

· 临床论著 ·

美罗培南治疗细菌性感染的临床研究

崔洪泉 赵运立 王继美 蒋秀芳

【摘要】 目的 评价国产仿制品注射用美罗培南(倍能)对细菌性感染的临床有效性及安全性。**方法** 采用随机开放、平行对照试验设计,以进口注射用美罗培南(美平)作对照药物。**结果** 倍能与美平的临床有效率分别为 81.60% 和 82.39%,细菌清除率分别为 88.64% 和 91.10%,不良反应发生率为 5.52% 和 5.11%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 注射用美罗培南(倍能)治疗细菌性感染疗效肯定且安全性较高。

【关键词】 美罗培南;细菌感染;治疗结果

Clinical study on meropenem in the treatment of bacterial infection CUI Hong-quan, ZHAO Yun-li, WANG Ji-mei, JIANG Xiu-fang. The People's Hospital of Dongying City, Dongying 257091, China
Corresponding author: CUI Hong-quan, Email: chquan66@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of domestic meropenem (Beineng) injection in treatment of severe bacterial infection. **Methods** A randomized controlled clinical trial was conducted, while the imported meropenem (Mepem) was used as the control. **Results** The overall efficacy rates of Beineng and Mepem were 81.60% and 82.39%, respectively. The bacterial clearance rates were 88.64% and 91.10%, respectively. The incidence rates of adverse reaction were 5.52% and 5.11%, respectively. There was no significant difference between the two groups for the above results. **Conclusions** Domestic meropenem (Beineng) injection is an antibacterial agent for bacterial infection with high efficacy and safety.

【Key words】 Meropenem (Beineng); Bacterial infections; Treatment outcome

美罗培南是一种供胃肠外使用的对人体脱氢肽酶-1 稳定的碳青霉烯类抗菌药物,通过干扰细菌细胞壁的合成而起到抗菌和杀菌的作用。该药物成分易于通过细菌细胞壁,对大多数 β -内酰胺酶稳定,并且与青霉素结合蛋白(PBPs)具有高度亲和性,因此,美罗培南对需氧菌和厌氧菌均具有广谱抗菌活性^[1-2]。近年来该药的临床用量逐渐增加^[3]。目前注射用美罗培南(美平)以日本住友公司生产的美平为主要临床使用产品,近年来国产美罗培南陆续投入临床。为考察国产美罗培南的临床安全性和有效性,本研究选用美平作为对照药品与国产美罗培南进行临床比较观察,拟为临床合理、有效的应用国产药品提供临床数据。

资料与方法

一、病例选择及分组

本研究收集本院 2007 ~ 2011 年临床应用倍能治疗患者 163 例和应用美平治疗患者 176 例的病历资料进行回顾性研究。课题设计严格按照《药物临

床试验质量管理规范》及医学伦理学相关规定进行,并经本院伦理委员会审批同意,其所用药品美洛培南(倍能、美平)均具有准字号、临床应用多年的上市药品,未涉及新药临床试验内容。研究采用随机开放、平行对照试验设计方法。选择年龄 19 ~ 75 岁,确诊有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或治疗后确认无效的患者。排除标准:有 β -内酰胺类药物过敏史者;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;试验期间加用或换用其他抗菌药物治疗者。

将入选患者随机分为试验组和对照组。试验组患者共 163 例,其中男性 121 例,女性 42 例;下呼吸道感染者 38 例,消化道感染者 26 例,泌尿系统感染者 4 例,腹腔感染者 35 例,妇科感染者 24 例,皮肤感染者 13 例,败血症 12 例,其他感染者 11 例。对照组患者共 175 例,其中男性 133 例,女性 43 例;下呼吸道感染者 60 例,消化系统感染者 17 例,泌尿系统感染者 4 例,腹腔感染者 56 例,妇科感染者 15 例,皮肤感染者 9 例,败血症 8 例,其他感染者 6 例。

二、治疗方法及观察指标

试验药物为倍能(含美罗培南 500 mg,深圳海

滨制药有限公司产品),对照药物为美平(含美罗培南 500 mg,日本住友制药株式会社)。两组患者视病情轻重和病种分别每次静脉滴注倍能或美平 500~1000 mg,每 8 h 给药 1 次,症状减轻后改为每 12 h 给药 1 次,疗程均为 4~12 d。每天记录临床症状、体征及不良反应情况。用药前、用药后第 4 天及停药后第 1 天各查 1 次血、尿常规,用药前及停药后各查 1 次肝功能、肾功能和凝血酶原时间,用药前及停药后第 1 天各进行 1 次细菌培养,标本分别来自患者的感染部位、痰、尿和血液;对于下呼吸道感染者,用药前及停药后各行胸片检查 1 次。

