维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)02-0195-04

头孢美唑钠治疗呼吸系统急性细菌性感染疗效观察

彭凤英,卓 超,黄文祥,李崇智

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

【摘 要】目的:评价国产注射用头孢美唑钠治疗中、重度呼吸系统细菌性感染的临床疗效和安全性。方法:采用双盲、随机、平行对照试验设计,以进口头孢美唑钠为对照药物。两组均为每次静脉滴注给药 2.0g,q12h,疗程均为 5~12 天。结果:本次试验共入选病例数为 48 例,两组各为 24 例。可纳入临床疗效分析的病例数为 46 例,试验组 24 例,对照组 22 例。治疗结束时试验组和对照组临床有效率分别为 75.0%和 81.82%,两组细菌清除率分别为 88.89%,81.25%,不良反应发生率分别为 8.33%、16.67%。以上结果经统计学处理均无显著性差异。结论:国产头孢美唑钠注射剂治疗细菌性呼吸系统感染临床疗效确切,安全性好。

【关键词】头孢美唑;随机双盲平行对照;临床试验

【中国图书分类法分类号】R978.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-05-24

A curative effect study of cefmetazole on the acute bacterial infection of respiratory system

PENG Fengying, et al

(*Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the curative effect and safety of domestic cefmetazole sodium for injection on moderate and severe bacterial infection of respiratory system. *Methods*: A clinical trial by randomized, double-blind, parallel control was conducted. The control drug was imported cefmetazole. Both groups were administered intravenously at a dose of 2 gram twice daily for 5 to 12 days. *Results*: A total of 48 patients were randomized into the treatment group and the control group, while 46 of them were enrolled in the statistical analysis of the clinical efficacy, with 24 patients in the treatment group and 22 in the control group. At the end of the treatment, the effective rate was 75.0% in the treatment group and 81.82% in the control one. The bacterial clearance rate and the drug-related adverse reaction rate were 88.89% and 8.33% in the treatment group, and 81.25% and 16.67% in the control one, respectively. There were no significant statistical differences between the two groups. *Conclusion*: Domestic cefmetazole sodium for injection was effective and safe in the treatment of bacterial infection of respiratory system.

【Key words】Cefmetazole; Randomized double-blind parallel control; Clinical trial

头孢美唑(Cefmetazole)为日本三共株式会社研发的第二代半合成头孢菌素,它对 β-内酰胺稳定性好,对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌具有良好的杀菌作用[1]。临床研究表明,头孢美唑对泌尿道、皮肤软组织、腹腔内、妇科感染、手术预防用药以及下呼吸道感染[2]显示良好的疗效。该药安全性好,是临床常用的一线抗菌药物。

本次临床试验获国家食品药品监督管理局批准(批件号:2004L01676、2004L03620),于 2004 年 8 月至 2005 年 2 月以进口头孢美唑钠(日本三共株式会社出品)为对照,评价国产头孢美唑钠(广东顺峰药业有限公司生产)治疗中、重度呼吸系统感染的临床有效性及安全性,我临床中心共完成 48 例,现将结果报告如下。

作者介绍:彭凤英(1968-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:感染性疾病。

1 对象与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 年龄18-64岁的住院或门诊病人;性别不限;临床症状、体征及实验室检查确诊为中、重度细菌性呼吸系统感染者;本次感染未用过其他抗菌药物,或用过抗菌药物治疗无效者;用药前做头孢美唑皮试为阴性;依从性好,自愿签署知情同意书者。

1.1.2 排除标准 对 β-内酰胺类抗生素有过敏史或为高敏体质者,或本次试验用头孢美唑皮试阳性者;严重心、肝、

维普资讯 http://www.cqvip.com

肾功能不全或造血功能障碍、出血倾向及出血性疾病患者；有精神、神经系统疾患者以及晚期肿瘤患者；儿童、妊娠或哺乳期妇女；依从性差或生命垂危，不能完成疗程者；非细菌性感染或由对头孢美唑耐药的细菌所引起的感染者；有严重的免疫功能缺陷者；需全身联合应用其他抗菌药物治疗者。

