临床研究 文章编号:0253-3626(2009)12-1743-04

阿莫西林氟氯西林钠胶囊与阿莫西林/克拉维酸钾片随机对照治疗呼吸道细菌性感染75例

辛小娟,黄文祥,余登高
(重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016)

【摘 要】目的:评价阿莫西林氟氯西林钠胶囊治疗呼吸道细菌性感染的疗效及安全性。方法:采用随机双盲双模拟平行阳性药临床试验设计,选用75例18~65岁的病人随机分配到试验组(阿莫西林氟氯西林钠胶囊)37例和对照组(阿莫西林克拉维酸钾片)38例。给药方案为试验组2粒阿莫西林氟氯西林钠胶囊+1片阿莫西林/克拉维酸钾片的安慰剂,口服3次/d。对照组1片阿莫西林/克拉维酸钾片+2粒阿莫西林氟氯西林钠胶囊的安慰剂,口服3次/d。试验药物与对照药物疗程均为5~14 d。结果:试验组与对照组的痊愈率与有效率分别为56.8%,58.3%与94.6%,91.7%,细菌阳性率分别为81.3%与83.3%,细菌清除率分别为100%与100%,不良反应发生率分别为2.7%与5.3%($P>0.05$)。结论:阿莫西林氟氯西林钠胶囊是治疗呼吸道细菌感染的有效和安全的药物,与阿莫西林/克拉维酸钾片相当。

【关键词】阿莫西林氟氯西林钠胶囊;阿莫西林/克拉维酸钾片;随机试验;双盲双模拟法;呼吸道细菌感染;
【中国图书分类法分类号】R978.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-27

Amoxicillin floxacillin and amoxicillin clavulanic acid in the treatment of 75 cases of bacterial infections in respiratory tract

XIN Xiao-juan, et al
(*Department of Infection, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the clinical efficacy and safety of amoxicillin floxacillin in the treatment of bacterial infections in respiratory tract. *Methods*: A total of seventy-five patients with respiratory infections were enrolled into this multicenter, randomized controlled clinical study. Thirty-seven patients received amoxicillin floxacillin as trial group and thirty-eight patients received amoxicillin clavulanic acid as control group. Trial group were given amoxicillin floxacillin two pilles and one pill placebo of amoxicillin clavulanic acid thrice daily, while control group were give amoxicillin clavulanic acid one pill and two pilles placebo of amoxicillin floxacillin thrice daily, Duration of therapy was 5 to 14 days. *Results*: The cure and effective rates were 56.8% and 94.6% respectively in amoxicillin floxacillin group, 58.3% and 1.7% respectively in amoxicillin clavulanic acid group. The bacterial culture-positive rates, the bacterial eradication rates, and the adverse event rates in trial and control group were 81.3% and 83.3%, 100% and 100%, 2.7% and 5.3%, respectively. There were no significant differences between the two groups ($P>0.05$). *Conclusion*: Amoxicillin floxacillin is as effective and well-tolerated as amoxicillin clavulanic acid for the treatment of bacterial infections in respiratory tract.

【Key words】Amoxicillin floxacillin; Amoxicillin potassium clavulanate; Randomized controlled trials; Double-blind method; Bacterial infections in respiratory tract

阿莫西林氟氯西林钠胶囊是由阿莫西林与氟氯西林钠按1:1制成的胶囊。阿莫西林属于半合成青霉素类,其能阻止细菌细胞壁合成,对革兰氏阳性菌和阴性菌都有杀菌作用,但对产酶葡萄球菌无效;氟氯西林有耐葡萄球菌产生的β-内酰胺酶的能力,主要用于葡萄球菌所致的各种感染[1]。体内外试验均证明,两药合用可扩大抗菌谱,发挥协同作用[2]。进入体内后,氟氯西林竞争性与耐药菌产生的β-内酰胺酶结合,使β-内酰胺酶不再破坏阿莫西林,这样可使本来已对阿莫西林耐药的菌株仍然敏感。其对胃酸稳定,口服后吸收良好,给药后1~2 h血药浓度达峰值,生物利用度达90%。服用后6 h内50%以上药物以原形形式随尿排出,少量通过胆汁排出。本临床中心获国家食品药品监督管理局批准,参加湖南中南科伦药业有限公司的阿莫西林氟氯西林钠胶囊治疗感染性疾病的安全性与有效性