三、疗效及不良反应评价标准

根据我国卫生部《抗菌药物临床应用研究指导原则》,临床疗效按照痊愈、显效、进步和无效 4 级评定。痊愈指症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常;显效指病情明显好转,但以上 4 项中有 1 项未完全恢复正常;进步指病情有所好转,但不显著;无效指用药后 72 h 病情无好转或加重。痊愈与显效合计为总有效,据此计算总有效率。细菌学疗效按清除、部分清除、未清除、替换和再感染 5 级评定。清除指疗程结束后细菌培养无致病菌生长;部分清除指原培养两种以上致病菌中至少有 1 种清除;未清除指疗程结束后原致病菌依然存在;替换指疗程结束后原致病菌清除,但培养出新的致病菌,无感染的临床表现,无需进行治疗;再感染指经治疗原有细菌清除,再度感染其他细菌且需要给予治疗。不良反应的判定,按照国家药品不良反应监测中心的判定标准:①用药与不良反应的出现有无合理的时间关系;②不良反应是否符合该药已知的不良反应类型;③停药或减量后,不良反应是否消失或减轻;④再次使用可疑药品后是否再次出现同样不良反应;

⑤反应是否可以使用药的作用、患者病情的进展以及其他治疗的影响来解释;不良反应和生化指标异常与所用药物的关联性按肯定、很可能、可能、不太可能、待评价和无法评价 6 个等级进行评价。符合上述 1~5 条,判定为肯定;符合上述 1~3、5 条,判定为很可能;符合上述 1~3 条,判定为可能;不符合上述 1~5 条,判定为不太可能;报送资料填写不全,因果关系难以定论,缺乏文献资料佐证,判定为待评价;材料难以补齐,又不能提供相关材料,判定为无法评价;前三者计为不良反应。

四、统计学处理

本研究中定量资料行配对 t 检验,定性资料行卡方检验,采用精确概率法进行统计分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $P \leq 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

结 果

一、基本资料

试验组和对照组平均年龄分别为 (55.12 ± 26.33) 岁和 (53.68 ± 22.81) 岁,平均体重分别为 (67.65 ± 10.21) kg 和 (61.92 ± 12.74) kg,平均给药天数分别为 (6.02 ± 3.03) d 和 (6.95 ± 5.37) d,平均每天给药量分别为 (2.98 ± 0.71) g 和 (2.53 ± 0.69) g,3 次/d。以上各项参数两组差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两组患者基线资料具有可比性。

二、临床疗效

对试验组和对照组各种感染治疗有效(痊愈+显效+进步)的例数进行分析,两组临床疗效无统计学差异($P = 0.093$)(表 1)。

表 1 两组患者临床疗效的比较

| 感染类型 | 试验组/对照组 (例) | 痊愈 [例(%)] | | 显效 [例(%)] | | 进步 [例(%)] | |
|--------|----------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|
| | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 |
| 下呼吸道感染 | 40/64 | 15(37.5) | 36(56.3) | 16(40.0) | 15(23.4) | 7(17.5) | 10(15.6) |
| 消化道感染 | 27/18 | 15(55.6) | 11(61.1) | 10(37.0) | 6(33.3) | 2(7.4) | 1(5.6) |
| 泌尿道感染 | 4/4 | 2(50.0) | 4(100) | 1(25.0) | 0(0) | 1(25.0) | 0(0) |
| 腹腔感染 | 33/52 | 12(36.4) | 30(57.7) | 14(42.4) | 12(23.1) | 5(21.7) | 8(15.4) |
| 妇科感染 | 23/14 | 13(56.6) | 8(57.1) | 5(21.7) | 4(28.6) | 3(13.0) | 2(14.3) |
| 皮肤感染 | 13/10 | 7(53.8) | 5(50.0) | 4(30.8) | 3(30.0) | 2(15.4) | 2(20.0) |
| 败血症 | 12/6 | 7(58.3) | 4(66.7) | 3(25.0) | 2(33.3) | 2(16.7) | 0(0) |
| 其他 | 11/7 | 6(54.5) | 3(42.9) | 3(27.3) | 2(29.6) | 2(18.1) | 2(28.6) |
| 总计 | 163/175 | 77(47.2) | 101(57.7) | 56(34.4) | 44(25.1) | 24(14.7) | 25(14.3) |

