维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)03-0290-04

国产头孢吡肟治疗下呼吸道细菌感染疗效及安全性评价

袁 喆[1],辛小娟[1],黄文祥[2],李崇智[1]

(1.重庆医科大学附属第一医院感染科;2.重庆市传染病寄生虫病学重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:评价国产头孢吡肟治疗呼吸系统细菌感染的有效性与安全性。方法:采用多中心随机双盲对照试验设计,以进口头孢吡肟为对照药,试验组和对照组剂量均为每次 2g,静脉滴注,每日 2 次,疗程 7~14 天。结果:试验组 30 例,对照组 30 例。试验组与对照组的临床有效率与痊愈率分别为 93.33%、63.33%与 96.67%、70%,细菌清除率分别为 96%和 100%,不良事件发生率分别为 3.3%和 0%,以上结果统计学均无显著性差异($P>0.05$)。MIC 值测定显示,头孢吡肟对大多数细菌的 MIC 值低于或与其它 5 种抗菌药物相近。结论:国产头孢吡肟抗菌谱广、抗菌活性强,是一个治疗下呼吸道细菌性感染的高效、安全的抗菌药物,与进口头孢吡肟相当。

【关键词】头孢吡肟;随机对照;双盲法;呼吸系统感染;细菌感染

【中国图书分类法分类号】R978.11;R56 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-09-11

Randomized contorl clinical study on safety and efficacy of domestic cefepime in the treatment of lower- respiratory tract bacterial infections

YUAN Zhe, et al

(*Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Key Laboratory of Chongqing Infectious Diseases and Parasitic Diseases, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the safety and efficacy of domestic cefepime in the treatment of lower-respiratory tract bacterial infections. *Methods*: A double-blind, randomized control clinical trial of intravenous cefepime on patients with lower-respiratory tract bacterial infections were conducted. The regimen of the two groups were 2g, twice daily for 7 to14ds. Both drugs were given intravenously. *Results*: In this trial, 30 patients were enrolled in trial group and other 30 patients were enrolled in control group. The overall efficacy rates and cure rate in trial and control group were 93.33%、63.33% and 96.67%、70% respectively. The bacterial clearance rates were 96% and 100% respectively, and the adverse drug reaction rates were 3.3% and 0%. There was no statistical significant differences in the above results between the two groups. The activity of cefepime against gram-positive organisms was generally higher than that of the other 4 antibacterial agents. *Conclusion*: The results suggested that demostic cefepime with powerful antibacterial activity and wide spectrum has the same safety and efficacy as imported one in treating lower-respiratory tract bacterial infections.

【Key words】Cefepime; Randomized control; Double-blind method; Respiratory tract infections; Bacterial infections

头孢吡肟(Cefepime)是一种新型第 4 代注射用头孢菌素,能够快速穿透 G^- 菌外膜带负电的微孔通道,对许多 β-内酰胺酶具有低亲和力,其作用部位为许多主要的青霉素结合蛋白 (PBPs),从而影响细菌细胞壁的合成和代谢。头孢吡肟杀菌力强,抗菌谱广,体内、外试验表明它对革兰阳性及革兰阴性细菌均有良好的抗菌作用,对很多头孢菌素类抗生素有抗药性的沙雷菌属和包括类杆菌在内的厌氧菌也有明显的抗菌活性。本品对各种细菌产生的 β-内酰胺酶稳定,其有别于头孢菌素的特殊分子结构变异致使它的抗菌活性更强,临床广泛应用于治疗敏感菌引起的呼吸道感染、皮肤及软组织、外科、妇产科等各种感染性疾病,疗效较好[1]。

本临床试验对国产头孢吡肟(天津药物研究院研制)与进口注射用头孢吡肟(马斯平)为对照,随机双盲治疗下呼吸系统细菌感染 60 例,以评价其临床疗效和安全性。

作者介绍:袁 喆(1965-),博士,副教授,
主要研究方向:感染性疾病及细菌药物临床试验研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料与方法

1.1 试验设计

采用随机化、平行、随机对照双盲试验方法，利用 SAS 软件在计算机上产生随机编号，所有参研对象按随机数字编号被分配到试验和对照组。

1.2 试验药品及给药方案

试验药 国产注射用盐酸头孢吡肟 0.5g/瓶，天津市津康制药有限公司生产，批号 040309，每次 2g，静脉滴注，每日 2 次，疗程 7~14 天。

对照药 进口注射用盐酸头孢吡肟（商品名：马斯平）0.5g/瓶，施贵宝上海制药有限公司生产，批号 0402791，每次 2g，静脉滴注，每日 2 次，疗程 7~14 天。

1.3 病例选择

年龄 18~65 岁的中、重度下呼吸道细菌感染患者，性别不限，临床症状、体征、实验室检查均符合呼吸系统细菌感染的诊断标准；已签署知情同意书；试验前 48h 内未接受有效的抗菌药物治疗或用过后确证无效；无严重心、肝、肾、造血系统及神经系统严重合并症；无青霉素类、头孢菌素类药物过敏史；细菌阳性率达 80%。

