论著

文章编号:1000-5404(2008)09-0868-03

阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)缓释片治疗急性细菌性感染141例临床观察

彭凤英[1],唐 君[1],黄文祥[1],刘成伟[1],于香安[2],陈家存[3],朱述阳[4],韩晓雯[5],彭小梅[6],郦俊生[7] ([1]重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆市传染病寄生虫病学重点实验室,重庆 400016;[2]兰州大学第二医院药剂科,兰州 730046;徐州医学院附属医院[3]泌尿外科,[4]呼吸内科,江苏 徐州 221005;[5]河北省人民医院呼吸内科,石家庄 050051;[6]广西壮族自治区人民医院肾内科,南宁 530021;[7]上海徐汇区中心医院泌尿外科,上海 200000)

摘 要:目的 评价国产阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)缓释片治疗急性细菌性感染的有效性和安全性。方法 采用多中心随机、双盲双模拟、平行对照临床试验设计方法,对入组的286例病例进行观察分析,其中纳入临床疗效FAS人群分析的病例数为284例,试验组和对照组分别为141例和143例 纳入PPS人群分析的病例数为266例,试验组和对照组各133例。试验组口服阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)缓释片每次500 mg/31.25 mg,对照组口服阿莫西林/克拉维酸钾(4:1)每次500 mg/125 mg,用法均为2次/d,疗程均为5~10 d。结果 疗程结束时,试验组和对照组的总临床痊愈率、总有效率、总细菌清除率、不良事件发生率、药物相关不良反应发生率相比较,均无统计学差异($P>0.05$)。结论 国产阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)缓释片治疗急性细菌性感染的临床疗效和安全性与进口阿莫西林/克拉维酸钾(4:1)普通片相当。

关键词:阿莫西林/克拉维酸 随机双盲对照 临床研究

中图法分类号:R63;R969.4;R978.1 文献标识码:A

Amoxicillin clavulanate (16:1) sustained-release tablet treats 141 bacterial infections: a multicenter, randomized controlled, double-blind clinical study

PENG Feng-ying[1], TANG Jun[1], HUANG Wen-xiang[1], LIU Cheng-wei[1], YU Xiang-an[2], CHEN Jia-cun[3], ZHU Shu-yang[4], HAN Xiao-wen[5], PENG Xiao-mei[6], LI Jun-sheng[7] ([1]Infectious Disease Department, Key Laboratory of Infectious Disease Parasite Disease of Chongqing, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016; [2]Medicine Section, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730046; [3]Urinatry Surgical Department, [4]Respiration Medical Department, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221005, Jiangsu; [5]Respiration Medical Department, the People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051; [6]Nephropathy Medical Department, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021; [7]Department Urinatry Surgery, Central Hospital of Xuhui District, Shanghai 200000, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of domestic amoxicillin clavulanate (16:1) sustained-release tablet in the treatment of acute bacterial infections. Methods A multicenter double-blind randomized clinical trail was conducted. A total of 286 patients were enrolled in the study. There were 284 patients for FAS (Full Analysis Set) analysis, including 141 in the treatment group and 143 in control group. While 266 patients were enrolled in PPS (Per-Protocol Set) analysis, and there were 133 patients in each group. Amoxicillin clavulanate (16:1) and amoxicillin clavulanate (4:1) were given orally at a dose of 500 mg/31.25 mg or 500 mg/125 mg respectively twice one day for 5 – 10 d. Results At the end of treatment, the cure rates and efficacy rates were 68.79% and 92.91% in the treatment group, while 74.83% and 92.31% in the control group. The bacterial eradication rates were 96.51% for each group. Adverse reactions were 9.93% in the treatment group and 8.39% in the control group, and the drug-related clinical adverse were 7.80% and 2.78%, respectively. No statistical difference between the 2 groups was observed ($P>0.05$). Conclusion Domestic amoxicillin clavulanate (16:1) sustained-release tablet is as effective and safe as amoxicillin clavulanate (4:1) in the treatment of acute bacterial infections.

