维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)06-0871-03

国产头孢唑肟钠治疗中重度细菌性感染的临床观察

刘 川[1],吴小候[2],张唯力[1],周向东[3],胡自力[1],黄长武[4],李 昱[5]

(1.重庆医科大学附属第二医院泌尿外科,重庆 400010;2.重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016;3.重庆医科大学附属第二医院呼吸内科,重庆 400010;4.重庆医科大学附属第二医院检验科,重庆 400010;5.重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:以进口头孢唑肟钠作对照,评价国产头孢唑肟钠治疗敏感菌引起的中重度感染的有效性和安全性。方法:采用随机、双盲、平行对照研究。两组用药方法相同:静脉滴注,每日 2 次,每次 2.0g,疗程:7~14 天。然后分别观察临床疗效、细菌学疗效及不良事件。结果:纳入疗效分析的合格病例共 50 例,其中试验组 25 例,对照组 25 例。试验组痊愈率为 64.00%,总有效率为 96.00%;对照组痊愈率为 76.00%,总有效率为 100%。试验组和对照组对细菌的清除率分别为 89.47%和 100%。两组均未发生不良事件。结论:国产头孢唑肟钠治疗中重度细菌性感染与进口头孢唑肟钠同样安全有效。

【关键词】头孢唑肟钠;细菌感染;安全性;有效性

【中国图书分类法分类号】R691.3 【文献标志码】B 【收稿日期】2006-04-30

Clinical study on the treatment of acute bacterial infection by domestic ceftizoxime sodium

LIU Chuan, et al

(*Department of Urology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of domestic ceftizoxime sodium on the treatment of acute bacterial infection compared with the imported one. *Methods*: A randomized, comparative, double blinded trial was conducted. The usage of the two medicines was the same: The dose was 2.0g, bid and the duration of treatment was 7~14 days. The clinical efficacy, bacterial eradication and adverse reaction were observed. *Results*: The total number of final evaluated subjects was 50 with 25 subjects in domestic ceftizoxime sodium group and 25 subjects in imported ceftizoxime sodium group (control group). Clinical efficacy rate and bacterial eradication rate for domestic ceftizoxime sodium were 96.00% and 89.47%, respectively. Clinical efficacy rate and bacterial eradication rate for imported ceftizoxime sodium were 100% and 100%. No adverse reaction was observed in two groups. *Conclusion*: Domestic ceftizoxime sodium has the same efficacy and safety as the imported one on the treatment of acute bacterial infection.

【Key words】Ceftizoxime ; Bacterial infection; Safety; Efficacy

头孢唑肟钠是日本藤泽药品工业株式会社中央研究所开发的第三代头孢菌素类抗生素,其抗菌谱广,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,国外临床已用于治疗敏感菌引起的下呼吸道感染及泌尿道感染、皮肤及软组织、外科、妇产科等各种感染性疾病,疗效良好。为评价国产头孢唑肟钠的临床疗效和安全性,本文以进口头孢唑肟钠(商品名益保世灵,Epocelin)作对照药,进行随机双盲对照研究,现总结如下。

作者介绍:刘 川(1971-),男,讲师,主治医师,硕士,主要研究方向:泌尿系统感染。

1 材料与方法

1.1 试验设计

采用随机、双盲、平行对照研究。

1.2 病例选择标准

纳入标准:①年龄 18~70 岁的住院或门诊患者;②用药前做头孢唑肟钠皮试为阴性;③经临床确诊为中重度细菌感染,需至少 3 天以上的静脉给药治疗的患者;④通过细菌学检查,80%以上的受试者细菌培养需阳性,少部分细菌培养阴性的受试者,必须有细菌感染的临床症状、体征及相应的实验室检查结果;⑤受试者试验前 72h 内未用过其他抗生素治疗,或经其他抗生素治疗无效而细菌学检查为阳性并单独用此药治疗者;⑥受试者需签署知情同意书;⑦疾病诊断

