中心临床研究

赵旭¹, 吴菊芳¹, 修清玉², 王辰³, 张德平⁴, 黄建安⁵, 谢灿茂⁶, 孙圣华⁷, 吕晓菊⁸, 司斌⁹, 肖组克¹⁰, 张婴元¹

摘要: 目的 比较左氧氟沙星 750 mg 注射液 5 d 短程疗法与 500 mg 注射液 7~14 d 常规疗法治疗社区获得性肺炎(CAP)疗效和安全性差异。方法 本临床试验为随机对照、开放、非劣效性多中心临床试验。CAP 患者被随机分配到左氧氟沙星 750 mg 组治疗 5 d 或 500 mg 组治疗 7~14 d, 两组均接受静脉给药治疗, 观察其临床表现、实验室检查、影像学改变及微生物学检查等, 比较两组安全性和疗效差异。结果 10 个研究中心共入选病例 241 例。其中全分析集(FAS)223 例, 包括 750 mg 组 111 例, 500 mg 组 112 例。符合方案分析集(PPS)211 例, 包括 750 mg 组 107 例, 500 mg 组 104 例。安全性分析集(SS)241 例, 包括 750 mg 组 121 例, 500 mg 组 120 例。FAS 750 mg 组疗程中位数为 5.0 d, 500 mg 组疗程中位数为 9.0 d。750 mg 组总剂量中位数为 3 750 mg, 500 mg 组总剂量中位数为 4 500 mg。FAS 第 4 次随访 750 mg 组有效率为 86.2%, 500 mg 组有效率为 84.7%, 两组综合疗效评价相比为非劣效。FAS 750 mg 组可进行微生物疗效评价者共 40 例, 获病原菌 41 株, 500 mg 组可行微生物疗效评价者共 49 例, 获病原菌 51 株, 两组细菌清除率均为 100%。另外, 750 mg 组和 500 mg 组的非典型病原体的临床有效率均为 100%。对 750 mg 组安全性观察结果显示, 临床不良反应最常见为注射部位瘙痒、疼痛和充血等, 其次为失眠、恶心、皮疹等。较常见的实验室指标异常为中性粒细胞比率降低、白细胞总数降低、ALT 升高、AST 升高等。以上不良反应多属轻微, 患者可耐受, 与 500 mg 组相比, 因药物中止试验和不良反应发生率差异无统计学意义, 提示两组安全性相仿。结论 左氧氟沙星 750 mg 注射液 5 d 短程疗法治疗 CAP 与左氧氟沙星 500 mg 注射液 7~14 d 常规疗程相比, 其临床和微生物疗效相仿, 不良反应发生率相仿, 均较轻微, 患者耐受性好。

关键词: 社区获得性肺炎; 左氧氟沙星; 短程疗法; 临床试验; 有效性; 安全性

中图分类号: R563.1 文献标志码: A 文章编号: 1009-7708(2014)06-0493-10

A multi-center clinical trial of levofloxacin 750 mg intravenous infusion for 5 days short-course treatment of community-acquired pneumonia

ZHAO Xu, WU Jufang, XIU Qingyu, WANG Chen, ZHANG Deping, HUANG Jian'an, XIE Canmao, SUN Shenghua, LÜ Xiaojun, SI Bin, XIAO Zuke, ZHANG Yingyuan. (Institute of

基金项目: 国家科技部“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303004-001)。

作者单位: 1. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 卫生部抗生素临床药理重点实验室, 上海 200040;

2. 上海长征医院;

3. 首都医科大学附属朝阳医院;

4. 南京大学附属鼓楼医院;

5. 苏州大学附属第一医院;

6. 中山大学附属第一医院;

7. 中南大学附属湘雅三院;

8. 四川大学附属华西医院;

9. 广州军区武汉总医院;

10. 江西省人民医院。

作者简介: 赵旭(1976—), 男, 博士, 主治医师, 主要从事感染性疾病临床研究。

通信作者: 张婴元, E-mail: yzhang39@hotmail.com。

Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Health and Family Planning Commission, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of levofloxacin 750 mg for 5 days versus 500 mg for 7-14 days intravenous (IV) infusion in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** This study was a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority, controlled clinical trial. The CAP patients were randomized to receive levofloxacin 750 mg IV daily for 5 days or levofloxacin 500 mg IV daily for 7-14 days. The clinical symptoms, laboratory tests, imaging results and

