

莫西沙星治疗难治复治多耐药肺结核的系统评价

熊晗晖, 冯端浩, 赵冠人, 李艳丽, 孔华丽(中国人民解放军 309 医院药剂科, 北京 100091)

摘要: 目的 系统评价莫西沙星联合抗结核药物治疗复治肺结核的疗效与安全性。方法 检索 Medline(1950—2009)、外文全文生物医学期刊(FJIS, 1995—2008)、中国医院数字图书馆(CNKI, 1994—2008)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc, 1977—2008)、WHO EML 等数据库和网站中所有莫西沙星治疗难治复治多耐药肺结核随机对照临床试验, 按照《药品文献评价指导原则》同时采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2.10 软件分析数据。结果 最终纳入 7 个 RCT。Meta 分析结果显示, 莫西沙星治疗组与对照组相比, 痰菌转阴率[RR=1.11, 95%CI(1.03, 1.19)], 临床有效率[RR=1.14, 95%CI(1.04, 1.25)]的差异均有统计学意义。结论 现有证据表明, 莫西沙星用于难治、复治、多耐药肺结核治疗, 有助于痰菌转阴。

关键词: 莫西沙星; 难治; 复治; 多耐药; 肺结核; 系统分析

中图分类号: R978.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)07-0656-05

作者简介: 熊晗晖, 女, 硕士, 药师 Tel: (010)66775354 E-mail: hanhuixiong@126.com

Moxifloxacin for Refractory, Recurrent, Multi-Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review

XIONG Hanhui, FENG Duanhao, ZHAO Guanren, LI Yanli, KONG Huali(Chinese People's Liberation Army 309 Hospital, Department of Pharmacy, Beijing 100091, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the effectiveness and security of moxifloxacin for refractory, recurrent, multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. **METHODS** To search the Medline(1950–2009), FJIS(1995–2008), CNKI(1994–2008), CBMdisc(1977–2008), WHO EML to collect randomized controlled trials (RCTs) which moxifloxacin was used for refractory, recurrent, multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. **RESULTS** The data included 7 RCTs was analyzed by using the Cochrane Collaboration's RevMan 4.2.10 software. Compared with control group, moxifloxacin was more effective in sputum negative conversion rate [RR=1.11, 95%CI(1.03, 1.19)] and clinical efficacy rate[RR=1.14, 95%CI(1.04, 1.25)]. **CONCLUSION** Moxifloxacin is useful for sputum negative conversion in patients with refractory, recurrent, multi-drug resistant pulmonary tuberculosis.

KEY WORDS: moxifloxacin; refractory; recurrent; multi-drug resistant; pulmonary tuberculosis; systematic review

2008年WHO估算,全球每年耐药结核病发患者数约920万,实际耐多药肺结核病(MDR-TB)患者数可能接近或超过50万,而中国的耐多药肺结核病(MDR-TB)患者数位居全球第二^[1]。MDR-TB治疗最关键的一环是合理选择用药和制定方案。

莫西沙星(moxifloxacin)^[2]作为一种新氟喹诺酮类抗菌药物,具有消化道吸收好、组织分布好、渗透性强、消除半衰期长、生物利用度高等优点,为现今耐多药结核病治疗中有希望的抗结核药物。因其结构附加的甲基侧链而增加抗菌活性,对现有氟喹诺酮类敏感性较差的结核杆菌等也显示有较强的抗菌活性,为寻求针对耐多药肺结核合理有效的治疗方案,本研究按照国家食品药品监督管理局药品评价中心2009年1月发布的《药品文献评价指导原则》^[3],对莫西沙星用于难治复治多耐药肺结核治疗的疗效与安全性进行系统评价,以期为临床正确使用莫西沙星提供依据。