Key words: amoxicillin clavulanate; randomized double-blind control; clinical study

作者简介:彭凤英,女,四川省遂宁市人,硕士,主治医师,主要从事抗感染药物方面的研究,发表论文6篇。电话:(023)89012273,E-mail:fypeng@163.com

收稿日期:2008-01-14 修回日期:2008-03-24

阿莫西林为 β-内酰胺类广谱抗生素,在临床上广泛用于呼吸、泌尿系统等感染的治疗,其安全性好,副作用小。但由于阿莫西林容易被细菌产生的 β-内酰胺酶所分解,所以导致临床分离菌株对其耐药率逐年升高,以致临床治疗失败。克拉维酸钾是目前应用较多的一种 β-内酰胺酶抑制剂,该药口服吸收好,药代动力学特点与阿莫西林相似,故常将二者制成从 1∶2 至 1∶16 不同配比和剂型的复方制剂用于临床,且取得了良好的抗菌效果[1]。

为评价国产阿莫西林/克拉维酸钾(16∶1)复方制剂治疗急性细菌性感染性疾病的有效性与安全性,本试验于 2006 年 5 月至 2007 年 8 月,以阿莫西林/克拉维酸钾(4∶1,商品名:力百汀)片剂为对照,对其治疗呼吸系统和泌尿系统感染的有效性和安全性进行了临床试验,现将结果报告如下。

1　对象与方法

1.1　研究设计

本试验采用多中心随机、双盲双模拟、平行对照设计方案。申办单位按试验药和对照药的外观、大小、颜色、形状、气味等性状分别生产两种药物的模拟空白片,并按单次用药量将试验药片和对照药模拟片、对照药片和试验药模拟片用铝箔独立包装成外观相同的小袋;统计人员按试验组和对照组 1∶1的比例,用 SAS 9.1.3 统计软件产生随机数字表,由与试验无关人员将随机数字分别贴在相应的药物外包装上;各中心研究者以患者入组的时间先后为序,按分配到该中心的药物外包装上的随机数字从小到大顺序用药。

1.2　病例选择

纳入标准:同意参加本试验并签署知情同意书,年龄 18 ~ 70 岁的住院或门诊患者;性别不限,经临床和实验室确诊的轻、中度细菌感染者;试验前 48 h 内未用过抗菌药物治疗或用后确证无效者。排除标准:有青霉素类药物或克拉维酸钾过敏史的患者;严重心、肝、肾功能不全,造血功能异常,有出血性疾病史的患者;妊娠及哺乳期妇女;有精神、神经系统疾病患者;晚期肿瘤患者;依从性差者;非细菌性感染者。

1.3　治疗分组及治疗方法

根据入选和排除标准,将入选的 286 例病例按随机数字表分为试验组或对照组,其中纳入临床疗效全分析集(FAS)人群分析的 284 例,试验组和对照组分别为 141、143 例;纳入符合方案集(PPS)人群分析的有 266 例,两组各 133 例。试验药阿莫西林/克拉维酸钾(16∶1)缓释片,每片含阿莫西林 500 mg,克拉维酸钾 31.25 mg,由江苏豪森药业股份有限公司研制并提供;对照药阿莫西林/克拉维酸钾(4∶1),每片含阿莫西林 500 mg,克拉维酸 125 mg,由葛兰素史克公司生产,江苏豪森药业股份有限公司提供,两种药物的模拟空白片均由江苏豪森药业股份有限公司研制并提供。两组药物用法均为每次 1 袋[试验组每袋装阿莫西林/克拉维酸钾(16∶1)药片及对照药模拟片各 1 片,对照组每袋装阿莫西林/克拉维酸钾(4∶1)药片及试验药模拟片各 1 片],2 次/d,疗程均为 5 ~ 10 d。

1.4　观察指标

逐日观察并记录与受试者感染有关的症状、体征变化情况。在治疗前与治疗结束后 1 d 各检查 1 次血、尿常规,肝、肾功能及心电图,并进行细菌培养,必要时在试验进行的第 4 天进行 1 次血、尿常规检查。下呼吸道感染者还将于治疗前、后各行胸部 X 线检查 1 次。治疗后实验室检查异常者,需随访至治疗前水平。用纸片法测定分离细菌对阿莫西林/克拉维酸钾(16∶1、4∶1)、阿奇霉素、头孢克洛、左氧氟沙星的敏感性。用琼脂稀释法测定以上 5 种抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)值,所有分离菌株行 β-内酰胺酶测定。试验中密切观察不良反应,并记录发生时间、表现、程度、处理与转归。

1.5　临床疗效和细菌学评价标准

临床疗效按痊愈、显效、进步、无效 4 级评定,痊愈和显效合计为有效,据此计算有效率;细菌学疗效按清除、部分清除、未清除、替换、再感染 5 级评定,试验结束计算细菌清除率、不同细菌临床疗效及细菌敏感率。