1.2 药品、剂量和疗程

1.2.1 药品 试验药为注射用头孢美唑钠，每瓶 1.0g，批号：20040608，由广东顺峰药业有限公司生产。对照药为注射用进口头孢美唑钠，每瓶 1.0g，批号：TE010，日本三共株式会社出品。

1.2.2 剂量与疗程 两组均每次 2.0g，30~60min 内静脉滴注，q12h。疗程均为：5~12 天。

1.3 观察指标

试验期间每日详细观察患者症状、体征变化，并按观察表要求准确记录。绝经前的妇女试验前需尿妊娠试验为阴性方可入选。治疗前和治疗结束时做血常规、尿常规、PT、肝肾功能、心电图及细菌学检查各 1 次，下呼吸道感染者，治疗前后做胸片检查 1 次，对疗程结束时出现异常的各项指标，须随访至正常为止。采用 KB 法测定临床分离菌对头孢美唑、头孢哌酮 / 舒巴坦、头孢噻肟钠、头孢呋辛、左旋氧氟沙星、阿米卡星的敏感性。试验中密切观察不良事件，并记录发生时间、表现、程度、处理措施、转归及与药物的关系。

1.4 疗效判断标准

临床疗效评价按痊愈、显效、进步、无效 4 级评定，痊愈与显效合计为有效，并据此计算有效率。按清除、部分清除、未清除、替换、再感染 5 级评定细菌学疗效。

1.5 安全性评价标准

试验结束后对临床不良事件及实验室检查异常，按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无关 5 级标准判断其与药物的因果关系，前 3 者计为不良反应，统计不良反应发生率。

1.6 资料处理与统计分析

所有临床数据，经审核后由专业统计人员采用双录将数据录入计算机，在盲态下校对后，锁定数据并揭盲，用 SAS 软件进行统计处理。数值变量采用 t 检验、秩和检验等；分类变量采用 χ^2 检验；等级资料采用秩和检验等方法。

2 结 果

2.1 一般资料分析

本次临床试验共入选病例 48 例，试验组和对照组各 24 例，其中可进入一般资料 ITT（意向性）分析的病例共 47 例，试验组 24 例，对照组 23 例；可进入临床疗效 ITT 及 PP（符合方案）分析的病例数为 46 例，试验、对照组分别为 24、22 例；试验期间 1 例病人于用药 1 次后方发现肝肾功能严重损害，另一例用药后发现培养出耐药菌，均因不符合入选方案而剔除，剔除的病例数共 2 例，均为对照组病例，故本次试验脱落率为 4.17%，两组分别为 0% 和 8.33%。本试验 48 例患者均进入安全性分析。

试验组和对照组之间在试验条件、病情程度等方面比较无显著性差异（$P>0.05$，见表 1），说明本试验的一般资料各项参数符合试验方案和统计学要求，具有良好的可比性。

2.2 临床疗效分析

本试验共有 46 例病人进入临床疗效的 ITT 及 PP 分析，其中试验组 24 例，临床有效率及痊愈率分别为 75% 和 16.67%；对照组 22 例，临床有效率和痊愈率分别为 81.82% 和 31.82%。以上数据经统计学检验，$P>0.05$。说明两组患者的临床有效率及临床痊愈率差异均无显著性（见表 2）。

2.3 细菌学疗效分析

本试验纳入临床疗效分析的 46 例病人中共有 34 例细菌学阳性，细菌分离阳性率为 73.91%。34 例均进入细菌清除率 ITT 分析及 PP 分析，其中试验组 18 例，清除 16 例，清除率为 88.89%，革兰阴性菌中臭鼻克雷伯菌、大肠埃希菌各 1 株未清除；对照组 16 例中清除 13 例，清除率为 81.25%，其中革兰阴性菌中铜绿假单孢菌、革兰阳性菌中 A 群 β 溶血性链球菌各 1 株未清除，1 株大肠埃希菌发生替换。两组细菌清除率经统计学检验，$P>0.05$，无显著性差异（见表 3）。