microbiology data were collected and compared between the two treatment groups in terms of efficacy and safety. **Results** A total of 241 patients were enrolled in this clinical trial from 10 study centers. Among these patients, 223 were eligible for full analysis set (FAS) analysis, including 111 in 750 mg group and 112 in 500 mg group. Of the 223 patients in FAS, 211 were eligible for per-protocol set (PPS) analysis, including 107 in 750 mg group and 104 in 500 mg group. Two hundred and forty-one patients were included in safety set (SS), including 121 patients in 750 mg group and 120 in 500 mg group. The median treatment duration was 5.0 days in 750 mg and 9.0 days in 500 mg group. The median total dose was 3 750 mg in 750 mg group and 4 500 mg in 500 mg group. The overall efficacy rate was 86.2% in 750 mg group and 84.7% in 500 mg group in terms of FAS at visit 4, which suggested that the efficacy of 750 mg group was non-inferior to 500 mg group. Of the 111 FAS patients in 750 mg group, 40 were bacteriological evaluable, and 41 strains of pathogens were isolated. Forty-nine of the 112 FAS patients in 500 mg group were bacteriological evaluable, and 51 bacterial strains were obtained. The bacterial eradication rate was 100% in both groups. The clinical treatment efficacy rate for atypical pathogens was 100% in both groups. In 750 mg group, the most common clinical adverse drug reactions (ADRs) were injection site adverse reactions including injection site pruritus, pain and hyperemia. The other common ADRs were insomnia, nausea, skin rash. The most common drug-related laboratory abnormalities were neutrophil percentage decreased, decreased white blood cell (WBC) count, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) elevation. Most of the ADRs were mild in severity and well-tolerated. The safety profile of the two treatments was comparable in terms of the drug-related treatment discontinuation and the incidence of ADRs. **Conclusions** The short-course regimen of levofloxacin 750 mg IV for 5 days is at least as effective and well tolerated as the long-course regimen of 500 mg IV for 7-14 days in treatment of CAP.

Key words: community-acquired pneumonia; levofloxacin; short-course treatment; clinical trial; efficacy; safety

社区获得性肺炎(CAP)的常见病原体为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和非典型病原体(如肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌)等^[1-2]。其中肺炎链球菌是 CAP 最主要的病原菌。近年来肺炎链球菌青霉素中介(PISP)或耐药株(PRSP)不断增加,2001—2005 年度美国 Tracking Resistance in the United States Today(TRUST)研究显示,肺炎链球菌中 17.1%为 PISP,17.4%为 PRSP^[3]。中国 CHINET 2007 年细菌耐药性监测结果显示,儿童中 PISP 和 PRSP 检出率分别为 69.2%和 19.3%,成人分别为 13.8%和 12.6%(折点按 CLSI 2007 年标准)^[4]。PRSP 常为多重耐药菌(MDR),对青霉素、阿奇霉素、磺胺甲噁唑等抗菌药物同时耐药,此将对 CAP 的治疗带来困难^[5]。制定合理的给药方案,以减少肺炎链球菌等细菌耐药性的产生,则是重要的对策。

左氧氟沙星(商品名为可乐必妥)是由日本第一制药株式会社(现为第一三共株式会社)研制开发的喹诺酮类抗菌药物。该药于 1993 年在日本首次上市,现在已广泛用于治疗 CAP。目前左氧氟沙星治疗 CAP 广为采用的方案为 500 mg 每日 1 次,疗程为 7~14 d^[6-7]。近期有多个临床研究证明左氧氟沙星 750 mg 每日 1 次,5 d 短程疗法治疗 CAP,其临床疗效与 500 mg 每日 1 次,10 d 疗程相仿,不良反应发生率也相仿,但可以缩短疗程、减少患者的药物

暴露,此给药方案有可能减少细菌耐药性的产生^[8-9]。该治疗方案已在一些国家和地区被采用,但在中国等亚洲地区尚未应用^[10]。为此,第一制药(北京)有限公司提出申请,并获中国国家食品药品监督管理局批准,于 2007 年 10 月 7 日至 2008 年 8 月 6 日在复旦大学附属华山医院等全国 10 个研究中心进行了左氧氟沙星 750 mg 注射液与 500 mg 注射液随机对照治疗 CAP 的临床试验,评价该治疗方案的有效性和安全性。本试验也是第一次在亚洲人群中进行左氧氟沙星 750 mg 注射液的临床研究。

材料与方法

一、试验设计

这是在中国大陆进行的一项随机对照、开放、非劣效性多中心临床试验。入选 2007 年 10 月至 2008 年 8 月就诊于我国 10 个临床中心的患者。这一临床试验遵守中国药物临床试验质量管理规范(GCP)原则。患者或其监护人签署知情同意书。

患者随机分配到左氧氟沙星 750 mg 组治疗 5 d 或 500 mg 组治疗 7~14 d,两组均接受静脉给药治疗。

二、研究人群

根据方案规定的临床症状、体征和影像学结果,成年男性和女性(年龄 18~70 岁)诊断为中、重度肺炎者入选本次临床试验。肺炎的诊断标准根据《实

用内科学》所述^[11]。入选标准包括：①患者肺部 X 线检查发现有新的炎性浸润表现；②发热（腋下温度 ≥ 37.6 °C 或口腔温度 ≥ 38.1 °C 或直肠温度 ≥ 38.6 °C）；③周围血象白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 > 0.70 ；④至少符合下列标准中 1 项或以上，咳嗽、胸痛、肺部湿啰音；⑤脓性痰、痰液标本直接涂片镜检白细胞 $\geq 25/LPF$ ，鳞状上皮细胞 $< 10/LPF$ ；⑥呼吸频率 ≥ 21 次/min；⑦心率 ≥ 90 次/min。主要排除标准包括：①具有意识改变、动脉血 $PaO_2 < 60$ mmHg、 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 或需人工通气、休克的重度肺炎者；②白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9/L$ ，或者中性粒细胞 $< 2.0 \times 10^9/L$ ；③在试验期间可能使用其他抗感染药（专性抗厌氧菌及抗真菌药物除外）治疗者；④有影响感染病程和评价的疾病，如支气管扩张、活动性肺结核或肺癌患者；⑤ AST 和（或）ALT 高于正常值上限 3 倍和（或）总胆红素高于正常值上限 2 倍的患者；⑥肌酐清除率 < 50 mL/min；⑦有癫痫发作史或者其他中枢神经系统疾患者；⑧心电图示 QT 间期延长或者严重心功能不全者；⑨对喹诺酮类药物过敏者；⑩孕期或者哺乳期妇女；⑪治疗前 3 d 使用过其他抗菌药物且病情好转者；⑫入选前 30 d 采用左氧氟沙星或其他喹诺酮类药物治疗者。