表 1 续

| 感染类型 | 试验组/对照组(例) | 无效[例(%)] | | 总有效[例(%)] | |
|--------|------------|----------|---------|-----------|-----------|
| | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 |
| 下呼吸道感染 | 40/64 | 2(5.0) | 3(18.8) | 31(77.5) | 51(79.7) |
| 消化道感染 | 27/18 | 0(0) | 0(0) | 25(92.6) | 17(94.4) |
| 泌尿道感染 | 4/4 | 0(0) | 0(0) | 3(75.0) | 4(100) |
| 腹腔感染 | 33/52 | 2(6.1) | 2(3.8) | 26(78.8) | 42(80.8) |
| 妇科感染 | 23/14 | 2(8.7) | 0(0) | 18(78.3) | 12(85.7) |
| 皮肤感染 | 13/10 | 0(0) | 0(0) | 11(84.6) | 8(80.0) |
| 败血症 | 12/6 | 0(0) | 0(0) | 10(83.4) | 6(100) |
| 其他 | 11/7 | 0(0) | 0(0) | 9(81.8) | 5(71.4) |
| 总计 | 163/175 | 6(3.7) | 5(2.9) | 133(81.6) | 145(82.6) |

注:试验组患者给予倍能治疗,对照组患者给予美平治疗

三、细菌学疗效观察

338 例患者标本中培养出致病菌共 168 株,其中试验组 89 株,对照组 79 株,细菌阳性率为 49.70%。培养出的菌种包括肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、洋葱伯霍尔德杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、屎肠球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌、变形杆菌、大肠埃希菌、肺炎球菌等(表 2)。产酶菌株 124 株,其中试验组 67 株,对照组 57 株,产酶率为 73.81%。治疗后,试验组有 79 株细菌消失,细菌清除率为 88.76%;对照组有 72 株细菌消失,细菌清除率为 91.13%,对两组细菌清除率进行统计学分析,差异无统计学意义($P = 0.064$)(表 2)。

表 2 两组患者标本的细菌学检查结果(株)

| 菌属 | 试验组 | | 对照组 | |
|----------------------|------|------|------|------|
| | 分离菌体 | 产酶菌数 | 分离菌体 | 产酶菌数 |
| 假单胞菌属 | 10 | 8 | 9 | 7 |
| 克雷伯杆菌属 | 9 | 7 | 8 | 6 |
| 肠杆菌属 | 6 | 5 | 5 | 4 |
| 鲍曼不动杆菌属 | 8 | 7 | 7 | 8 |
| 葡萄球菌属 | 7 | 6 | 8 | 7 |
| 链球菌属 | 4 | 3 | 6 | 2 |
| 肠球菌属 | 6 | 5 | 5 | 4 |
| 莫枸橼酸杆菌属 | 3 | 2 | 4 | 3 |
| 嗜血杆菌属 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| 流感嗜血杆菌 | 5 | 4 | 3 | 2 |
| 产碱杆菌属 | 6 | 3 | 3 | 2 |
| 溶血不动杆菌属 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| 弯曲杆菌属 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| 拟杆菌属 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 放线菌属 | 3 | 2 | 4 | 3 |
| 梭状芽胞杆菌属 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| 其他 G ⁻ 杆菌 | 5 | 4 | 2 | 1 |
| 合计 | 89 | 67 | 79 | 57 |

注:试验者给予倍能治疗,对照组患者给予美平治疗

三、不良反应

试验组患者中有 7 例出现恶心、呕吐,但无腹泻症状,停药后缓解;2 例出现瘙痒,停药并予抗过敏治疗后缓解,不良反应发生率为 5.52%。对照组中有 8 例出现恶心、呕吐,亦无腹泻,停药后缓解;1 例出现皮疹,停药并予抗过敏治疗后皮疹消退,不良反应发生率为 5.11%。

讨 论

美罗培南是近年来临床应用较为广泛的抗感染药物,抗菌范围广,包括革兰阳性需氧菌、革兰阴性需氧菌、厌氧菌等。健康志愿者 5 min 内单次静脉推注美罗培南,给药 500 mg 剂量组患者血峰浓度为 52 $\mu\text{g/ml}$,给药 1 g 剂量组其血峰浓度为 112 $\mu\text{g/ml}$ 。1 次静脉输注 1 g 美罗培南 2、3 和 5 min 后,血药峰浓度分别为 110、91 和 94 $\mu\text{g/ml}$ 。1 次静脉输注 500 mg 美罗培南 6 h 后,血浆中美罗培南的浓度 $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ 。肾功能正常的志愿者间隔 3 h 给予不同剂量的美罗培南,未见蓄积作用。