1 评价方法

1.1 纳入及排除标准

1.1.1 研究设计 纳入公开发表的莫西沙星治疗难治、复治及多耐药肺结核随机对照试验(RCT),排除无法获得摘要和全文的研究。

1.1.2 研究对象 根据2003版WHO结核指南^[4]及2002版中国结核病防治规划实施工作指南^[5]定义纳入确诊为难治、复治性、多耐药肺结核患者,年龄16岁以上,性别和种族不限。排除:①对莫西沙星过敏者;②精神病及癫痫患者;③孕妇及哺乳期妇女;④严重心肝肾脾功能障碍患者;⑤无法获得全文或摘要的文献。

1.1.3 干预措施 治疗组方案中含莫西沙星,对照

组治疗方案中不含莫西沙星。

1.1.4 结局指标 X线检查:①病灶吸收、空洞改变;②不良反应:包括局部反应、全身反应、变态反应及有关血液系统、心脏、肝肾功能的不良反应。

1.1.5 语种 英文、中文。

1.2 资料检索

检索范围如下:外文全文生物医学期刊(FJIS, 1995–2008)、中国医院数字图书馆(CNKI, 1994–2008)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc, 1977–2008)、国外生物医学文献数据库(Medline, 1950–2009)、中华医学会万方数据库(1982–2008)、外文生物医学期刊全文服务系统(FMJS, 1995–2006)、中文生物医学期刊全文数据库(CMJS, 1994–2006)为文献检索数据库,以及网站 WHO EML: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/index.html。

1.3 检索方法

将全文、题目、关键词或主题词中含:肺结核(pulmonary, tuberculosis, lung, pneumonophthisis, PT, PTB, phthisis, TP)和莫西沙星、莫昔沙星、天欣、威莫星(moxifloxacin, moxifloxacinum, moxifloxacin, moxifloxacinum)的中英文献纳入检索范围。

1.4 统计学处理

应用Cochrane协作网提供的RevMan 4.2软件进行数据处理。计数资料用相对危险度(RR),连续变量采用加权均数差,两者均以95% CI表示。各纳入研究间的异质性分析采用 χ^2 检验及I² 统计量,如 χ^2 检验结果 $P \leq 0.05$ 则认为研究间存在异质性;I² 则是指除去机遇因素后的异质性,其值分布于

0~100%之间, 0 表示无异质性, 该值增加表示异质性增大。当试验结果无异质性时, 采用固定效应模型, 反之采用随机效应模型合并资料, 并探索和解释异质性原因。

2 结果

初次检索从中国医院数字图书馆(CNKI)获得中文文献 40 篇, 进一步阅读全文及摘要, 剔除其中 7 篇与本研究无关, 2 篇提及检索词但相关度不大, 未以莫西沙星等抗结核药物治疗为主要研究对象, 综述 13 篇, 重复检索 14 篇, 4 篇中文文献可纳入研究; 从 PubMed 获得英文文献 57 篇, 剔除其中 38 篇与本研究无关, 17 篇提及检索词但相关度不大, 2 篇英文文献可纳入研究; 从 Foreign Journals Integration System(FJIS)获得英文文献 6 篇, 剔除其中 1 篇与本研究无关, 3 篇提及检索词

但相关度不大, 1 篇综述, 最终纳入 1 篇。按照纳入和排除标准最终纳入研究的文献 7 篇(含 3 篇英文文献), 结果如下面表 1~3、图 1 所示。

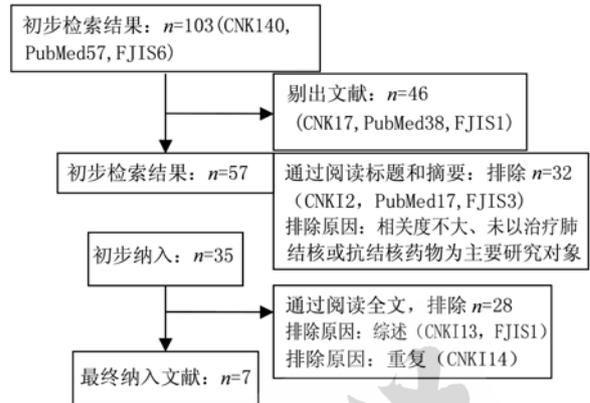


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow diagram of the selected trials