三、试验药物和给药方案

750 mg 组受试者接受左氧氟沙星 750 mg 每日 1 次静脉滴注，疗程 5 d（每瓶含左氧氟沙星 750 mg/150 mL，第一三共株式会社产品，批号：EXH0701）。500 mg 组接受左氧氟沙星 500 mg 每日 1 次静脉滴注，疗程 7~14 d（每瓶含左氧氟沙星 500 mg/100 mL，第一三共株式会社产品，批号：0708E75）。

四、疗效评价

（一）临床疗效评价 第 3 次随访（治疗结束时，在接受最后一剂治疗的 2 d 内）和第 4 次随访（治疗结束后，在接受最后一剂治疗的 7~14 d）时分别进行临床疗效评价，第 4 次随访为评价终点，按照痊愈、改善和无效评价。痊愈和改善者视为有效，以此计算临床有效率。治愈为受试者的临床症状、体征、白细胞计数以及 X 线胸片检查结果转为正常，或者根据研究者的判断已经回到急性发作前的状态，在第 3 次和第 4 次随访时不需要进一步全身性抗菌药物治疗。改善为受试者临床症状、体征明显好转，但白细胞计数和 X 线胸片检查结果中有 1 或 2 项未恢复正常，在第 3 次和第 4 次随访时不需要进一步

的全身性抗菌药物治疗。无效是指受试者的临床症状、体征、白细胞计数以及 X 线胸片检查均未改善或恶化，或需要其他抗感染药物治疗，由于不良事件在开始用药 3 d 内中止治疗也定义为无效。

（二）微生物学疗效评价 在第 3 次和第 4 次随访时分别进行微生物学评价，第 4 次随访为评价终点，按照清除、持续、复发、替换、新感染进行评价。清除、替换和新感染患者计入微生物学有效率。基线分离的细菌按照 2007 年 CLSI 指南采用 K-B 法测定细菌对抗菌药物敏感性^[12]。所有临床分离菌送至临床微生物中心实验室（复旦大学附属华山医院抗生素研究所），进行菌种鉴定复核和细菌药敏试验。后者按 2007 年 CLSI 推荐的方法和标准测定对左氧氟沙星及相关抗菌药物的 MIC^[12]，受试者治疗前后的血清学标本及尿标本送至中心实验室检测肺炎支原体（Virion/Serion 公司，德国）、肺炎衣原体（IBL 公司，德国）和嗜肺军团菌〔尿抗原检测（Binax 公司，美国）；血清学检测（Virion/Serion 公司，德国）〕。

（三）综合疗效评价 根据中国卫生部 2004 年“抗菌药物临床研究指导原则”，以第 4 次随访时的综合疗效有效率作为主要疗效评价指标。第 3 次和第 4 次随访时的综合疗效按照痊愈、显效、进步、无效进行评定，评价项目包括症状、体征、实验室检查和病原学检查 4 项。痊愈定义为以上 4 项均恢复正常。显效定义为病情明显好转，但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常。进步为用药后病情有所好转，上述 4 项中有 2 项未完全恢复正常。无效为用药后病情无明显进步或有加重者，上述 4 项有 3 项及以上未恢复正常。综合疗效有效率将作为主要疗效评价指标，痊愈和显效合计为有效，可据此计算有效率。

（四）安全性评价 依据不良事件对日常生活的影响程度分为轻、中和重度。分析不良事件与试验药物的关联性，评价不良事件与药物的关系为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法判断；肯定有关、很可能有关、可能有关及无法判断者计入药物相关不良事件（ADR）。

五、分析集

（一）安全性分析集（SS） 至少给予了 1 次试验用药品的受试者被列入 SS。

（二）全分析集（FAS） 除以下受试者外，其他人群都包括在 FAS 中进行有效性的分析：①非目标疾病的受试者；②严重违反 GCP 的受试者；③完全

没有给予试验用药品的受试者;④首次访视后再无随访,无法判断有效性的受试者;⑤缺失主要的检查,没有足够的信息判断有效性的受试者。

(三)符合方案集(PPS) 除以下受试者外,FAS中其他受试者将被归入PPS:①不符合入选标准,但已入选;②联合使用其他有效的抗菌药物;③受试者依从性差,实际给药量为应服量的80%以下,或高于120%。

六、统计分析

对于主要疗效评价第4次随访的综合疗效有效率,采用95%置信区间(CI)的方法来判断非劣效假设是否成立,非劣效性界值(Δ)设为10%。当750 mg组与500 mg组综合疗效有效率差值的95%CI的下限 $> -10%$,即可得出左氧氟沙星750 mg注射液5 d短程疗法非劣效于左氧氟沙星500 mg注射液7~14 d常规疗法的结论。对于其他疗效评价指标,也采用95%CI的方法来检验非劣效假设是否成立,非劣效性界值(Δ)为10%。FAS作为主要