2.4 纸片法药物敏感试验结果

本次试验共分离出致病菌 35 株，革兰阳性及阴性菌分别为 7 株和 28 株，所有菌株均进行纸片法测定药物的敏感性。结果显示，致病菌对头孢美唑敏感率为 91.4%，与头孢哌酮、头孢噻肟、头孢呋新的敏感率经统计学处理，无显著性差异（见表 4）。

2.5 安全性评价

本试验 48 例病人均进入安全性分析。不良事件共发生 6 例 / 次，均与药物相关。试验、对照两组分别为 2 例 / 次、4 例 / 次，发生率分别为 8.33%、16.67%。经统计学检验，$P>0.05$，无显著性差异。

不良事件具体为肝功能异常 3 例 / 次，试验、对照组分别为 2 例 / 次、1 例 / 次。头昏、乏力 1 例 / 次，头昏、头痛 1 例 / 次，血白细胞及红细胞减少 1 例 / 次，均为对照组病例。

本次试验所有不良反应均为轻度，停药后缓解，无严重不良事件发生。

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

头孢美唑对肠杆菌属、柠檬酸杆菌属和沙雷菌属的抗菌活性较弱，与第一、二代头孢类似，对志贺菌属、变形菌、产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等优于第一、二代头孢菌素和多数第三代头孢菌

表 1 一般资料比较(ITT)

项目	试验组(n=24)	对照组(n=23)	χ^2 值或 t 值	P 值
性别(例,男 / 女)	11/13	14/9	1.0438	0.3069
年龄(岁,$\bar{x} \pm s$)	45.42 ± 17.97	47.57 ± 16.69	-0.42	0.6734
病情程度(例,中 / 重)	19/5	20/3	0.4939	0.4822
体重(kg,$\bar{x} \pm s$)	57.27 ± 9.83	60.91 ± 8.92	-1.33	0.1906
伴随疾病(例,有 / 无)	8/16	7/16	0.0444	0.8330
病程(d,$\bar{x} \pm s$)	7.88 ± 5.70	10.22 ± 9.14	-1.05	0.3010
用药前体温升高(例,有 / 无)	15/9	15/8	0.0368	0.8479
用药前白细胞(例,升高 / 正常)	12/12	11/12	0.0217	0.8828
用药前细菌(例,阳性 / 阴性)	18/6	17/6	0.0071	0.9326
就诊形式(例,门诊 / 住院)	20/4	20/3	0.1190	0.7310
试验前 3d 抗感染药物使用(例,有 / 无)	2/22	2/21	0.0019	0.9469
合并用药(例,有 / 无)	13/11	9/14	1.0438	0.3069

表 2 两组临床疗效比较(ITT/PP)

组别	痊愈(例)	显效(例)	进步(例)	无效(例)	有效率(%)	痊愈率(%)
试验组(n=24)	4	14	6	0	75	16.67
对照组(n=22)	7	11	4	0	81.82	31.82
					χ^2=0.3068	χ^2=1.4168
					P=0.5796	P=0.2339

表 3 细菌学疗效比较

致病菌(株数)	试验组				对照组			
	株数	清除	未清除	替换	株数	清除	未清除	替换
鲍曼不动杆菌(1)	1	1	0	0	0	0	0	0
铜绿假单胞菌(1)	0	0	0	0	1	0	1	0
大肠埃希菌(5)	3	2	1	0	2	1	0	1
其他肠杆菌属(5)	2	2	0	0	3	3	0	0
臭鼻克雷伯菌(1)	1	0	1	0	0	0	0	0
肺炎克雷伯菌(8)	5	5	0	0	3	3	0	0
黏膜炎布兰汉菌(1)	0	0	0	0	1	1	0	0
流感嗜血杆菌(4)	2	2	0	0	2	2	0	0
粘质沙雷菌(1)	1	1	0	0	0	0	0	0
β 溶血性链球菌(2)	0	0	0	0	2	1	1	0
金黄色葡萄球菌(2)	1	1	0	0	1	1	0	0
其他葡萄球菌属(1)	1	1	0	0	0	0	0	0
单核细胞增生李斯特菌(1)	0	0	0	0	1	1	0	0
肺炎链球菌(1)	1	1	0	0	0	0	0	0
合计(34)	18	16	2	0	16	13	2	1
细菌清除率(%)		88.89(16/18)				81.25(13/16)		
P 值		0.4662						