表 1 纳入文献特征表

Tab 1 Characteristics of the included trials

研究	疗程/月	用量	化疗方案	结局指标	不良反应/例
张向丛 ^[6]	12	0.4 g·d ⁻¹ , q.d	治疗组: 3ML2DEAP/9ML2DE, 3ML2DEZP/9ML2DE, 3MDEZThP9MDETh 对照组: 3SpL2DEAP9SpL2DE, 3SpL2DEZP9SpL2DE, 3SpDEZThP/9SpDETh	痰菌转阴率/病 灶吸收率/空洞 闭合率	治疗组: 退组4例(大咯血死亡1, 肝功能损害1, 消化道反应1, 神经系统症状1), 对照组: 退组6例(肺部感染呼吸衰竭死亡1, 严重光敏反应2, 肝功能损害1, 心电图Q-T期延长1, 神经系统症状1) 其他: 消化道反应及轻度肝功损害对照组3例轻度光敏 不良反应发生率: 治疗组15.4%, 对照组35.0%(光敏反应占12.5%)
张向丛 ^[7]	12	0.4 g·d ⁻¹ , q.d	治疗组: 3ADLEMP/9DLEM, 3ZDLThMP/9DLThM 对照组: 3ADLEVP9DLEV/3ZDL ThVP9DLThV	痰菌转阴率/病 灶吸收好转率/ 空洞闭合率	治疗组: 轻度肝功损害3/胃肠道症状13/神经系统症状6/白细胞减少2 对照组: 轻度肝功损害5/胃肠道症状16/神经系统症状9/白细胞减少4
唐军 ^[2]	12	0.4 g·d ⁻¹ , q.d	治疗组: 3DL2E1321F/ 9DL21321F 对照组: 3DL2E1321F/ 9DL21321F	痰菌转阴率/临 床疗效	治疗组: 肝功损害2、胃肠道症状6、神经系统症状2 对照组: 肝功损害2、胃肠道症状4、神经系统症状4、光敏反应2 退出6例 治疗组1例因咯血死于家中, 2例由于经济原因退出; 对照组1例由于感染后呼吸衰竭死亡, 2例由于经济原因退出
赵刚 ^[8]	12	0.4 g·d ⁻¹ , q.d	F治疗组-莫西沙星, 对照组-左氧氟沙星 3DL ₂ C1321F/9DL ₂ 1321F	痰菌转阴率/临 床疗效	治疗组: 恶心 3, 头晕 1; 对照组: 恶心 2, 头晕 2, 光敏反应 1
William J. Burman ^[9]	2	治疗组0.4 g·d ⁻¹ , 5 d·周 ⁻¹ ; 对照组 0.45 g·d ⁻¹ (≤45 kg), 0.6 g·d ⁻¹ (> 45 kg), 3 d·周 ⁻¹	治疗组: 莫西沙星; 对照组: 乙胺丁醇	痰菌转阴率	4名未接受药物治疗, 20名不符合研究纳入要求, 35名未坚持完成为期两个月的研究评估
Susan E. Dorman ^[10]	2	治疗组0.4 g·d ⁻¹ , 5 d·周 ⁻¹ ; 对照组0.3 g·d ⁻¹ , 5 d·周 ⁻¹	治疗组: 莫西沙星; 对照组: 异烟肼	痰菌转阴率	
Marcus B Conde ^[11]	2	治疗组0.4 g·d ⁻¹ , 5 d·周 ⁻¹ , 对照组 15~20 mg·kg ⁻¹	治疗组: 莫西沙星; 对照组: 乙胺丁醇	痰菌转阴率	治疗组对照组各有 8 人出现不良反应, 对照组有 1 例与服药有关, 其余与服药无关。

表 2 纳入研究文献质量评价表

Tab 2 Methodological quality of the included trials

研究	随机方法	分配方案 隐藏	盲法	失访	ITT 分析
张向丛 1	无描述	隐藏	未使用	无	无
张向丛 2	无描述	隐藏	未使用	无	无
唐军	无描述	隐藏	未使用	无	无
赵刚	无描述	隐藏	未使用	无	无
William J. Burman	无描述	隐藏	未使用	无	无
Susan E. Dorman	无描述	隐藏	未使用	无	无
Marcus B Conde	无描述	隐藏	双盲	无	有