分析集,PPS作为对FAS的补充,用来验证FAS分析结果的稳定性。

结 果

一、病例及基线情况

10个研究中心共入选241例患者,随机分为左氧氟沙星750 mg组121例,左氧氟沙星500 mg组120例。入选的241例患者中18例因各种原因从FAS中剔除,包括非目标疾病的受试者5例及无法判断有效性病例(因在第1、2次随访后无随访)13例,因此可行FAS分析者223例,包括750 mg组111例,500 mg组112例。在223例FAS中,7例因违反入选标准/符合排除标准,1例违反方案入组,2例联合使用禁止合并用药,2例缺失终点评价信息,共12例从PPS中剔除,因此进入PPS分析者为211例,包括750 mg组107例,500 mg组104例,见表1。FAS两组用药前的性别、年龄、治疗前体温等经统计学分析差异无统计学意义,见表2。

表1 两组分析人群的病例数比较

Table 1 Patient disposition in the two treatment groups

| Analysis set | Levofloxacin 750 mg | Levofloxacin 500 mg | Total |
|--|---------------------|---------------------|--------------|
| | No. of cases | No. of cases | No. of cases |
| Randomized patients | 121 | 120 | 241 |
| Non-target disease | 3 | 2 | 5 |
| No follow-up information after visit 1 and visit 2 | 7 | 6 | 13 |
| Full analysis set | 111 | 112 | 223 |
| Violation of inclusion/exclusion criteria | 3 | 4 | 7 |
| Protocol violation | 0 | 1 | 1 |
| Concomitant use of prohibited medications | 0 | 2 | 2 |
| Missing end-point evaluation information | 1 | 1 | 2 |
| Per-protocol set | 107 | 104 | 211 |
| Safety set | 121 | 120 | 241 |

表2 两组人口学资料(FAS)

Table 2 Baseline demographic data of patients in full analysis set

| Variable | Levofloxacin 750 mg (n=111) | Levofloxacin 500 mg (n=112) | P value |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Gender | | | |
| Male | 57 | 67 | 0.255 1 |
| Female | 54 | 45 | |
| Age(Mean \pm SD) | 42.1 \pm 16.4 | 39.6 \pm 16.6 | 0.255 7 |
| Height/cm(Mean \pm SD) | 164.9 \pm 7.5 | 166.7 \pm 7.6 | 0.079 |
| Weight/kg(Mean \pm SD) | 59.2 \pm 10.0 | 61.3 \pm 10.3 | 0.130 5 |
| Temperature/ $^{\circ}$ C | | | |
| 38 to 39 | 60 | 64 | 0.772 |
| $>$ 39 to 40 | 40 | 35 | |
| $>$ 40 | 11 | 13 | |
| Microbiologically evaluable patients/n | 51 | 56 | 0.637 |

二、疗程和剂量

750 mg 组疗程中位数为 5.0 d, 500 mg 组为 9.0 d。750 mg 组总剂量中位数为 3 750 mg, 500 mg 组为 4 500 mg, 见表 3。

三、疗效评价

(一)临床疗效 FAS 第 4 次随访, 两组有效率差及 95%CI 为 -2.0% (-9.6%~5.6%), 下限 > -10%, 统计学结果显示, FAS 临床有效性 750 mg 组非劣效于 500 mg 组, 见表 4。

PPS 第 4 次随访两组有效率差及 95%CI 为 -2.6% (-10.3%~5.1%), 见表 5。

(二)微生物学疗效 FAS 750 mg 组 111 例患者中, 可行微生物疗效评价者共 40 例, 获病原菌 41 株。其中 1 例同时获流感嗜血杆菌和肺炎克雷伯菌。第 3 次随访时有 1 株菌持续阳性, 但第 4 次随访时所有细菌均被清除, 细菌清除率为 100%。FAS 500 mg 组 112 例患者中, 可行微生物疗效评价者共 49 例, 获病原菌 51 株。其中 1 例同时获金黄色葡萄球菌(金葡菌)和洛菲不动杆菌, 另 1 例同时获肺炎链球菌和肺炎克雷伯菌。第 3 次和第 4 次随访细菌清除率均为 100%, 见表 6。

FAS 750 mg 组 111 例患者中, 共 14 例 17 例次的非典型病原体检测呈阳性, 其中治愈 10 例, 改善

4 例。14 例中有 4 例为细菌混合感染, 均治愈。FAS 500 mg 组 112 例患者中, 共 9 例 11 例次的非典型病原体检测呈阳性, 其中治愈 6 例, 改善 3 例。9 例中有 2 例为细菌混合感染, 均治愈。两组的非典型病原体的临床有效率均为 100%, 见表 7。

(三)综合疗效 FAS 第 4 次随访两组有效率差及 95%CI 为 1.6% (-7.8%~10.9%), 下限 > -10%, 结果显示 FAS 综合疗效评价 750 mg 组非劣效于 500 mg 组, 见表 8。

PPS 第 4 次随访两组有效率差及 95%CI 为 1.4% (-8.2%~10.9%), 下限 > -10%, 结果显示 PPS 综合疗效评价 750 mg 组非劣效于 500 mg 组, 见表 9。

