DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.07.036
第22卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 7
698 2000年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2000

临床研究

文章编号:1000-5404(2000)07-0698-03

哌拉西林/他唑巴坦与亚胺培南/西司他丁随机对照治疗45例细菌性感染的临床疗效观察

陈勇川[1],金 耀[2] ([1]第三军医大学附属西南医院药剂科,重庆 400038;[2]浙江海力生制药有限公司药物研究所,舟山 316100)

提 要:目的 评价国产哌拉西林/他唑巴坦的安全性和有效性。方法 采用随机对照试验,亚胺培南/西司他丁作对照药。结果 哌拉西林/他唑巴坦组与亚胺培南/西司他丁组临床有效率分别为93.75%、87.50%,细菌清除率分别为85.7%、75%。经统计学分析无显著性差异($P>0.05$);开放组哌拉西林/他唑巴坦治疗13例细菌感染患者的临床有效率为84.62%,总计哌拉西林/他唑巴坦的不良反应发生率为3.45%。结论 哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌感染疗效肯定,是一个安全、高效的抗菌药物。

关键词:哌拉西林/他唑巴坦;亚胺培南/西司他丁;细菌性感染
中图法分类号:R978.11;R378 文献标识码:A

A randomized controlled clinical trial of piperacillin/tazobactam *vs* imipenem/cilastatin in the treatment of bacterial infections

CHENG Yong-chuan, JIN Yao (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in the treatment of bacterial infections. Methods A randomized controlled clinical trial was performed and imipenem/cilastain was employed as the control drug. An open trial on piperacillin/tazobactam for 13 patients was conducted. Results The efficacious rates of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastain were 93.75% and 87.50% respectively. The bacterial clearance rate was 85.7% in piperacillin/tazobactam group and 75% in imipenem/cilastain group. No significant difference was found between the 2 groups. The clinical efficacy of piperacillin/tazobactam was 84.62%, while the adverse reaction rate was 3.45%. Conclusion Piperacillin/tazobactam is a high efficient and safe broard-spectrum antibacterial agent.

Key words: piperacillin/tazobactam; imipenem/cilastatin; bacterial infection

哌拉西林为半合成酰脲类青霉素,具有广谱抗菌活性,临床应用广泛,近年来由于临床产酶耐药菌的增多,限制了它的应用。他唑巴坦(Tazobactam)为一种新型β-内酰胺酶抑制剂,与哌拉西林合用,增加了哌拉西林的抗菌谱和抗菌活性,对产β-内酰胺酶的细菌也有抗菌作用[1,2]。本研究的目的是通过随机对照试验评价国产哌拉西林/他唑巴坦的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 病例选择标准

年龄18岁以上,确诊有急性细菌感染症状和体征,试验前48 h内未接受有效抗菌药物治疗的下呼吸道感染、泌尿生殖系统感染、其它感染(腹腔感染、骨关节感染和严重皮肤软组织感染),细菌培养阳性率达80%以上;下列情况不入选:对β-内酰胺类有过敏史,有严重心、肝、肾、肺疾患或造血、精神、神经功能障碍者,妊娠及哺乳期妇女,耐药菌感染者;试验期间加用或换用其它抗菌药物者。

采用随机分组平行对照开放试验方法。

1.2 给药方法与剂量疗程

试验药:哌拉西林/他唑巴坦粉针剂,2.25 g/瓶(含他唑巴

作者简介:陈勇川(1970—),男,四川省成都市人,硕士,主管药师,主要从事临床药理的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68754225

收稿日期:1999-09-12;修回日期:2000-04-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

坦0.25 g, 哌拉西林 2 g), 浙江海力生制药公司研制, 批号980209。用法: 4.5 g, q 8 h, 静脉滴注, 疗程 7~14 d。对照药: 秦能粉针剂, 1.0 g/瓶(含亚胺培南及西司他丁各 500 mg), 美国默沙东药厂生产, 批号 98516。用法: 1.0 g, q 12 h, 静脉滴注, 疗程 7~14 d。

1.3　观察指标

血、尿常规用药前、用药后第 4 天及停药后第 1 天各查 1 次; 肝、肾功能(ALT、ALP、TB、DB、BUN、Cr), 凝血酶原时间, 用药前及停药后各 1 次; 下呼吸道感染患者用药前及停药后各作 1 次胸片检查。细菌培养: 用药前及停药后第 1 天各作 1 次, 根据不同感染, 标本可分别来自感染部位、痰、尿。