维普资讯 http://www.cqvip.com

标准:按照《实用内科学》第十二版[1]。

排除标准:①对青霉素或头孢菌素有过敏史者,或为高敏体质者,或本次试验用头孢唑肟钠皮试阳性者;②严重心、肝(心功能分为四级,属 3~4 级者,TBIL 或 ALT> 正常值 1.5 倍)、肾功能不全(Cr>133μmol/L)或造血功能障碍、出血倾向及出血性疾病患者;③有精神、神经系统疾患以及晚期肿瘤患者;④儿童、妊娠或哺乳期妇女;⑤依从性差或生命垂危,不能完成疗程者;⑥非细菌性感染者;⑦已参加过本次试验或入选前 3 个月内参加过其他药物试验者;⑧泌尿系统结核或肿瘤、活动性肺结核患者或合并有肺癌、脓胸、影响肺的胶原病、囊性纤维化等影响研究结果的患者;⑨免疫功能缺陷者;⑩由对头孢唑肟钠耐药的细菌所引起的感染者。

剔除标准:①试验过程中发现有不符合试验方案者;②试验期间加用或换用其它抗生素者;③用药不足 72h 或因故中断治疗,无法评价疗效者;④因严重不良反应停药者不纳入疗效分析,但应纳入不良反应统计;⑤失访;⑥研究人员认为需退出试验的任何情况。

停药标准:①依从性差、不能按试验方案完成试验者;②出现严重不良反应或化验值明显异常、不宜继续用药者;③用药 72h 病情无改善者或有加重者;④病人或家属要求停药者。

1.3 病种与菌种

1.3.1 病种 呼吸道感染:急性气管支气管炎、肺炎、急性化脓性扁桃体炎、支气管扩张伴感染、慢性支气管炎急性发作。

泌尿系统感染:急性肾盂肾炎、慢性肾盂肾炎急性发作、急性膀胱炎、复杂型尿路感染。

1.3.2 菌种 ①革兰阴性菌:嗜血杆菌属、大肠杆菌、克雷白菌属、不动杆菌属、假单胞菌属、莫拉菌属、变形杆菌、肠杆菌、枸橼酸杆菌、摩根氏菌、沙雷菌等敏感菌。

②革兰阳性菌:葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌、肠球菌等敏感菌。

1.4 药品及给药方法

①试验药:注射用头孢唑肟钠,每瓶含 1.0g。由武汉普生制药厂提供。批号:030801。对照药:注射用头孢唑肟钠(商品名:益保世灵。由日本藤泽药品有限公司制造,西南药业股份有限公司分装。每瓶含量 1.0g。批号:20030901)

②给药方法及疗程:注射用头孢唑肟钠:每次 2.0g,每日 2 次,静脉滴注。疗程:7~14 天。益保世灵:每次 2.0g,每日 2 次,静脉滴注。疗程:7~14 天。

1.5 观察项目

1.5.1 临床观察 试验期间每日详细观察患者症状、体征变化,并准确记录。

1.5.2 实验室及辅助检查 ①血常规:在用药前 24h 内(若入组前白细胞大于 10×10^9/L,第 4 天需复查)、停药后第 1 天各查 1 次。②尿常规:用药前(若有异常,第 4 天需复查)和停药后第一天各查 1 次。③肝肾功能试验(ALT、AST、ALP、TBIL、BUN、Cr):用药前及停药后各 1 次。④胸片检查:泌尿系统感染不做此检查;下呼吸道感染用药前做 1 次,若用药前有异常,则需停药后再做 1 次。⑤心电图检查:用药前、后各 1 次。⑥尿妊娠试验:育龄妇女入组前做此检查。若病情需要,则增加前述检查复查次数。对疗程结束时出现异常的各项指标,在疗程结束后 7 天内,再进行复查。如果持续异常,随访至正常为止。