(四)安全性 SS 共 241 例, 包括 750 mg 组 121 例, 500 mg 组 120 例。750 mg 组 121 例中共发生不良事件 56 例 133 例次, 其中判断与药物相关 51 例 101 例次, 包括临床不良反应发生率为 22.3% (27/121), 实验室指标异常发生率为 31.4% (38/121)。其中 14 例同时发生与药物相关的临床症状和实验室指标异常。500 mg 组中共发生不良事件 59 例 120 例次, 其中判断与药物相关者 47 例 91 例次, 包括临床不良反应发生率为 22.5% (27/120), 实验室指标异常发生率 23.3% (28/120)。其中 8 例

表 3 FAS 两组疗程和总剂量

Table 3 The treatment duration and total dosage in full analysis set of the two groups

| Groups | Treatment duration/d | | | Total dosage/mg | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|------------------|-----------------|--------|------------------|
| | Mean±SD | Median | Maximum, Minimum | Mean±SD | Median | Maximum, Minimum |
| Levofloxacin 750 mg (n=111) | 5.0±0.3 | 5.0 | 6, 3 | 3 729.7±213.6 | 3 750 | 4 500, 2 250 |
| Levofloxacin 500 mg (n=112) | 9.5±2.6 | 9.0 | 14, 3 | 4 750.0±1 277.0 | 4 500 | 7 000, 1 500 |

表 4 两组第 4 次随访临床有效性评价(FAS)

Table 4 Clinical efficacy evaluation by full analysis set at visit 4

| Groups | Cure | Improvement | Failure | Cure rate/% | Effective rate/% |
|--|------|-------------|---------|-------------|------------------|
| Levofloxacin 750 mg (n=109) ^a | 61 | 37 | 11 | 56.0 | 89.9 |
| Levofloxacin 500 mg (n=111) ^b | 63 | 39 | 9 | 56.8 | 91.9 |

Difference of cure rate and 95% CI: -0.8% (-13.9% to 12.3%); Difference of effective rate and 95% CI: -2.0% (-9.6% to 5.6%).

^aFollow-up information is not available for 2 patients at visit 4.

^bFollow-up information is not available for 1 patient at visit 4.

表 5 两组第 4 次随访临床有效性评价(PPS)

Table 5 Clinical efficacy evaluation by per-protocol set at visit 4

| Groups | Cure | Improvement | Failure | Cure rate/% | Effective rate/% |
|-----------------------------|------|-------------|---------|-------------|------------------|
| Levofloxacin 750 mg (n=107) | 61 | 35 | 11 | 57.0 | 89.7 |
| Levofloxacin 500 mg (n=104) | 58 | 38 | 8 | 55.8 | 92.3 |

Difference of cure rate and 95% CI: 1.2% (-12.1% to 14.6%); Difference of effective rate and 95% CI: -2.6% (-10.3% to 5.1%).

表 6 FAS 两组第 4 次随访细菌清除情况

Table 6 Bacterial eradication by treatment group based on full analysis set at visit 4

| Pathogen | Levofloxacin 750 mg (n=111) | | | Levofloxacin 500 mg (n=112) | | |
|--|-----------------------------|------------|------------|-----------------------------|------------|------------|
| | Evaluable | Eradicated | Persistent | Evaluable | Eradicated | Persistent |
| Gram-positive | 9 | 9 | 0 | 25 | 25 | 0 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6 | 6 | 0 | 12 | 12 | 0 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group A and B hemolytic <i>Streptococcus</i> | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 2 | 0 | 12 | 12 | 0 |
| Gram-negative | 32 | 32 | 0 | 26 | 26 | 0 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 4 | 4 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 12 | 12 | 0 | 9 | 9 | 0 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 9 | 9 | 0 | 11 | 11 | 0 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> ^a | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Acinetobacter twofii</i> | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Total | 41 | 41 | 0 | 51 | 51 | 0 |

^a Also known as *Acinetobacter calcoaceticus*.

表 7 FAS 非典型病原体第 4 次随访时临床有效性

Table 7 Clinical efficacy for atypical pathogens based on full analysis set at visit 4

| Pathogen | Levofloxacin 750 mg (n=111) | | | | Levofloxacin 500 mg (n=112) | | | |
|--|-----------------------------|------|-------------|---------|-----------------------------|------|-------------|---------|
| | n | Cure | Improvement | Failure | n | Cure | Improvement | Failure |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 5 | 4 | 1 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Chlamydia pneumoniae</i> + <i>Legionella pneumophila</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Legionella pneumophila</i> | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Legionella pneumophila</i> + <i>Hemophilus parainfluenzae</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 14 | 10 | 4 | 0 | 9 | 6 | 3 | 0 |

同时发生药物相关的临床症状和实验室指标异常。临床不良反应和实验室指标异常发生率两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 未发生心电图异常的不良事件。

750 mg 组和 500 mg 组临床不良反应最常见均为注射部位局部瘙痒、疼痛和充血, 其次为失眠、恶心、皮疹等, 见表 10。750 mg 组临床不良反应呈轻度者占 88.9% (24/27), 中度者占 11.1% (3/27)。