1.6　安全性评价标准

按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关 5 级标准评价,前三者计为不良反应,计算不良反应发生率。

1.7　统计学分析

本试验采用二次揭盲法。用 SAS 9.1.3 统计软件对第 1 次揭盲的 2 组进行统计分析,其中主要疗效指标采用考虑中心效应的 Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 检验,疗效的确定采用非劣效性检验,采用 90% 的可信区间法;第 1 次临床总结报告完成后进行第 2 次揭盲,明确 2 组中何为试验组和对照组。

2　结果

2.1　临床疗效分析

FAS 人群总的临床痊愈率和有效率,呼吸系统和泌尿系统病种临床痊愈率和有效率见表 1。PPS 人群总临床痊愈率:试验组为 69.92%,对照组为 75.94%,两组总有效率均为 94.74%,其中呼吸系统试验组痊愈率为 68.57%,有效率 94.29%,对照组痊愈率为 72.06%,有效率为 92.65%;泌尿系统试验组痊愈率为 71.43%,有效率为 95.24%,对照组痊愈率为 80.0%,有效率为 96.92%。经统计学分析,以上各项指标试验组和对照组间比较,均无统计学差异($P>0.05$),说明 2 种药物临床疗效相近。

表 1　FAS 人群试验组和对照组不同病种临床疗效比较

组别	病例数	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率(%)	有效率(%)
试验组	141	97	34	7	3	68.79	92.91
呼吸系统病种	71	48	18	4	1	67.61	92.96
泌尿系统病种	70	49	16	3	2	70.00	92.86
对照组	143	107	25	7	4	74.83	92.31
呼吸系统病种	72	50	14	5	3	69.44	88.89
泌尿系统病种	71	57	11	2	1	80.28	95.77

2.2　细菌学疗效分析

本试验共分离出致病菌 172 株,2 组各 86 株;主要致病菌为大肠埃希菌属、葡萄球菌属、克雷伯菌属。治疗结束后共清除致病菌 166 株,2 组各清除 83 株,2 组总的细菌清除率均为 96.51%。试验组主要致病菌的清除率为大肠埃希菌属 96.7%、葡萄球菌属 100.0%、克雷伯菌属 90.0%;对照组主要致病菌清除率为大肠埃希菌属 93.5%、葡萄球菌属 92.9%、克雷伯菌属 100.0%。两组清除率经 FAS 分析和 PPS 分析比较,无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 药物敏感试验结果

2.3.1 纸片法药物敏感试验结果 纸片法测定172株临床分离致病菌(革兰阳性及阴性菌分别为38株和134株)对阿莫西林/克拉维酸钾(16:1、4:1)、左氧氟沙星、阿奇霉素和头孢克洛5种抗菌药物的敏感性:阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)敏感率为86.6%,与阿莫西林/克拉维酸钾(4:1)和左氧氟沙星敏感率(分别为90.1%、83.7%)比较无统计学差异($P>0.05$),但明显优于阿奇霉素和头孢克洛(分别为52.3%、75.6%,$P<0.01$)。

2.3.2 分离菌MIC测定结果 146株致病菌经琼脂稀释法测定MIC,结果见表2。

表2 致病菌对5种抗菌药物的MICs值(μg/ml)

致病菌数		阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)	阿莫西林/克拉维酸钾(4:1)	左氧氟沙星	头孢克洛	阿奇霉素
大肠埃希菌(55)	MIC_R	0.03~>128	0.03~128	0.03~64	0.06~>128	0.03~>128
	MIC_{50}	4	4	1	2	2
	MIC_{90}	8	8	8	32	128
克雷伯菌属(21)	MIC_R	0.5~128	0.5~64	0.03~64	0.5~>128	1~128
	MIC_{50}	4	4	0.25	2	4
	MIC_{90}	8	8	8	16	64
其他革兰阴性菌(35)	MIC_R	0.03~>128	0.06~>128	0.03~128	0.06~>128	0.06~>128
金黄色葡萄球菌(13)	MIC_R	0.25~64	0.25~32	0.06~64	0.25~128	0.03~>128
	MIC_{50}	1	0.5	2	1	32
	MIC_{90}	4	4	8	8	>128
其他葡萄球菌属(15)	MIC_R	0.03~>128	0.03~>128	0.03~64	0.03~>128	0.03~>128
	MIC_{50}	1	0.25	0.5	2	32
	MIC_{90}	4	2	2	8	>128
其他革兰阳性菌(7)	MIC_R	0.03~32	0.03~32	0.03~128	0.03~64	0.25~>128