1.5.3 细菌学检查 细菌培养:用药前及停药后第一日各作 1 次。菌种保留。在分离出致病菌后,测定细菌对头孢唑肟钠、头孢噻肟 / 克拉维酸、头孢三嗪、阿齐霉素、左旋氧氟沙星、阿米卡星纸片的敏感性。并将分离菌株送至临床试验组长单位,集中测定以上 6 种抗生素的 MIC 值。

1.6 疗效评价标准

临床疗效按痊愈、显效、进步和无效四级评定。细菌学疗效:按清除、部分清除、未清除和替换评定。

1.7 不良事件的观察

1.7.1 不良反应的程度 轻度:引起轻微不适,可以忍受,不影响日常生活,不需停药。中度:引起患者不适,影响日常生活。重度:影响日常生活,不能忍受或发生脏器损害,需停药。

1.7.2 不良事件与试验药物关系的判定 按 5 级判定,即肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。前三者计为不良反应,统计不良反应的发生率。

1.8 统计分析

试验组与对照组资料经分析有可比性后,进行相应的统计分析,比较两组各项指标是否有统计学差异。

2 结果

2.1 一般资料比较

本试验共治疗细菌性感染病例为 50 例,纳入疗效分析的合格病例共 50 例,无剔除病例,无脱落病例,无退出病例。其中试验组 25 例,对照组 25 例,对试验组与对照组在性别、平均年龄、体重、病情程度、入组前疾病种类、合并用药、治疗前发热情况、白细胞升高和细菌阳性率等资料进行统计,两组均无显著性差异($P>0.05$),说明本组随机对照试验达到了均匀分布的要求,两组可比性较好。

2.2 疗效性分析

2.2.1 临床疗效分析

试验组共治疗呼吸道和泌尿道病人 25 例,治愈 16 例,显效 8 例,进步 1 例,痊愈率为 64.00%,总有效率为 96.00%;对照组共治疗 25 例,治愈 19 例,显效 6 例,进步 0 例,痊愈率为 76.00%,总有效率为 100%,两组统计学检验无显著差异(见表 1)。

①呼吸道感染的疗效分析

试验组 15 例病人,包括肺炎 7 例,急支 3 例,

维普资讯 http://www.cqvip.com

慢支炎急性发作 3 例,急性化脓性扁桃体炎 2 例,治疗后痊愈 8 例, 显效 6 例, 进步 1 例, 痊愈率 53.33%,有效率 93.33%。对照组 15 例病人,包括肺炎 6 例,急支炎 3 例,慢支炎急性发作 3 例,支气管

表 1 两组受试者临床疗效比较

组别	痊愈(%)	显效(%)	进步(%)	无效(%)	合计	P值
试验组	16(64.00)	8(32.00)	1(4.00)	0(0.00)	25	0.3242
对照组	19(76.00)	6(24.00)	0(0.00)	0(0.00)	25	

扩张伴感染 1 例,急性化脓性扁桃体炎 2 例,治疗后痊愈 9 例,显效 6 例,进步 0 例,痊愈率 60.00%,有效率 100%。对照组痊愈率高于试验组,经统计学分析,有显著差异,这与病例数较少有关,但两组临床有效率无统计学差异(见表 2)。

②泌尿道感染疗效分析

试验组 10 例病人,包括急性膀胱炎 7 例,急性肾盂肾炎 1 例,复杂性尿路感染 2 例,治疗后痊愈 8 例,显效 2 例,进步 0 例,痊愈率 80.00%,有效率 100%。对照组 10 例病人,包括急性膀胱炎 8 例,急

表 2 两组受试者呼吸道感染临床疗效比较

组别	痊愈(%)	显效(%)	进步(%)	无效(%)	合计	P值
试验组	8(53.33)	6(40.00)	1(6.67)	0(0.00)	15	0.6162
对照组	9(60.00)	6(40.00)	0(0.00)	0(0.00)	15	