500 mg 组临床不良反应呈轻度者占 74.1% (20/27), 中度者占 22.2% (6/27), 重度者占 3.7% (1/27)。750 mg 组和 500 mg 组发生与药物相关实验室指标异常较常见, 为中性粒细胞比率降低、白细胞总数降低、ALT 升高、AST 升高等, 见表 11。本研究 241 例患者中共发生严重不良事件 6 例, 包括

750 mg 组 1 例, 但判断为与药物可能无关; 500 mg 组 5 例, 其中 4 例判断为与药物无关, 1 例全身皮疹, 导致停用受试药物, 并住院给予甲泼尼龙 40 mg/d, 连续 7 d, 同时予氯雷他定 10 mg/d 抗过敏治疗, 皮疹 3 d 后完全消退, 因需住院治疗该事件判定为严重不良事件, 研究者判断与研究药物很可能有关。

表 8 第 4 次随访时两组综合疗效评价 (FAS)

Table 8 Overall efficacy evaluation by treatment group according to full analysis set at visit 4

| Groups | Cure | Marked improvement | Improvement | Failure | Cure rate/% | Effective rate/% |
|--|------|--------------------|-------------|---------|-------------|------------------|
| Levofloxacin 750 mg (n=109) ^a | 60 | 34 | 4 | 11 | 55.0 | 86.2 |
| Levofloxacin 500 mg (n=111) ^b | 62 | 32 | 8 | 9 | 55.9 | 84.7 |

Difference of cure rate and 95% CI: -0.8% (-13.9% to 12.3%); Difference of effective rate and 95% CI: 1.6% (-7.8% to 10.9%).

^aFollow-up information is not available for 2 patients at visit 4.

^bFollow-up information is not available for 1 patient at visit 4.

表 9 两组第 4 次随访综合疗效评价 (PPS)

Table 9 Overall efficacy evaluation by treatment group according to per-protocol set at visit 4

| Groups | Cure | Marked improvement | Improvement | Failure | Cure rate/% | Effective rate/% |
|-----------------------------|------|--------------------|-------------|---------|-------------|------------------|
| Levofloxacin 750 mg (n=107) | 60 | 32 | 4 | 11 | 56.1 | 86.0 |
| Levofloxacin 500 mg (n=104) | 57 | 31 | 8 | 8 | 54.8 | 84.6 |

Difference of cure rate and 95% CI: 1.3% (-12.1% to 14.7%); Difference of effective rate and 95% CI: 1.4% (-8.2% to 10.9%).

表 10 与药物相关的临床不良事件

Table 10 Drug-related clinical adverse events by treatment group

| Organ system/symptom | Levofloxacin 750 mg (n=121) | | Levofloxacin 500 mg (n=120) | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| | Event (n) | n (%) | Event (n) | n (%) |
| Cardiovascular | 1 | 1 (0.8) | 1 | 1 (0.8) |
| Palpitation | 1 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Premature beat | 0 | 0 | 1 | 1 (0.8) |
| Gastrointestinal | 4 | 4 (3.3) | 15 | 10 (8.3) |
| Nausea | 3 | 3 (2.5) | 4 | 4 (3.3) |
| Abdominal discomfort | 1 | 1 (0.8) | 2 | 2 (1.7) |
| Diarrhea | 0 | 0 | 1 | 1 (0.8) |
| Constipation | 0 | 0 | 3 | 3 (2.5) |
| Vomiting | 0 | 0 | 4 | 4 (3.3) |
| Upper gastrointestinal hemorrhage | 0 | 0 | 1 | 1 (0.8) |
| Skin and subcutaneous tissue | 2 | 2 (1.7) | 3 | 3 (2.5) |
| Skin rash | 2 | 2 (1.7) | 3* | 3 (2.5) |
| Nervous system | 9 | 8 (6.6) | 8 | 7 (5.8) |
| Dizziness | 0 | 0 | 2 | 2 (1.7) |
| Headache | 1 | 1 (0.8) | 3 | 3 (2.5) |
| Insomnia | 6 | 6 (5.0) | 3 | 3 (2.5) |
| Hyperhidrosis | 2 | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| Injection site-related adverse event | 18 | 14 (11.6) | 19 | 15 (12.5) |
| Injection site pruritus | 6 | 6 (5.0) | 9 | 9 (7.5) |
| Injection site hyperemia | 6 | 6 (5.0) | 6 | 6 (5.0) |
| Injection site pain | 4 | 4 (3.3) | 3 | 3 (2.5) |
| Phlebitis | 2 | 2 (1.7) | 1 | 1 (0.8) |

* including one SAE patient (severe erythema).

(五)临床分离菌体外药敏试验 药敏试验(K-B 法)显示,750 mg 组 44 株基线临床分离菌中对左氧氟沙星呈现敏感 42 株,中介及耐药各 1 株;500 mg 组 51 株细菌中,对左氧氟沙星呈现敏感 49 株,中介及耐药各 1 株。两组分离的病原菌对左氧氟沙星的敏感性差异无统计学意义($P>0.05$)。

以琼脂对倍稀释法测定左氧氟沙星对存活的 87 株临床分离菌的 MIC,并与其他相关抗菌药物进行了比较,结果显示,所有分离菌株中除 1 株甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)及 1 株阴沟肠杆菌对左氧氟沙星呈现耐药外,其余菌株均对该药呈现敏感,见表 12。