作者介绍:辛小娟(1972-),女,讲师,
研究方向:抗感染药物的临床研究。

的一项多中心临床试验。现将本中心观察的 75 例结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 18～65 岁的轻、中度呼吸道细菌性感染病人，男女不限，已签署知情同意书，试验前 48 h 内未使用其他抗菌药物或用后无效者（病原学检查仍阳性）。试验方案经大连医科大学附属二院伦理委员会审批后实施。

1.1.2 排除标准 对 β－内酰胺类抗生素有过敏史者，或为高敏体质者；有严重心、肝、肾疾患或糖尿病病人；妊娠、哺乳期妇女；精神、神经系统疾病病人；吸毒者；依从性差或生命垂危，不能完成疗程者；3 个月内参加过其他新药临床试验者；需全身联合应用其他抗菌药物治疗者。

1.2 试验设计

采用多中心随机双盲双模拟平行阳性药对照临床试验设计方法。采用计算机编程产生随机数字编码，所有参研对象按随机数字编号被分配到试验和对照 2 组。

1.3 药品与给药方法

试验组用阿莫西林氟氯西林钠胶囊，250 mg（阿莫西林 125 mg，氟氯西林钠 125 mg），湖南中南科伦药业有限公司生产，批号为 040101；对照组用阿莫西林/克拉维酸钾片，每片含阿莫西林 250 mg，克拉维酸 62.5 mg，南京先声东元制药有限公司生产，批号为 031102。安慰剂由湖南中南科伦药业有限公司生产。

给药方案为试验组 2 粒阿莫西林氟氯西林钠胶囊 +1 片阿莫西林/克拉维酸钾片的安慰剂，口服 3 次/d。对照组 1 片阿莫西林/克拉维酸钾片 +2 粒阿莫西林氟氯西林钠胶囊的安慰剂，口服 3 次/d。试验药物与对照药物疗程均为 5～14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 症状与体征 每日记录病人的临床症状及体征变化。

1.4.2 实验室检查 血、尿常规，咽试子或痰培养，肝、肾功能（总胆红素，直接胆红素，谷丙转氨酶，谷草转氨酶，碱性磷酸酶，尿素氮，肌酐），胸片（下呼吸道感染者），心电图检查于试验前、后各做 1 次。

1.5 评价指标及标准

1.5.1 评价指标 一般病情（临床症状，体征分析），血、尿常规，肝、肾功能，心电图，胸片（下呼吸道感染者），咽试子或痰培养有无与受试药物相关的变化；对疾病的转归有无负面影响。

1.5.2 临床疗效判断标准 按照“抗菌药物临床研究指导原则”分为以下 4 级：①痊愈：症状、体征、实验室检查和病原学检查 4 项均恢复正常；②显效：病情明显好转，但上述 4 项有 1 项未完全恢复正常；③进步：用药后病情有所好转，但不够明显；④无效：用药后 72 h 后病情无明显进步或加重者。根据痊愈和显效病例计算其有效率。

1.5.3 细菌学疗效评价标准 ①清除：治疗结束后原有致病菌消失；②部分清除：原有多种致病菌中有几种已被清除；③未清除：治疗结束后原有的致病菌依然存在。④再感染：在治疗结束后第 1 d 分离到一种新的致病菌，并出现新的感染症状和体征，需要给予治疗；⑤替换：在治疗结束后第 1 d 分离到一种新的致病菌，但没有任何临床症状，不需要进行治疗。

1.6 不良反应

评价不良反应和化验值异常与试验药物的关系：按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级进行评价，前 3 者统计为不良反应。

1.7 统计学方法

临床资料采用 SAS 统计软件进行统计学处理，采用 t 检验、秩和检验、检验、秩和检验、方差分析等方法。

2 结 果

试验结束后，公证人员及有关人员通过 2 次揭盲一起揭开盲底：第 1 次揭盲揭晓分别使用的为 A 药或 B 药，第 2 次揭盲了解 A 药为阿莫西林氟氯西林钠胶囊，B 药为阿莫西林/克拉维酸钾片。