2.1 痰菌转阴率

共纳入7篇文献，本研究分析结果显示， $P=0.64>0.05$ ， $I^2=0\%$ ，因此认为研究同质性较好，可用固定效应模型进行分析。见图2。

2.2 临床有效率

纳入文献4篇。本研究分析结果显示， $P=0.65>0.05$ ， $I^2=0\%$ ，因此认为研究同质性较好，可用固定效应模型进行分析。见图3。

2.3 判断Meta分析森林图

对于不利结局，菱形完全在垂直线左侧表示对照组更有效；对于有利结局，菱形完全在垂直线右侧表示治疗组更有效。而痰菌转阴率和临床有效率均为有利因素，从森林图可以看出，菱形在垂线右侧，因此认为治疗组痰菌转阴率和临床有效率高于对照组。见图2和图3。

3 讨论

通过对7篇文献的分析，表明莫西沙星较其他药物在肺结核治疗中有效，且痰菌转阴率更高。

文献出现的不良反应有：神经系统症状如：头痛

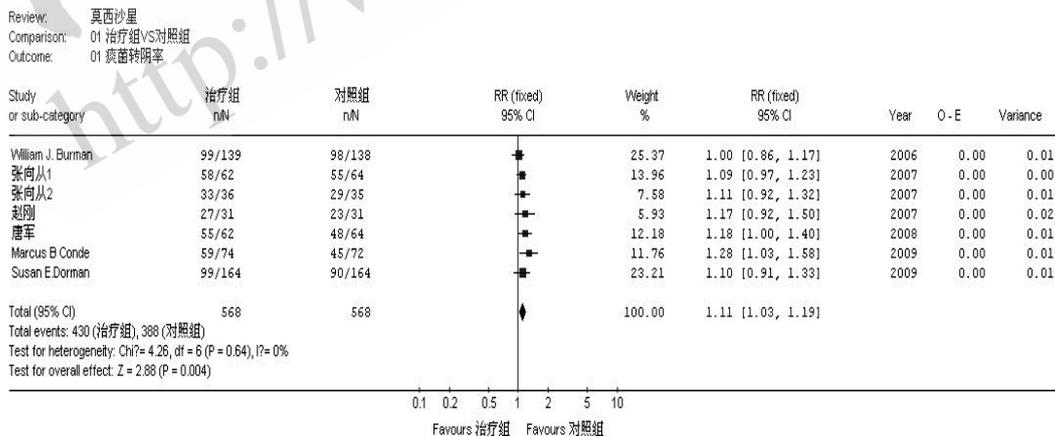


图 2 痰菌转阴率比较

Fig 2 Comparison of sputum negative conversion rate

表 3 纳入研究文献

Tab 3 The included trials

年份	第一作者	痰菌转阴率				临床有效率			
		治疗组 n	对照组 n	治疗组 n	对照组 n	治疗组 n	对照组 n	治疗组 n	对照组 n
2009	Susan E. Dorman	99	164	90	164	—	—	—	—
2009	Marcus B Conde	59	74	45	72	—	—	—	—
2008	唐军	55	62	48	64	57	62	48	64
2007	赵刚	27	31	23	31	28	31	24	31
2007	张向丛 1	58	62	55	64	50	62	49	64
2007	张向丛 2	33	36	29	35	32	36	28	35
2006	William J. Burman	99	139	98	138	—	—	—	—