1.4　纸片药敏试验

用 K-B 法测定临床分离致病菌对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、头孢他啶、阿莫西林/棒酸及哌拉西林纸片的敏感性; 用 Nitrocefin 纸片测定分离菌的产酶情况。

1.5　疗效及不良反应评价标准

根据卫生部"抗菌药物临床研究指导原则", 临床疗效按痊愈(症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常)、显效(病情明显好转, 但以上 4 项中有 1 项未完全恢复正常)、进步(病情有好转, 但不够明显)、无效(用药后 72 h 病情无好转或加重者) 4 级评定, 痊愈与显效合记为有效, 并据此计算有效率。细菌学疗效按清除(疗程结束后细菌培养无致病菌生长)、部分清除(原培养 2 种以上致病菌中 1 种清除)、未清除(疗程结束后原致病菌依然存在)、替换(疗程结束后原致病菌清除, 但培养出新的致病菌, 无感染临床表现, 无需进行治疗)、再感染(经治疗原有细菌清除, 再度感染其它细菌需要给治疗) 5 级评定。评价不良反应和化验值异常与所试验药物的关系: 按肯定有关、可能有关、可能无关、无关、无法评定 5 级进行评价, 前两者计为不良反应。

1.6　统计学分析

临床试验资料经审核后, 进行相应统计处理及分析, 比较试验与对照组各项指标是否有统计学差异。

2　结果

2.1　临床疗效评价

本研究共进行45例临床试验, 其中下呼吸道感染13例(肺炎5 例, 慢支伴感染 6 例, 支扩伴感染 1 例, 急性支气管炎 1 例), 泌尿生殖系统感染 16 例(急性肾盂肾炎 1 例, 复杂性尿路感染 8 例, 慢性肾盂肾炎急发 1 例, 肾脓肿 1 例, 急性睾丸附睾炎 1 例, 急性盆腔炎 3 例, 急性膀胱炎 1 例), 其它感染 16 例(乳房脓肿 2 例, 腹腔感染 3 例, 脓肿 4 例, 化脓性骨髓炎 1 例, 烧伤伴感染 5 例, 骨折术后切口感染 1 例)。试验组与对照组一般资料中年龄、体重、病情程度、疗程等资料相似($P>0.05$), 具有可比性。随机对照试验结果表明, 哌拉西林/他唑巴坦和泰能分别治疗 16 例细菌感染患者, 试验组与对照组临床痊愈率和有效率分别为 81.25%、62.75%和 93.75%、87.50%。经统计学分析差异不显著($P>0.05$); 开放组哌拉西林/他唑巴坦治疗 13 例细菌感染患者的临床痊愈率和有效率分别为 61.54%和 84.62%, 见表 1; 总计哌拉西林/他唑巴坦治疗 29 例细菌性感染的临床痊愈率和有效率分别为 72.41%和 89.66%。

表 1　哌拉西林/他唑巴坦和泰能随机对照试验疗效比较

Tab 1　Comparison of clinical and bacterial efficacy between piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin

	Control trial		Open trial
	Piperacillin/Tazobactam	Imipenem/Cilastatin	Piperacillin/Tazobactam
No. of Case	16	16	13
Cure	13	11	8
Excellent	2	3	3
Improvement	1	2	1
Failure			1
Cure rate(%)	81.25	62.75	61.54
Effective rate(%)	93.75	87.5	84.62
No. of Strains isolated	14	16	10
Eradication	12	12	7
Persistence	1	1	1
Colonization	1	3	2
Clearance rate(%)	85.7	75	70

2.2　细菌学疗效评价

试验组 16 例分离培养出致病菌 14 株, 细菌阳性率为 87.50%, 细菌清除率为85.71%, 细菌产酶率为 50%; 对照组 16 例分离培养出致病菌 16 株, 细菌阳性率为 87.50%, 细菌清除率为 75%, 细菌产酶率为 62.50%。经统计学分析各相应指标差异不显著($P>0.05$); 开放组 13 例培养出致病菌 10 株, 细菌阳性率为 76.92%, 细菌清除率为 70%, 细菌产酶率为 70%。试验组加开放组共培养出细菌 24 株, 细菌阳性率为 82.76%, 细菌清除率为 79.2%, 细菌产酶率为 58.3%, 见表 2。