1.4 疗效评价标准

临床疗效评价标准按痊愈、显效、进步及无效四级评定，痊愈与显效合计为有效，并据此计算有效率。

1.5 细菌学评价标准

1.5.1 治疗前、治疗中及停药后第 1 日各作痰培养 1 次。

1.5.2 对分离的致病菌做头孢吡肟、头孢派酮/舒巴坦、头孢噻肟、亚胺配能、左旋氧氟沙星、阿米卡星 6 种抗菌药物纸片法药敏试验。

1.5.3 细菌学疗效评价标准按清除、部分清除、未清除、替换及再感染五级标准。

1.6 安全有效性监测

1.6.1 试验期间逐日观察症状、体征变化，并密切观察各种不良反应的发生时间、表现、程度、处理及结果。

1.6.2 实验室及辅助检查 血、尿常规及肝肾功能：用药前、治疗中及停药后第 1 日各查 1 次。X 光胸片：治疗前及治疗结束后各检查 1 次。

1.6.3 不良事件评价标准 评价不良事件和化验值异常与所试验药物的关系：按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关五级进行评价，前三者计为不良反应。

1.7 统计学分析

临床试验资料用 SAS 统计软件按性质不同进行相应统计分析处理，数值变量采用 t 检验、秩和检验等；分类变量采用 χ^2 检验等，等级资料采用秩和检验等方法。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较（表 1）

2004 年 6 月 ~10 月共入选病人 60 例，试验组 30 例，对照组 30 例。2 组在平均年龄、性别、平均体重、病情程度、治疗前体温及白细胞升高的例数及疗程方面比较，经 χ^2 检验和 t 检验，差异均无显著意义（$P>0.05$），说明 2 组资料具有可比性。

2.2 临床疗效评价（表 2）

试验组 30 例中，痊愈率为 63.33%，有效率为 93.33%；对照组 30 例中，痊愈率为 70%，有效率为 96.67%；两组比较差异无显著意义（$P>0.05$）。

2.3.1 对不同细菌感染患者的临床疗效（表 3）

结果表明，试验组与对照组对不同细菌感染患者痊愈率分别为 72%与 75%，有效率分别为 92%与 96%，差异无显著意义（$P>0.05$）。

2.3.2 细菌培养阳性率、细菌清除率（表 4）

本试验共 60 例病人入选，共分离出致病菌 49 株，其中革兰阳性菌 10 株，革兰阴性菌 39 株。试验组及对照组细菌阳性率分别为 83%及 80%。试验组细菌清除率及阴转率均为 96%，对照组细菌清除率及阴转率均为 100%，两组比较差异无显著意义（$P>0.05$）。

表 1 一般临床资料比较

项目	试验组	对照组
例数	30	30
性别（男/女）	16/14	13/17
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	40.79 ± 14.64	46.58 ± 15.19
体重（kg，$\bar{x}\pm s$）	60.23 ± 9.99	61.71 ± 9.79
病程（d，$\bar{x}\pm s$）	4.54 ± 1.64	4.04 ± 2.16
病情（中/重）	7/23	5/25
发热病例数	27	25
治疗前白细胞升高病例数	25	24
治疗前中性粒细胞升高病例数	27	28
疗程（d，$\bar{x}\pm s$）	7.50 ± 2.06	7.75 ± 1.65

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 各组随机对照试验临床疗效评价

病 种	试验组(n=30)					对照组(n=30)					
	例数	痊愈	显效	进步	无效	例数	痊愈	显效	进步	无效	P 值
急性支气管炎	4	2	2			3	1	2			
慢性支气管炎急性发作	7	4	2	1		5	3	2			
肺炎	19	13	5	1		22	17	4	1		
合计	30	19	9	2		30	21	8	1		
痊愈率(%)			63.33					70.00			0.5789
有效率(%)			93.33					96.67			0.5426

表 3 不同细菌感染的临床疗效

细菌	试验组(n=30)					对照组(n=30)				
	株数	痊愈	显效	进步	无效	株数	痊愈	显效	进步	无 效
革兰阳性球菌	4	3	1			6	4	2		
肺炎链球菌						2	1	1		
金黄色葡萄球菌	4	3	1			3	2	1		
无乳链球菌						1	1			
革兰阴性杆菌	21	15	4	2		18	14	3	1	
大肠埃希菌	1	1				2	1	1		
克雷伯菌属	6	5	1			7	5	1	1	
流感嗜血杆菌	6	4	1	1		5	4	1		
假单胞菌属	4	3	1			2	2			
肠杆菌属	2	1		1		1	1			
其它	2	1	1			1	1			
合计	25	18	5	2		24	18	5	1	
痊愈率(%)			72					75		
有效率(%)			92					96		

表 4 细菌清除率比较

菌 种	试验组(n=30)				对照组(n=30)			
	株数	消除	未消	替换	株数	消除	未消	替换
革兰阳性球菌	4	4			6	6		
肺炎链球菌					2	2		
金黄色葡萄球菌	4	4			3	3		
无乳链球菌					1	1		
革兰阴性杆菌	21	20	1		18	18		
大肠埃希菌	1	1			2	2		
克雷伯菌属	6	5	1		7	7		
流感嗜血杆菌	6	6			5	5		
假单胞菌属	4	4			2	2		
肠杆菌属	2	2			1	1		
其它	2	2			1	1		
合计	25	24	1		24	24		
细菌清除率(%)		96				100		
细菌阴转率(%)		96				100		