性肾盂肾炎 2 例,治疗后痊愈 10 例,痊愈率 100%,有效率 100%。两组临床痊愈率和有效率经统计学检验无显著差异(见表 3)。

2.2.2 细菌学疗效分析

①细菌感染临床疗效评价

试验组分离细菌 19 株, 所致感染治愈 11 例, 显效 7 例, 进步 1 例, 总痊愈率 57.89%,总有效率 94.74%;对照组共分离细菌 17 株,所致感染治愈 13 例,显效 4 例,总痊愈率 76.47%,总有效率 100%。

表 3 两组受试者泌尿道感染临床疗效评定及其比较

组别	痊愈(%)	显效(%)	进步(%)	无效(%)	合计	P值
试验组	8(80.00)	2(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	10	0.1462
对照组	10(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	10	

表 4 两组受试者细菌学效果比较

组别	清除(%)	部分清除(%)	未清除(%)	替换(%)	再感染(%)	合计	P值
试验组	17(89.47)	0(0.00)	1(5.26)	1(5.26)	0(0.00)	19	0.1749
对照组	17(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	17	

经统计学分析,两组对各种细菌感染的临床疗效无显著差异。

②细菌的清除率评价

试验组和对照组对细菌的清除率分别为 89.47%和 100%,阴转率分别为 89.47%和 100%。对革兰阳性菌的清除率试验组为 100%, 对照组为 100%;对革兰阴性菌的清除率试验组为 84.62%,对照组为 100%。经统计学分析无显著差异(见表 4)。

2.3 药物安全性评价

试验组和对照组未发现不良事件。

3 讨 论

本中心临床观察了国产和进口头孢唑肟钠治疗呼吸道感染和泌尿道感染共 50 例, 取得了满意的临床疗效和细菌学疗效。治疗各种细菌感染临床有效率分别为 96%和 100%。各种病原菌的清除率分别为 89.47%和 100%。两组比较均无显著性差异。说明国产头孢唑肟钠与进口头孢唑肟钠治疗中重度细菌性感染疗效相当。

头孢唑肟钠抗菌性质为杀菌剂,抗菌机制在于阻止细菌细胞壁的合成。它是在第三代头孢菌素中唯一具有 3 位无转换基层位有氨噻唑甲氧亚胺基的特殊稳定化学结构,不易被酶分解,因此对产 β-内酰胺酶的细菌的抗菌力亦强[2]。注射后迅速达到血中有效浓度,在体内几乎不被代射,肾脏摄取的浓度最高,脓液中也有较高的浓度[3],以高浓度由尿中排出[4]

头孢唑肟钠主要对肠杆菌科大多数菌株(包括产 β 内酰胺酶菌株)有抗菌活性,对革兰阴性杆菌作用强,对葡萄球菌活性不及第一、二代,不作为葡萄球菌感染的首选药物。故我们发现它治疗以革兰阴性杆菌感染为主的泌尿道感染的疗效优于呼吸道感染。另外,我们的细菌培养及药物敏感试验发现它对部分革兰阳性杆菌也有较好的抗菌活性,用

(下转第 885 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

ESWL 治疗[1]。本组 17 例术后有结石残留，其原因有：(1)术中出血致视野不清。(2)结石过大、多发结石或鹿角形结石碎石后结石残留于或被冲至肾盏未被发现。(3)最初开展 MPCNL 时对肾盏结构不熟悉致部分肾盏内结石残留。(4)一些鹿角形结石通过单个微造瘘通道难以取尽结石而需建立双通道甚至三通道取石。

经皮肾穿刺微造瘘碎石术常见的并发症有出血、感染、造瘘管堵塞、脱落等。我们体会在最初开展本手术时可能由于经验不足而易发生并发症，重者可能危及生命，故应提高警惕，及时处理。本组 30 例中 1 例术后出血 600ml；3 例术中发现为结石伴患侧肾感染性肾积水者，术后高热，其中 1 例肾铸型结石并糖尿病患者感染性休克，均经及时处理后治愈。