2.3　不良反应

对照组有 1 例病人出现瘙痒, 反应较轻, 停药后症状消失, 不良反应发生率为 6.25%。开放组有 1 例病人出现腹泻, 腹泻病人查大便常规正常。哌拉西林/他唑巴坦总不良反应发生率为 3.45%, 所有反应均未有与之相关的化验值异常, 停药后症状消失, 无因不良反应停药者。

2.4　体外抗菌活性评价

纸片敏试结果, 见表 2, 45 株致病菌对哌拉西林/他唑巴坦的敏感率为 82.22%, 低于亚胺培南, 高于阿莫西林/棒酸和哌拉西林而与头孢他啶相似, 经统计学分析差异不显著($P>0.05$)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表2 细菌纸片敏试结果

Tab 2 Results of susceptibility testing of pathogens

Pathogen	Piperacillin/ Tazobactam			Imipenem			Piperacillin			Amoxicillin/ clavulanic acid			Ceftazidime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Staph. aureus(11)	8	2	1	11			3	4	4	8		3	8	1	2
Staph. epidermidis(1) 1			1				1		1				1		
Strep. pyogenes(5)	5			5			5			5			5		
E. faecalis(2)	2			2			2			2				1	1
Strep. pneumoniae(1)	1			1			1			1			1		
C. pseudodiphtheriae(1)	1			1			1			1			1		
S. agalactiae(1)	1			1			1			1			1		
P. aesuginosa(5)	5			5			4		1	1		4	5		
E. cloacae(6)			6	6				1	5	1		5	2		4
E. coli(3)	3			3			3			3			3		
K. pneumoniae(1)	1			1			1			1			1		
A. xylosoxydans(1)	1			1			1			1			1		
F. multivorum(1)	1			1					1	1			1		
A. baumanii(2)		1	1	2					2			2		2	
H. influenzae(1)	1			1			1			1			1		
V. fluuialis(1)	1			1			1			1			1		
K. oxytoca(1)		1				1			1			1			1
P. fluorescens(1)	1			1					1			1			1
Total(45)	33	4	8	44		1	24	6	15	29		16	31	5	9
Susceptibility rate(%)	82.22			97.78			66.67			64.44			80		

S: Susceptible; I: Intermediately susceptible; R: Resistant

3 讨论

作为一种新型β-内酰胺酶抑制剂，他唑巴坦与棒酸均能增加青霉素对产酶的流感杆菌、大肠杆菌、克雷伯菌、变性杆菌和普鲁威登菌的抗菌活性，对铜绿假单胞菌的协同作用不明显，但哌拉西林/他唑巴坦比替卡西林/棒酸对铜绿假单胞菌和肠球菌的作用强[1,2]。本研究中临床分离菌对哌拉西林/他唑巴坦的敏感率明显高于哌拉西林，对革兰氏阳性菌的MIC二者相近，对革兰氏阴性菌的MIC哌拉西林/他唑巴坦均低于哌拉西林，说明哌拉西林联合他唑巴坦抗菌作用增强。文献报道哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌感染的临床有效率为76%～94%，药物不良反应发生率为6%～31%[3]，本研究的临床疗效与文献报道相符，不良反应低于文献报道。

综上所述，国产哌拉西林/他唑巴坦临床用于治疗由革兰氏阳性菌及阴性菌引起的中、重度感染，尤其是对由产酶菌引起的感染疗效确切，不良反应少，值得推广应用。

参考文献：

[1] Kuck N A, Jacobus N V, Petersen P J, *et al*. Comparative *in vitro* and *in vivo* activities of piperacillin combined with the β-lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1989, 33(4): 1 964—1 969.

[2] Van der Auwera, Duchateau V, Lambert C, *et al*. Ex vivo pharmacodynamic study of piperacillin alone and in combination with tazobactam, compared with ticarcillin plus clavulanic acid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(9): 1 860—1 868.

[3] Shinagawa N, Yura J, Mashita K, *et al*. Bacteriological and clinical evaluation of tazobactam/piperacillin in infectious diseases in surgical field[J]. Jpn J Antibiot, 1995, 48(2): 346—367.

（编辑 陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net