

氨苄西林/舒巴坦 随机对照加开放临床试验治疗细菌性感染 35 例

孙广英¹, 罗 萍¹, 孙百亮¹, 张文光¹, 张永龙²

(1. 华中科技大学同济医学院基础医学院, 武汉 430030; 2. 北京大学医学部第一医院临床药理研究所, 100083)

[摘要] 目的 评价试验药氨苄西林/舒巴坦的临床疗效与安全性。方法 58 例确诊的细菌性感染患者, 其中 46 例(呼吸系统感染 10 对, 泌尿系统感染 13 对)进行随机对照试验, 按病种随机配对, 每组 23 例, 试验组和对照组分别给予试验药氨苄西林/舒巴坦和对照药舒他西林静脉滴注, 均为每次 1.5~3.0 g, 每 8 h 给药 1 次, 疗程 7~10 d。另外 12 例患者进行临床开放试验, 给予试验药氨苄西林/舒巴坦静脉滴注, 每次 1.5~3.0 g, 每 8 h 给药 1 次, 疗程 7~10 d。评价试验药和对照药的临床疗效, 并评价试验药的安全性。结果 随机对照试验中, 试验组和对照组的临床有效率分别为 95.6% 与 82.6%, 细菌清除率分别为 100.0% 与 90.0%, 不良反应发生率分别为 8.7% 与 13.0%。经检验, 两组上述结果均差异无显著性(均 $P > 0.05$)。开放临床试验中, 试验药氨苄西林/舒巴坦治疗细菌性感染的临床有效率为 91.7%, 细菌清除率为 100.0%, 不良反应发生率为 25.0%。最小抑菌浓度(MIC)试验结果表明, 试验药氨苄西林/舒巴坦对肺炎克雷白杆菌、大肠埃希菌的 MIC₉₀ 分别为氨苄西林的 1.60% 和 1.56%。结论 试验药氨苄西林/舒巴坦克服了氨苄西林对 β-内酰胺酶不稳定的缺点, 增强和扩大了氨苄西林的抗菌活性, 可有效治疗对 β-内酰胺酶耐药的细菌引起的呼吸系统及泌尿系统感染。

[关键词] 氨苄西林/舒巴坦; 舒他西林; 感染, 细菌性; 疗效; 安全性

[中图分类号] R978.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)08-0700-04

氨苄西林/舒巴坦是青霉素类抗生素氨苄西林与 β-内酰胺酶抑制剂舒巴坦钠的联合制剂, 该药能有效治疗临床上常见的耐氨苄西林细菌感染。笔者在本试验中通过随机对照和临床开放试验观察了试验药氨苄西林/舒巴坦治疗细菌性感染的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选患者 58 例, 均为确诊的细菌性感染患者, 病种包括呼吸道感染如细菌性肺炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、支气管扩张并发肺部感染等下呼吸道感染, 泌尿系感染如淋菌性尿道炎、急性膀胱炎、急性肾盂肾炎、慢性肾盂肾炎急性发作等。入选标准: 患者年龄 > 16 岁, 性别不限, 有急性感染症状和体征, 试验前 48 h 内未接受过任何有效抗生素治疗, > 80% 的患者经细菌性诊断试验确诊。

其中 46 例进行随机对照试验, 包括呼吸系统感染患者 20 例, 泌尿系统感染患者 26 例, 随机配对分成试验组和对照组各 23 例, 两组患者的平均年龄、体重、病程、病情等均差异无显著性。两组病种组成相同。另外 12 例进行开放临床试验, 其中急性气管支气管炎患者 3 例, 慢性支气管炎急性发作患者 1 例, 慢性支气管炎伴肺部感染患者 1 例, 肺炎患者 6 例, 肾盂肾炎患者 1 例。共分离出致病菌 7 株, 其中金黄色葡萄球菌 1 株, 表皮葡萄球菌 1 株, 流感嗜血杆菌 1 株, 肺炎克雷白杆菌 2 株, 大肠埃希菌 2 株。其中产酶菌 5 株, 包括表皮葡萄球菌 1 株, 肺炎克雷白杆菌 2 株, 大肠埃希菌 2 株。