2.4 安全性评价

本试验不良事件共发生26例,试验组和对照组分别为14例和12例;不良事件发生率分别为9.93%和8.39%。与药物相关的不良反应共15例,试验组11例(不良反应发生率为7.80%),分别为肝转氨酶升高6例(ALT 66~104 U/L,AST 54~87 U/L),腹胀、恶心3例,口苦1例,头晕1例;对照组4例(不良反应发生率为2.78%),肝转氨酶异常2例(ALT 51~192 U/L,AST 51~187 U/L),总胆红素(TBIL)升高1例(TBIL 31.1 μmol/L),恶心、呕吐1例。以上指标经统计学检验,两组无统计学差异($P>0.05$)。本试验不良反应大多为轻度,仅对照组1例用药后转氨酶升高至中度(ALT由36 U/L升至192 U/L,AST由47 U/L升至187 U/L),均未经特殊处理,停药后恢复正常,不影响治疗,无严重不良事件发生。

3 讨论

阿莫西林/克拉维酸钾为时间依赖性抗生素,杀菌活性主要依赖于药物与细菌接触的时间,由于此药的半衰期短,临床多采用每天多次给药的方式。本试验药阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)为混合双层片,其中部分阿莫西林为速释片,部分为缓释片,由于采用了独特的缓释技术,与复方阿莫西林/克拉维酸钾普通片相比,具有血药浓度波动小、半衰期相对延长、有效浓度维持时间长的特点,从而使给药次数减少,临床应用更方便。文献[1,2]报道,阿莫西林/克拉维酸钾缓释片(16:1)治疗社区获得性肺炎和慢性支气管炎急性发作的有效率分别达92.4%和93.0%,细菌清除率分别为90.8%和76.7%,与阿莫西林/克拉维酸钾普通片(7:1)疗效相当。本试验中PPS人群阿莫西林/克拉维酸钾缓释片(16:1)和普通片(4:1)治疗呼吸系统感染的有效率分别为94.29%和92.65%,也证实了2种剂型治疗呼吸系统感染的疗效相近。PPS人群阿莫西林/克拉维酸钾治疗呼吸、泌尿系统总有效率2组均为94.74%,细菌清除率均为96.51%,与文献[3]报道相近。

阿莫西林/克拉维酸钾比例为2:1~8:1时,抑酶率相近且较好,克拉维酸比例降低至阿莫西林的1/10~1/50时,抑酶率降低[4]。本试验观察到阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)对主要分离菌的MIC_{90}值与4:1者相近,从总体上说明两者抑菌作用相当,但对产酶的3株大肠埃希菌、1株土生克雷伯菌、2株溶血性葡萄球菌、1株铜绿假单孢菌、2株不动杆菌属的MIC均≥128 μg/ml,均略高于阿莫西林/克拉维酸钾(4:1)的MIC值(32~128 μg/ml),可能说明降低克拉维酸浓度至阿莫西林的1/16时,确可使其对少数产酶菌的抑菌活性降低。但由于本次分离致病菌数量有限,尚需进一步研究以证实。

多年的临床应用提示降低克拉维酸的比例,可降低阿莫西林/克拉维酸复方的肝毒性,肝毒性和胃肠道反应为阿莫西林/克拉维酸的常见不良反应,个别患者可死于由该药引起的急性肝衰竭[5]。本试验阿莫西林/克拉维酸钾(16:1)与(4:1)比较,阿莫西林的量稳定而克拉维酸钾减少,既可达到相似的临床和细菌学疗效,又在降低药物成本的同时减轻了肝损伤的程度,具有一定的临床应用前景。

参考文献:

[1] Siquier B, Sanchez-Alvarez J, Garcia-Mendez E, *et al*. Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(3):536-545.

[2] Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(1):153-160.

[3] 徐 立,陈 刚,吴强晖,等. 阿莫西林/克拉维酸钾治疗急性细菌性感染[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(5):420-422.

[4] 童明庆,周小玉,戴传箴,等. 克拉维酸与阿莫西林不同配比时的抑酶率[J]. 南京医科大学学报:中文版, 1998, 18(1):33-34,42.

[5] Fontana R J, Shakil A O, Greenson J K, *et al*. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(10):1785-1790.

(编辑 张 维)