表 11 与药物相关的实验室检查异常

Table 11 Drug-related laboratory abnormality by treatment group

| Laboratory abnormality | Levofloxacin 750 mg (n=121) | | Levofloxacin 500 mg (n=120) | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|---------|
| | Event (n) | n (%) | Event (n) | n (%) |
| ALT elevation | 7 | 7 (5.8) | 8 | 8 (6.7) |
| AST elevation | 6 | 6 (5.0) | 3 | 3 (2.5) |
| Decreased total bilirubin | 1 | 1 (0.8) | 1 | 1 (0.8) |
| GGT elevation | 1 | 1 (0.8) | 1 | 1 (0.8) |
| LDH elevation | 3 | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| ALP elevation | 0 | 0 | 1 | 1 (0.8) |
| BUN elevation | 0 | 0 | 2 | 2 (1.7) |
| Decreased WBC count | 12 | 12 (9.9) | 7 | 7 (5.8) |
| Neutrophil percentage decreased | 13 | 13 (10.7) | 4 | 4 (3.3) |
| Absolute neutrophil count decreased | 11 | 11 (9.1) | 4 | 4 (3.3) |
| Decreased RBC count | 1 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Decreased hemoglobin | 0 | 0 | 1 | 1 (0.8) |
| Increased platelet count | 4 | 4 (3.3) | 6 | 6 (5.0) |
| Decreased platelet count | 2 | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| Lymphocyte percentage increased | 1 | 1 (0.8) | 1 | 1 (0.8) |
| Monocyte percentage increased | 1 | 1 (0.8) | 4 | 4 (3.3) |
| Monocyte percentage decreased | 2 | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| Eosinophil percentage increased | 1 | 1 (0.8) | 1 | 1 (0.8) |
| Eosinophil percentage decreased | 1 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Increased urine protein | 0 | 0 | 1 | 1 (0.8) |

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen.

表 12 左氧氟沙星对 87 株临床分离菌的最低抑菌浓度(MIC,mg/L)

Table 12 The minimum inhibitory concentrations of levofloxacin against 87 clinical isolates (MIC, mg/L)

| Microorganism | Breakpoint | MIC range | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | S/% |
|--|------------|---------------|-------------------|-------------------|------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (16, including PSSP 13 and PISP 3) | ≤ 2 | 0.5-2 | 0.5 | 1 | 100 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (15, including MRSA 2 and MSSA 13) | ≤ 1 | 0.125-32 | 0.25 | 1 | 93.3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (6) | ≤ 2 | ≤ 0.015 | ≤ 0.015 | ≤ 0.015 | 6* |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (17) | ≤ 2 | ≤ 0.015-0.125 | ≤ 0.015 | ≤ 0.015 | 100 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (21) | ≤ 2 | ≤ 0.06-0.5 | ≤ 0.06 | 0.125 | 100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3) | ≤ 2 | 0.5-2 | | | 3* |
| <i>Acinetobacter</i> spp (2) | ≤ 2 | ≤ 0.06-0.125 | | | 2* |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (2) | ≤ 2 | ≤ 0.06-4 | | | 1* |
| <i>Escherichia coli</i> (1) | ≤ 2 | ≤ 0.06 | | | 1* |
| <i>Proteus mirabilis</i> (1) | ≤ 2 | ≤ 0.06 | | | 1* |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> (1) | ≤ 2 | 0.125 | | | 1* |
| <i>Serratia marcescens</i> (1) | ≤ 2 | 0.125 | | | 1* |
| <i>Streptococcus mitis</i> (1) | ≤ 2 | 0.5 | | | 1* |

* The actual number of isolates is presented instead of percentage if the total number of isolates tested is fewer than 10.

讨 论

近年来,美国的多项临床研究证明左氧氟沙星 750 mg 每日 1 次 5 d 短程疗法可有效治疗 CAP^[8]、医院获得性肺炎(HAP)^[13]、复杂性皮肤软组织感染(C-SSTI)^[14]和鼻窦炎^[15]。在充分认证其安全性和有效性的基础上,美国 FDA 已批准左氧氟沙星 750 mg 片剂、注射剂于 2004 年 7 月上市,但在亚洲人群中尚未进行过左氧氟沙星 750 mg 每日 1 次 5 d 短程疗法的临床试验。本试验首次在中国进行,提供了亚洲人群左氧氟沙星 750 mg 安全性和有效性的信息,对该治疗方案的推广应用具有参考价值。