1.2 治疗方法 进行随机对照试验的两组患者分别给予试验

药氨苄西林/舒巴坦(商品名: 优得康, 广州制药厂生产, 规格: 每支 0.75 g, 含氨苄西林 0.50 g 和舒巴坦 0.25 g, 批准文号: 951202)和对照药舒他西林(商品名: 舒氨西林, 深圳制药有限公司生产, 广州制药厂提供, 规格: 每支 0.75 g, 含氨苄西林 0.50 g 和舒巴坦 0.25 g, 批准文号: 960427), 均为每 8 h 给药 1 次, 每次 1.5~3.0 g, 静脉滴注, 疗程 7~10 d。

1.3 观察方法和指标 治疗前、治疗开始后第 4 天、停药后第 1 天各检查 1 次血常规; 治疗开始前和治疗结束后各检查 1 次尿常规; 治疗前和治疗结束后 24 h 内各检查 1 次血生化, 检查内容包括肝功能与肾功能(包括丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆固醇、碱性磷酸酶、血尿素氮、肌酐)各至少 2 项指标; 治疗前、治疗第 4 天、停药后第 1 天及停药后第 8 天各进行 1 次细菌学检查。泌尿系统感染患者中, 淋病患者于治疗前、治疗开始后 24, 48, 72 h 和治疗结束后第 1 和 8 天各进行 1 次尿培养, 尿培养连续 3 次阴性判定为细菌阴转。下呼吸道感染需摄胸部 X 线片证实诊断, 治疗结束后 X 线片复查肺部炎症吸收情况, 治疗期间根据病情决定是否需要复查胸部 X 线片及其他指标。

1.4 疗效和安全性判定标准 按痊愈、显效、进步、无效 4 级评定, 痊愈与显效患者合计为有效, 并据此计算有效率; 临床疗效分析包括一般病情、临床症状和体征、实验室检查结果及 X 线片等各项指标的分析; 细菌学疗效评定标准按病原菌清除、部分清除、未清除、替换和再感染 5 级评定; 不良反应评价按与治疗药物有关、很可能与药物有关、可能与药物有关、可能与药物无关、与药物无关等 5 级评定临床不良反应及实验室检测异常与治疗药物之间的关系, 前 3 者计为不良反应, 并据此计算不良反应发生率。

[收稿日期] 2005-01-21 **[修回日期]** 2005-02-16

[作者简介] 孙广英(1974-), 女, 湖北广水人, 在读硕士, 主要从事临床医疗研究。电话: 027-83654121, E-mail: sgerself@163.com。

表 3 药敏试验结果

例

菌种	株数	氨苄西林/舒巴坦			舒他西林			氨苄西林			安灭菌			头孢呋辛		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
金黄色葡萄球菌	2	2	0	0	2	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0
表皮葡萄球菌	2	2	0	0	2	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0
嗜血流感杆菌	2	2	0	0	2	0	0	1	0	1	2	0	0	2	0	0
大肠埃希菌	14	14	0	0	13	0	1	7	1	6	2	1	11	12	0	2
阴沟肠杆菌	4	4	0	0	4	0	0	3	0	1	0	1	3	4	0	0
聚团肠杆菌	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	2	2	0	0
克雷白杆菌	13	13	0	0	13	0	0	3	1	9	6	4	3	13	0	0
枸橼酸杆菌	4	4	0	0	3	1	0	3	0	1	0	1	3	3	0	1
不动杆菌	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
变形杆菌	2	2	0	0	2	0	0	1	0	1	1	0	1	2	0	0
沙雷菌	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
合计	47	47	0	0	45	1	1	21	2	24	17	7	23	44	0	3