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.3.3 药物敏感试验 本次共分离出致病菌 49 株,分别对其进行 6 种抗菌药物纸片法药敏试验及最低抑菌浓度(MIC)测定。结果显示临床分离的 49 株革兰阳性球菌和革兰阴性菌致病菌对头孢吡肟、亚胺配能、头孢派酮/舒巴坦、头孢噻肟、左旋氧氟沙星、阿米卡星的敏感率分别为 100%、100%、96%、90%、84%、71%。

MIC 值测定显示,头孢吡肟对大多数细菌的 MIC 值低于或与其它 5 种抗菌药物相近。

2.4 安全性评价

试验组中有 1 例出现不良反应,表现为血小板轻度下降(由 157×10^9/L 减为 87×10^9/L),继续用药,未经过特殊处理,试验结束后 7 天复查血小板恢复正常(135×10^9/L)。试验组不良反应发生率为 3.3%(1/30)。

对照组无不良反应发生,经统计学分析两组不良反应发生率差异无显著性意义($P>0.05$)。

3 讨 论

头孢吡肟是一种新型第 4 代注射用头孢菌素,呈电中性的两性离子,具有高度的水溶性,能够快速穿透 G^- 菌外膜带负电的微孔通道,对许多 β-内酰胺酶具有低亲和力,其作用部位为许多主要的青霉素结合蛋白(PBPs),包括阴沟杆菌和大肠杆菌的 PBP2 和 PBP3 大肠杆菌的 PBP_1 和 $PBP_{1A/1B}$,从而影响细菌细胞壁的合成和代谢。头孢吡肟杀菌力强,抗菌谱广,体内、外试验表明它对革兰阳性及革兰阴性细菌均有良好的抗菌作用,尤其对革兰阳性球菌中的金葡菌(包括产 β-内酰胺酶株)、表皮葡萄球菌(包括产 β-内酰胺酶株)、化脓性链球菌、肺炎链球菌及其他溶血性链球菌等,革兰阴性杆菌中的假单孢菌、埃希氏大肠杆菌、克雷伯菌属、肠杆菌、变形杆菌、空肠弯曲杆菌、嗜血杆菌、奈瑟球菌、沙门菌、志贺菌、耶尔森菌等有很强的抗菌力;另外,对很多头孢菌素类抗生素有抗药性的沙雷菌属和包括类杆菌、产气荚膜梭状菌在内的厌氧菌也有明显的抗菌活性。头孢吡肟对各种细菌产生的 β-内酰胺酶稳定,因此,对产 β-内酰胺酶的细菌的抗菌力亦强。药代动力学研究显示,本品消除半衰期约 2h,其在体内不代谢,约 80%~90%经肾小球过滤,以原型由肾排出[2,3]。本品多次静注后血液内无蓄积[4,5],不良反应少,耐受性好。临床广泛应用于治疗敏感菌引起的呼吸道感染、皮肤及软组织、外科、妇产科等各种感染性疾病,疗效较好[6]。

本项临床试验共治疗下呼吸道细菌感染性疾病 60 例,国产头孢吡肟有效率为 95%,细菌清除率为 96%,细菌阴转率为 96%。本次临床分离的致病菌共 49 株,国产头孢吡肟组分离到 25 株,清除 24 株,对各种致病菌感染病例的有效率为 92%,说明国产头孢吡肟与进口头孢吡肟具有相近的临床和细菌学疗效。

安全性评价结果显示,国产头孢吡肟不良反应发生率为 3.3%,表明国产与进口头孢吡肟具有相近的安全性。

综上所述,国产头孢吡肟临床用于治疗由敏感菌引起的下呼吸感染感染,可获得较好的临床疗效及微生物学疗效,不良反应发生率低,耐受性好,是一安全有效的新型广谱抗菌药物。

参 考 文 献

[1] Kotapati S,Kuti JL,Nightingale CH,et al.Clinical implications of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)producingKlebsiella species and Escherichia coli on cefepime effectiveness[J].Journal of Infection,2005;51(3):211-217.

[2] 肖永红.临床抗生素学[M].第 1 版,重庆:重庆出版社,2004.90-93.

[3] 夏 云,陈 蕾.头孢吡肟对临床常见革兰阴性杆菌的体外抗菌活性研究[J].重庆医科大学学报,2003;28(4):228-229,232.

[4] Wong Beringer A.Treating serious infections:focus on cefepime [J].Pharmacotherapy,2004;24(12):216-223.

[5] Dawis MA,Isenberg HD,France KA,et al.In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime,meropenem,piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms[J].The Journal of Antimicrobial Chemotherapy,2003;51(5):1203-1211.

[6] Konstantinou K,Baddam K,Lanka A,et al. Cefepime versus ceftazidime for treatment of pneumonia[J].The Journal of International Medical Research,2004;32(1):84-93.