左氧氟沙星是最早用于临床的呼吸喹诺酮类抗菌药物,现已广泛应用于呼吸道、泌尿道和皮肤软组织感染等。美国 TRUST 2001—2005 年研究结果显示,CAP 常见病原菌如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌对左氧氟沙星的敏感率仍在 99% 以上^[3],故左氧氟沙星仍作为 CAP 治疗的宜选药物。但左氧氟沙星 500 mg 每日 1 次、疗程 7~14 d 治疗方案尚有改进余地。由于喹诺酮类抗菌药物系浓度依赖性杀菌剂,据文献报道氟喹诺酮类的临床疗效与抗菌药物的峰浓度(C_{max})和 MIC 的比值以及药时曲线下面积(AUC)与 MIC 的比值密切相关^[16]。有报道显示,肺炎链球菌感染的患者中,氟喹诺酮类药物 $AUC_{24}/MIC > 30$ 可使治愈率显著提高,而预防肺炎链球菌对喹诺酮类抗菌药物产生耐药性需要 $C_{max}/MIC > 5 \sim 10$ ^[17]。据此,左氧氟沙星 500 mg 静脉给药 C_{max} 和 AUC_{24} 分别为 5.7 mg/L 和 44.0 mg·h/L^[18],而左氧氟沙星 750 mg 静脉给药 C_{max} 和 AUC_{24} 分别为 12.4 mg/L 和 103 mg·h/L^[19]。按照目前左氧氟沙星 500 mg 每日 1 次用药方案,只能保证左氧氟沙星对肺炎链球菌 MIC 值 ≤ 1 mg/L 的菌株 $C_{max}/MIC > 5$,同时 $AUC_{24}/MIC > 30$,而对 MIC 为 2~4 mg/L 菌株的 C_{max}/MIC 是 1.4~2.8、 AUC_{24}/MIC 为 11~22,如果使用高剂量左氧氟沙星 750 mg 每日 1 次给药,其 C_{max}/MIC 为 3.1~6.2、 AUC_{24}/MIC 为 25.6~51.5,才可能对部分耐药菌有效,并预防细菌耐药性产生。这种方法同样适用于除肺炎链球菌外的各类细菌。

本次试验结果显示,FAS 治疗结束后 7~14 d 综合疗效评价左氧氟沙星 750 mg 组的痊愈率和有

效率分别为 55.0%(60/109)和 86.2%(94/109),而 500 mg 组分别为 55.9%(62/111)和 84.7%(94/111),两组有效率差异无统计学意义。这一结果表明,FAS 综合疗效评价 750 mg 组非劣效于 500 mg 组。提示左氧氟沙星 750 mg 注射液 5 d 疗程治疗 CAP 具有良好疗效,与左氧氟沙星 500 mg 注射液 7~14 d 常规疗程疗效相仿。

本试验中,FAS 左氧氟沙星 750 mg 组 111 例,平均疗程(5.0±0.3) d,平均每例总剂量为(3 729.7±213.6) mg;左氧氟沙星 500 mg 组 112 例,平均疗程(9.5±2.6) d,平均每例总剂量为(4 750.0±1 277.0) mg。左氧氟沙星 750 mg 组平均疗程较 500 mg 组缩短 4.5 d,平均总剂量较 500 mg 组降低 21%。缩短疗程、降低总剂量可以减少患者的药物暴露,从而减少药物的不良反应和预防耐药菌产生^[20]。同时可以缩短患者住院时间,从而减少患者的医疗费用,并可提高患者的依从性。

对左氧氟沙星 750 mg 组的安全性观察结果显示,临床不良反应最常见者为注射部位瘙痒、疼痛和充血等,其次为失眠、恶心、皮疹等;较常见的实验室指标异常为中性粒细胞比率降低、白细胞总数降低、ALT 升高、AST 升高等。以上不良反应多数轻微,患者可耐受,与 500 mg 组相比,因药物中止试验和不良反应发生率差异无统计学意义,提示两组安全性相仿。国外临床试验也证明,采用左氧氟沙星治疗 CAP 750 mg 组与 500 mg 组安全性相仿^[21]。

参考文献:

- [1] Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment[J]. Chest, 2001,120(6):2021-2034.
- [2] Huang HH, Zhang YY, Xiu QY, et al. Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006,25(6): 369-374.
- [3] Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005 [J]. Postgrad Med, 2008,120(3 Suppl 1):8-15.
- [4] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(5):325-333.
- [5] Thornsberry C, Brown NP, Draghi DC, et al. Antimicrobial activity among multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States, 2001-2005[J]. Postgrad Med, 2008,120(3 Suppl 1):32-38.

- [6] Frank E, Liu J, Kinasewitz G, et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia[J]. Clin Ther, 2002,24(8):1292-1308.
- [7] 黄海辉,张婴元,任振义,等.左氧氟沙星 500 mg 片日 1 次治疗下呼吸道感染和泌尿道感染的非对照、开放、多中心临床研究[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(4):248-257.
- [8] Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm[J]. Clin Infect Dis, 2003,37(6):752-760.
- [9] Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients [J]. Respir Med, 2006,100(12):2129-2136.
- [10] Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection [J]. Drugs, 2008,68(4):535-565.
- [11] 陈灏珠.实用内科学[M].12 版.北京:人民卫生出版社,2005:1661-1664.
- [12] Clinical Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S]. 17th Informational Supplement, 2007,M100-S15.
- [13] West M, Boulanger BR, Fogarty C, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study [J]. Clin Ther, 2003,25(2):485-506.
- [14] Graham DR, Talan DA, Nichols RL, et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial [J]. Clin Infect Dis, 2002,35(4):381-389.
- [15] Poole M, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006,134(1):10-17.
- [16] Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an *in vitro* kinetic model [J]. J Antimicrob Chemother, 2006,58(5):960-965.
- [17] 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):1161-1167.
- [18] Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997,41(10):2256-2260.
- [19] Chow AT, Fowler C, Williams RR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001,45(7):2122-2125.
- [20] Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection [J]. Drugs, 2008,68(4):535-565.
- [21] Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections [J]. Curr Med Res Opin, 2006,22(10):1997-2006.

收稿日期:2014-06-12