2.1 一般资料

2004 年 3 月～2005 年 3 月本研究选择门诊病人共 75 例，剔除 2 例（因年龄超过 65 岁不符合入选标准，为 B 组剔除），实际纳入资料分析（PPS 分析，即符合方案数据分析）的病例 73 例，试验组 37 例，对照组 36 例。2 组病例一般性资料经检验和 t 检验，差异无显著意义（$P>0.05$），说明 2 组具有可比性。见表 1。

2.2 临床疗效比较

试验组与对照组痊愈率分别为 56.8% 与 58.3%，有效率分别为 94.6% 与 91.7%。差异无显著意义（$P>0.05$）。见表 2、3。

2.3 细菌学疗效比较

2.3.1 不同菌种感染病人疗效 结果表明，在细菌学检查呈阳性的病例中，试验组与对照组痊愈率分别是 66.7% 与 60.0%，经检验 2 组差异无统计学意义（$P>0.05$）；有效率分别是 96.7% 与 90.0%，经检验 2 组差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

2.3.2 细菌阳性率 试验组与对照组分别为 81.1%（30/37）与 83.3%（30/36），细菌清除率皆为 100%（30/30）与 100%（30/30），差异均无显著意义（$P>0.05$）。2 组均无替换及再感染病例。见表 5。

表 1 一般资料分析

组别	年龄/α	体重/kg	病情程度(轻度:中度:重度)/例	病程/d	治疗前白细胞升高或中性粒细胞升高/例	治疗前发热/例
对照组(n=36)	29.00±10.63	55.61±8.67	19:15:2	5.22±0.832	29	26
试验组(n=37)	30.41±11.59	58.14±9.55	16:19:2	5.00±0.01	27	28

2 组比较经 t 检验或 χ^2 检验,均 P>0.05

表 2 两组临床综合疗效的情况比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率(%)	有效率(%)
对照组(n=36)	21	12	3	0	58.3	91.7
试验组(n=37)	21	14	2	0	56.8	94.6
P值(确切概率法)					1.000	0.674

2 组临床综合疗效采用确切概率法检验

表 3 各种疾病临床疗效比较 [例(%)]

组别		总数	肺炎	急性气管支气管炎	慢支炎急性发作	急性扁桃体炎	急性化脓性扁桃体炎	急性咽炎	慢性咽炎急性发作	痊愈率	有效率
对照组(n=36)	例数	36	1	1	2	14	10	8	0		
	痊愈	21	1	1	2	8	4	7	0		
	显效	12	0	0	0	6	3	1	0	58.3	91.7
	进步	3	0	0	0	0	3	0	0		
	无效	0	0	0	0	0	0	0	0		
试验组(n=37)	例数	37	1	8	1	10	12	3	2		
	痊愈	21	0	4	0	4	8	3	1		
	显效	14	1	4	1	5	3	0	1	56.8	94.6
	进步	2	0	0	0	1	1	0	0		
	无效	0	0	0	0	0	0	0	0		
P值(确切概率法)										1.000	0.674

各种疾病临床疗效比较采用经 χ^2 检验 (确切概率法)

表 4 不同细菌感染的临床疗效[例(%)]

组别		总数	链球菌属	葡萄球菌属	肺炎克雷白菌	卡他莫拉菌	流感嗜血杆菌	嗜麦芽假单胞菌	痊愈率	有效率	细菌阳性率
对照组(n=36)	例数	30	9	13	1	2	4	1			
	痊愈	18	4	10	1	1	2	0			
	显效	9	4	2	0	0	2	1	60.0%	90.0%	83.3%
	进步	3	1	1	0	1	0	0			
	无效	0	0	0	0	0	0	0			
试验组(n=37)	例数	30	3	18	2	1	6	0			
	痊愈	20	1	13	2	0	4	0			
	显效	9	2	5	0	1	1	0	66.7%	96.7%	81.1%
	进步	1	0	0	0	0	1	0			
	无效	0	0	0	0	0	0	0			
P(确切概率法)									0.789	0.612	1.000

不同细菌感染的临床疗效采用 χ^2 检验

表 5 细菌学疗效比较[例(%)]