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 4 临床分离菌纸片药物敏感试验结果

细菌(株数)	头孢美唑			头孢哌酮			头孢噻肟			头孢呋新			左旋氧氟沙星			阿米卡星		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
鲍曼不动杆菌(1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
铜绿假单胞菌(2)	1	0	1	1	1	0	2	0	0	1	0	1	1	1	0	2	0	0
大肠埃希菌(5)	5	0	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0	5	0	0	5	0	0
其他肠杆菌属(5)	5	0	0	5	0	0	4	1	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
臭鼻克雷伯菌(1)	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
肺炎克雷伯菌(8)	8	0	0	8	0	0	8	0	0	8	0	0	6	1	1	8	0	0
黏膜炎布兰汉菌(1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
流感嗜血杆菌(4)	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	0	1	2	1	1
粘质沙雷菌(1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
β 溶血性链球菌(2)	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0
金黄色葡萄球菌(2)	2	0	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	1	0	1	2	0	0
其他葡萄球菌属(1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
单核细胞增生李斯特菌(1)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
肺炎链球菌(1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
合计(35)	32	2	1	33	2	0	29	6	0	30	3	2	30	2	3	31	2	2
敏感率(%)	91.4			94.3			82.9			85.7			85.7			88.6		

素[3,4],除对 MRSA 和 MRSE 的耐药率较高外,对多数革兰阳性菌仍有良好的抗菌活性[5]。

日本于 2002~2003 年期间,对头孢美唑进行上市后耐药率的体外抗菌活性监测,发现临床常见致病菌如 MSSA、MRSA、表皮葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、催产克雷伯菌、变形菌、摩氏摩根菌、普罗威登菌、链球菌、脆弱拟杆菌等对头孢美唑的耐药发生率与上市初相似[6]。

本次试验对头孢美唑治疗中、重度呼吸道感染的疗效及安全性进行了随机对照临床试验,病种包括急性化脓性扁桃体炎、急性支气管炎、肺炎、慢支炎急性发作、支气管扩张伴感染等,结果提示,国产头孢美唑与进口头孢美唑临床疗效及细菌学疗效相当,临床有效率分别为 75%和 81.82%,取得了较好的治疗效果。患者对两种药物耐受性好,不良反应发生率相近,且差异无显著性。不良事件为肝酶轻度升高、头昏、头痛及乏力、血细胞减少等,均为轻度,继续用药或停药后可自行缓解,无严重不良事件发生。故本次临床试验结果表明,该药虽已在临床上使用多年,但用于治疗临床常见敏感细菌引起的感染,至今仍然安全、有效。

参 考 文 献

[1] Jones RN.Review of the in-vitro spectrum and characteristics of cefmetazole(CS-1170)[J].J Antimicrob Chemother,1989;23 Suppl D:1-12.

[2] Yangco BG,Kenyon VS,Halkias KD,et al.Comparative evaluation of safety and efficacy of cefmetazole and cefoxitin in lower respiratory tract infections[J].J Antimicrob Chemother,1989;23 Suppl D:39-46.

[3] 李家泰,李 耘,齐慧敏.2002~2003 年中国革兰阴性细菌耐药性监测研究[J].中华检验医学杂志,2005;28(1):19-29.

[4] 王 睿,裴 斐,赵铁梅,等.莫西沙星等 13 种抗菌药物对呼吸道常见感染致病菌体外抗菌活性的研究[J].中华检验医学杂志,2004;27(11):739-746.

[5] 李家泰,齐慧敏,李 耘.2002~2003 年中国医院和社区获得性感染革兰阳性细菌耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2005;28(3):254-265.

[6] Sato Y,Abe T,Koga T,et al.Surveillance of susceptibility of clinical isolates to cefmetazole between 2000 and 2003[J].Jpn J Antibiot,2005;58(3):303-316.