等(4篇)，消化系统症状如：恶心等(4篇)，其次是过敏反应(3篇)，肝功能异常或损害(3篇)，以及循环系统反应，如白细胞减少、心电图Q-T期延长等(2篇)。

另外，据我院近两年药敏报告统计结果，结核菌对一线抗结核药物敏感性较低，敏感性最低前5名依次为：乙胺丁醇(E, 47%)、异烟肼(H, 50%)、链霉素(S, 55%)、利福平(R, 56%)、氧氟沙星(O, 62%)。目前，耐多药结核病(MDR-TB)是控制结核病的障碍，导致肺结核治疗疗程增长、治愈率降低、病死率升高、预后较差，因此需要找到一种不宜耐药、治愈率较高的新抗结核药物^[12]。根据本实验的分析结果，证明莫西沙星在用于肺结核治疗中临床有效率较高，且痰菌转阴率更高，亦不宜耐药。

本研究仍存在一定局限：①纳入文献中对随机化方法、分配方案隐藏、研究对象失访与否、有无出现不良反应等均无描述。②由于语种的限制可能存在语言偏倚。③对于出版年代较早、无法联系作者获得英文文献的尚未纳入研究。

Review: 莫西沙星
 Comparison: 02 治疗组vs对照组
 Outcome: 01 临床有效率

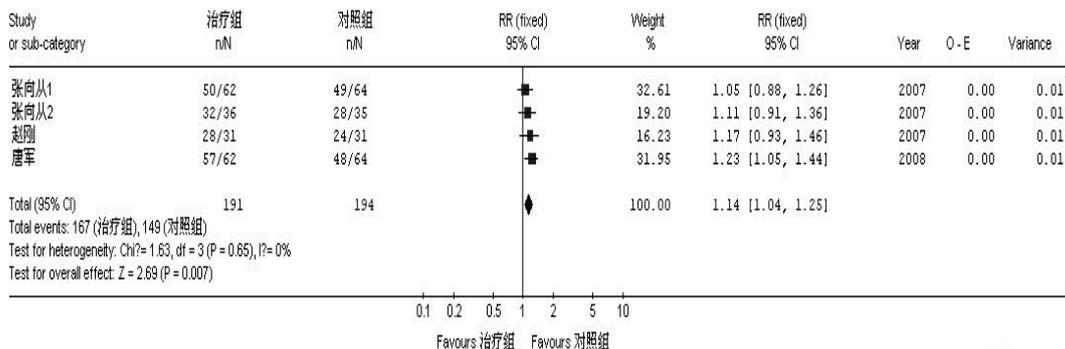


图 3 临床有效率比较

Fig 3 Comparison of clinical efficacy rate

REFERENCES

- [1] Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing [R]. Switzerland, Geneva, WHO: 2006.
- [2] TANG J. The therapeutic effect of moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. China Med Herald(中国医药导报), 2008, 5(16): 72-73.
- [3] Center of Drug Reevaluation, SFDA. Drug Literature Evaluation of the Guiding Principles(药品文献评价指导原则) [S]. 2009: 1.
- [4] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes [S]. 2003.
- [5] Ministry of Health P.R China of Disease Control Department. China guide the implementation of tuberculosis control program [S]. 2002: 3.
- [6] ZHANG X C, ZHANG X D, WANG S P, et al. Therapeutic effects of moxifloxacin and sparfloxacin on multiple drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. Hebei Med J(河北医药), 2007, 29(8): 796-798.
- [7] ZHANG X C, LI X X, WANG S P, et al. The therapeutic effect of moxifloxacin and levofloxacin on multiple drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. Hebei Med J(河北医药), 2007, 29(6): 557-558.
- [8] ZHAO G. The clinical study of moxifloxacin on multiple drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. Clin Med(临床医学), 2007, 27(11): 45-46.
- [9] BURMAN W J, GOLDBERG S, JOHNSON J L, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(3): 331-338.
- [10] DORMAN S E, JOHNSON J L, GOLDBERG S, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(3): 273-280.
- [11] CONDE M B, EFRON A, LOREDO C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomized, controlled phase II trial [J]. Lancet. 2009, 373(9670): 1183-1189.
- [12] ZHANG Z Y, JIN Z D. Discussing on therapy of multi-drug resistant [J]. Jilin Med J (吉林医学), 2007, 28(15): 1711-1713.

收稿日期: 2009-09-22