美罗培南广泛应用于成人和儿童由单一或多种对美罗培南敏感的细菌引起的感染,如肺炎(包括院内获得性感染)、尿路感染、妇科感染(如子宫内膜炎和盆腔炎)和败血症等^[4-5],还可用于敏感菌感染引起的肝胆、外科、骨科、五官科感染以及腹膜炎、皮肤化脓性疾病等治疗^[7]。美罗培南同时是一种新型碳青霉烯类高效广谱抗菌药物,对超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)稳定,对革兰阳性、革兰阴性菌均有较强的抗菌活性,临床多用于混合感染^[6]和严重感染的治疗。

美罗培南的安全性极佳,极少导致癫痫。其消化道不良反应发生率明显低于亚胺培南。不良反应最常见为腹泻、皮疹、恶心和呕吐、血小板计数增加以及肝生化指标的异常,如天门冬氨酸氨基转移酶

(AST)升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,碱性磷酸酶(ALP)升高,嗜酸粒细胞增多等。另外,美罗培南在儿童中的不良反应与成人类似,新近研究显示,碳青霉烯类抗菌药物较其他常用抗菌药物更易导致伪膜性结肠炎。二重感染研究发现美罗培南在易引起二重感染的抗菌药物中位居第四位^[7]。另外,实验室检查主要异常指标有AST升高,ALT升高,ALP升高,嗜酸粒细胞数增多等。

综上所述,倍能与美平在临床疗效、细菌清除率以及不良反应方面比较均无显著性差异,用于治疗细菌性感染具有有效率高、不良反应发生率较低、价格适中等特点,具有较高的临床应用价值和实用性。

参 考 文 献

- 1 郑韧. 碳青霉烯类抗生素临床应用. 浙江中西医结合杂志, 2009,19(4):248-249.
 - 2 曹国颖,傅得兴,孙春华. 新型碳青霉烯类抗生素——艾他培南. 中国临床药理学杂志,2005,21(1):74-75.
 - 3 段亚卿,王维德,任吉民. 国内城市医院碳青霉烯类抗生素用药情况. 上海医药杂志,2009,30(8):370-372.
 - 4 张幸国,黄明珠,魏泽庆,等. 三种碳青霉烯类抗生素对ICU分离菌株的体外抗菌作用. 中国抗生素杂志,2001,26(4):283-285.
 - 5 刘长庭,王增武. 美罗培南临床应用 2732 例的疗效评价. 中华医院感染学杂志,2008,18(2):249-250.
 - 6 茹志涛,杨文字,茹丽丽. 美罗培南分析方法研究进展. 国外医药·抗生素分册,2007,27(4):178-180.
 - 7 谢本树. 新型碳青霉烯类抗生素美罗培南的临床应用研究进展. 中国药房,2011,22(5):456-459.
 - 8 汪复. 2006 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志,2008,8(1):1-9.
 - 9 王永康,钱广鸿. 碳青霉烯类抗生素的比较及临床应用. 基层医学论坛,2007,11(3):265.
 - 10 茹志涛,杨文字,茹丽丽. 美罗培南分析方法研究进展. 国外医药·抗生素分册,2007,27(4):178-180.
 - 11 田丁,苏力,冀冰心,等. 美罗培南在血液系统疾病合并感染时的应用. 中国抗生素杂志,2004,29(8):462-464.
 - 12 陈燕启,向水高,冷斌,等. 美罗培南治疗老年细菌性下呼吸道感染医院感染疗效观察研究. 中国抗感染化疗杂志,2005,5(6):373-375.
 - 13 刘长庭,田谊红,郝从均. 美罗培南在 107 例老年下呼吸道感染中的应用. 中华医院感染学杂志,2005,15(5):574-576.
 - 14 徐建铭,贾坤茹,胡龙华. 美罗培南对革兰阴性杆菌体外抗菌活性的分析. 中华医院感染学杂志,2009,19(20):2769-2771.
 - 15 徐浩,蒋静涵,王莹. 美罗培南治疗重症社区获得性肺炎临床疗效观察. 中华医院感染学杂志,2009,19(23):3239-3240.
- (收稿日期:2011-11-21)
(本文编辑:孙荣华)
- 崔洪泉,赵运立,王继美,等. 美罗培南治疗细菌性感染的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):337-340.