表 4 试验药与对照药对临床分离菌的 MIC

菌种	株数	氨苄西林/舒巴坦	舒他西林	氨苄西林	安灭菌	头孢呋辛
金黄色葡萄球菌	2	MIC _{range}	1	1	1	1
表皮葡萄球菌	2	MIC _{range}	0.125 ~ 4	0.125 ~ 2	4	0.125 ~ 8
不动杆菌	1	MIC _{range}	0.5	0.5	0.5	2
沙雷菌	1	MIC _{range}	4	4	128	64
嗜血流感杆菌	2	MIC _{range}	0.25	0.25	0.25	0.5
聚团肠杆菌	2	MIC _{range}	4 ~ 8	8	8 ~ 256	2 ~ 128
变形杆菌	2	MIC _{range}	1 ~ 2	1 ~ 2	1 ~ 4	1 ~ 4
阴沟肠杆菌	4	MIC _{range}	8 ~ 32	8 ~ 32	64 ~ 256	128
枸橼酸杆菌	4	MIC _{range}	4 ~ 8	4 ~ 8	16 ~ 32	16
大肠埃希菌	14	MIC _{range}	2 ~ 8	2 ~ 8	2 ~ > 256	2 ~ 64
		MIC ₅₀	2	2	4	8
		MIC ₉₀	4	4	> 256	64
克雷白杆菌	13	MIC _{range}	2 ~ 8	1 ~ 16	8 ~ 64	2 ~ 4
		MIC ₅₀	4	4	32	2
		MIC ₉₀	8	8	64	4

在治疗即将结束或已经结束出现,所以没有因为不良反应停药而无法进行疗效评定的病例。经评定,与试验药氨苄西林/舒巴坦很可能和可能有关的临床不良反应患者为 2 例,不良反应发生率为 8.7%。与对照药舒他西林很可能和可能有关的临床不良反应患者有 3 例,不良反应发生率 13.0%。经检验,试验药氨苄西林/舒巴坦与对照药舒他西林的不良反应发生率差异无显著性($P > 0.05$)。开放组 12 例患者中有 3 例出现不良反应,不良反应发生率 25.0%,不良反应主要表现为皮疹,经停药加抗变态反应治疗后皮疹消失,其他不良反应表现为恶心和转氨酶升高。

3 讨论

氨苄西林属广谱抗菌的青霉素,国内有报道称常见革兰阴性杆菌对氨苄西林的耐药率为 60.0% ~ 70.0%,其中肠杆菌科细菌对氨苄西林的耐药率高达 78.9% ~ 97.5%^[1]。舒巴坦与β-内酰胺类抗生素联合能增强β-内酰胺类抗生素的抗菌活性并扩大其抗菌谱。McLaughlin 等^[2]报道,舒巴坦与氨苄西林联合后氨苄西林对奇异枸橼酸杆菌的敏感率由 19% 增加到 54%,对肺炎克雷白杆菌的敏感率由 4% 增加到 84%,对变形杆菌的敏感率由 6% 增加到 72%。

体外抗菌试验结果表明,舒巴坦与氨苄西林联合对肺炎克雷白杆菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、枸橼酸杆菌、聚团肠杆菌、

沙雷菌的抗菌活性明显增强,其中氨苄西林/舒巴坦对肺炎克雷白杆菌、大肠埃希菌的 MIC₉₀ 明显低于氨苄西林。这与 Pfaller 等^[3]的报道类似。Eliasson 等^[4]的研究发现,从上呼吸道分离的细菌中,46% 的流感嗜血杆菌产 TEM-1 酶,34% 的卡他不兰汗菌和非液化莫拉属菌产 BRO-1 酶。本试验中分离得到的细菌的产酶阳性率显著高于 Eliasson 的报道。这可能与近年来抗生素的广泛应用导致耐药菌增多有关。Kager 等^[5]发现氨苄西林/舒巴坦的血浆半衰期为 2.2 h,用药后患者的肠道需氧菌无明显变化,而厌氧菌减少,但停药 2 周后,肠道菌群恢复正常。笔者在本试验中发现 1 例患者有恶心等胃肠道反应。

总之,试验药氨苄西林/舒巴坦克服了氨苄西林对酶不稳定的缺点,增强和扩大了氨苄西林的抗菌活性,可有效治疗产酶耐药菌引起的呼吸道及泌尿道感染。

[参考文献]

- [1] 李家泰. 抗生素的合理应用[J]. 中国临床药理学杂志, 1990, 4(3): 196-200.
- [2] McLaughlin J C, Barry A L, Fuchs P C, et al. A vitro activity of five β-lactam/β-lactamase inhibitor combination against consecutive isolates of the enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa [J]. J Antimicrob Chemother, 1994, 33: 223-230.
- [3] Pfaller M, Barry A, Fuchs P, et al. Relative efficacy of tazobactam,