组别		总数	链球菌属	葡萄球菌属	肺炎克雷白菌	卡他莫拉菌	流感嗜血杆菌	嗜麦芽假单胞菌	细菌阳性率	细菌清除率	细菌阴转率
对照组 (n=36)	株数	30	9	13	1	2	4	1	83.3%	100.0%	100.0%
	清除	30	9	13	1	2	4	1			
	未清除	0	0	0	0	0	0	0			
	其它	0	0	0	0	0	0	0			
试验组 (n=37)	株数	30	3	18	2	1	6	0	81.1%	100.0%	100.0%
	清除	30	3	18	2	1	6	0			
	未清除	0	0	0	0	0	0	0			
	其它	0	0	0	0	0	0	0			
P(确切概率法)									1.000		

细菌学疗效比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验

2.4 药物敏感试验结果(最低抑菌浓度 Minimal inhibitory concentration,MIC)

60 株临床分离致病菌对阿莫西林/氟氯西林、阿莫西林、氟氯西林、阿莫西林/克拉维酸钾、头孢氨苄、头孢呋辛六种药敏纸片的敏感率分别为 98.3%、86.7%、83.3%、98.3%、95.0%和 98.3%，结果表明阿莫西林氟氯西林钠、阿莫西林/克拉维酸钾、头孢氨苄、头孢呋辛敏感率相近且较为敏感,阿莫西林、氟氯西林敏感率相近且敏感性较差。其中,阿莫西林/氟氯西林钠敏感率与阿莫西林、氟氯西林敏感率分别经确切概率法比较,差异有统计学意义(P<0.05)。提示阿莫西林氟氯西林钠复合制剂较单药敏感率提高。其对大多数临床常见革兰阳性、革兰阴性菌均表现出良好的抗菌活性。

2.5 安全性评价

试验组(1 例)与对照组(2 例)不良反应发生率分别为 2.7%与 5.3%,差异无显著意义(P>0.05)。2 组不良反应主要为谷丙转氨酶轻度升高、血白细胞下降、恶心、胃部不适、皮疹等,停药后经随访上述不适症状皆消失,实验室结果(ALT 及 WBC)皆恢复正常。这与文献报道基本一致[3]。

3 讨 论

阿莫西林为广谱半合成的青霉素,对革兰阳性菌和阴性菌均有较强的抗菌作用,但它不耐 β-内酰胺酶,随着临床广泛应用,耐药菌株日益增多,给临床治疗带来了困难。氟氯西林是一种半合成异恶唑青霉素,具有耐青霉素酶及耐酸作用,对产酶的葡萄球菌属、链球菌属及部分杆菌有效。体外试验表明氟氯西林对青霉素 G 敏感细菌抗菌活性不如青霉素,而对耐青霉素 G 的细菌有较强的抗菌活性[1,4]。2 者联用后,能产生良好的协同作用。阿莫西林氟氯西林钠胶囊属于半合成青霉素类,与阿莫西林、氟氯西林单药比较,抗菌谱有扩大,耐药菌株减少。本试验表明:阿莫西林氟氯西林钠组与阿莫西林/克拉维酸钾组的痊愈率与有效率分别为 56.8%,58.3%与 94.6%,91.7%，细菌阳性率分别为 81.3%与 83.3%,细菌清除率分别为 100%与 100%,不良反应发生率分别为 2.7%与 5.3%(P>0.05)。2 组不良反应均较轻微。与文献报道相当[5]。综上所述,阿莫西林氟氯西林钠胶囊是治疗呼吸道细菌感染的有效和安全的药物,与阿莫西林/克拉维酸钾片相当。

参 考 文 献

[1] Bodey G P, V allejor C V,Stew art D.Flucloxacillin:a new semisynthetic isoxazole penicillin[J]. Clin Pharmaco-l Ther, 1972,13(5): 512.

[2] 王西林.阿莫西林联合用药的临床进展[J].天津药学,1997,9(3):17-19.

[3] Koek G H, Steicker B H, Blok A P, et al. F lucloxacillin2 associated hepat ic injury[J]. Liver, 1994,14(5):225.

[4] 蓝 红,姜素椿.氟氯西林胶囊剂口服的疗效及安全性临床评价[J].中国抗生素杂志,1999,24(5):350-352.

[5] 陈长贵,王午喜,朱爱东,等.阿莫西林/克拉维酸钾治疗呼吸道感染疗效比较[J].儿科学杂志,2004,10(5):51-52.

(责任编辑:冉明会)