对于术前 ESWL 者，由于 ESWL 可因物理作用和自由基的损伤导致肾组织细胞挫伤和灼伤，引起组织内微血管、毛细血管破裂出血以及淋巴管的破裂。自由基以共价键结合方式破坏肾脏组织细胞生物膜结构，如肾小球滤过膜损伤和肾小管细胞损伤[6]。在临床实践中发现，ESWL 失败者行开放性手术时，结石周围组织可见明显的瘢痕纤维化。本组内 1 例术前反复多次 ESWL 患者，选择行 MPCNL 未成功后中转开放手术时，亦发现患肾瘢痕纤维化导致目标肾盏盏颈闭锁，造成 MPCNL 失败。故我们认为术前有 ESWL 特别是反复多次 ESWL 者，应慎重选择肾穿刺入路建立造瘘通道或慎重选择术式。

参 考 文 献

[1] 李 逊，吴开俊，单炽昌. 经皮肾输尿管镜治疗上尿路结石[J]. 中华泌尿外科杂志,1995;16: 426-427.

[2] EC Tar.Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for selected staghorn stones[J]. J Endourol,1992;6:80.

[3] 孙颖浩，戚晓升，王林辉，等. 输尿管软镜下钬激光碎石术治疗肾结石[J].中华泌尿外科杂志，2002;11(23): 681-682.

[4] Yang RM, Morgan T, Bellman GC. Radiation protection during percutaneous nephrolithotomy. a new urologic surgery radiation shield [J]. J Endourol,2002;16: 727-731.

[5] 高 新，周 铁，萧翠兰，等.单用超引导建立经皮肾穿刺通道行经皮肾镜取石术:附 102 例报告[J].临床泌尿外科杂志,2003;18:10-12.

[6] 桂西青，詹 鸣，郭德荣，等.药物对体外冲击波碎石术所致老年人急性肾损伤的防护作用[J].中华老年医学杂志，2003;22:540-542.

(上接第 873 页)

于敏感的革兰阳性菌引起的急性感染仍可取得良好的疗效。但对绿脓杆菌、不动杆菌等耐药较多。

头孢唑肟钠与拉氧头孢、头孢派酮和头孢甲肟不同，它在侧链上无 N- 甲基 - 硫四唑，而该基团与凝血异常和双硫仑样反应有关。本次临床观察试验组和对照组未发现不良反应。而国外报道它可能引起溶血等严重不良反应[5]，可能与本组观察病例较少有关。因此在今后的临床应用中仍需注意其不良反应的发生。

本组 50 例呼吸道和泌尿道细菌感染的随机双盲临床观察结果表明，国产头孢唑肟钠治疗中重度细菌感染疗效与进口头孢唑肟钠相似，安全性好，适合临床应用。

参 考 文 献

[1] 陈灏珠，主编.实用内科学[M].第 12 版，北京：人民卫生出版社，2005.

[2] Leski TA, Tomasz A.Role of penicillin-binding protein 2 (PBP2)in the antibiotic susceptibility and cell wall cross-linking of Staphylococcus aureus:evidence for the cooperative functioning of PBP2, PBP4, and PBP2A[J].J Bacteriol, 2005;187(5):1815-1824.

[3] Gomes Barreto V, Rabiller G, Iglesias F, et al . 99mTc-ceftizoxime scintigraphy in normal rats and abscess induced rats [J].Rev Esp Med Nucl, 2005;24(5):312-318.

[4] Di Filippo A, Cammelli R, Novelli A, et al.Intraoperative positive fluid balance improves tissue diffusion of ceftizoxime [J].Chemotherapy, 2005; 51(2-3):51-56.

[5] Calhoun BW, Junsanto T, Donoghue MT, et al.Ceftizoxime-induced hemolysis secondary to combined drug adsorption and immune-complex mechanisms[J]. Transfusion, 2001;41(7):893-897.