

硫酸依替米星治疗 75 例急性细菌性感染

梁德荣 张慧琳 穆国尧 汪冰 朱淑媛

[摘要] 目的:评价硫酸依替米星注射液治疗急性细菌性感染的临床疗效与安全性。方法:以进口硫酸奈替米星注射液为对照药进行随机对照临床试验,共治疗住院患者 95 例,其中随机对照组 42 例(试验组 22 例、对照组 20 例),开放组 53 例。硫酸依替米星与奈替米星均为每次 100 mg q 12 h 静脉滴注,疗程 7~10 d。结果:试验组、对照组和开放组的痊愈率与有效率分别为 68.18% 与 90.91%、65.00% 与 90.00% 和 66.04% 与 84.91%。细菌清除率试验组为 95.45%、对照组为 100.00%、开放组为 92.59%。不良反应发生率 3 组分别为 9.10%、5.0% 和 7.55%。试验组和对照组以上各项指标比较差异均无显著性($P > 0.05$)。结论:国产硫酸依替米星注射液治疗急性细菌性感染疗效确切、使用安全。

[关键词] 依替米星; 奈替米星; 急性细菌性感染

中图分类号:R515 R978.1+2 文献标识码:A 文章编号:1009-7708(2001)04-0213-05

Etimicin sulfate in the treatment of 75 cases with acute bacterial infections

LIANG De-rong, ZHANG HUI-lin, MU Guo-rao, et al (Institute of Clinical Pharmacology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of etimicin in the treatment of acute bacterial infections. **Methods:** A randomized controlled clinical trial was conducted and netilmicin was chosen as control. Ninety-five hospitalized patients were enrolled. There were 22, 20 and 53 patients in test, control and open group respectively. The dosage of both drugs was 100 mg every 12 hours by intravenous infusion. The duration of treatment was 7-10 days. **Results:** The cure rates and the overall effective rates were 68.18%, 90.91% for test group, 65.00%, 90.00% for control group and 66.04%, 84.91% for open group. The bacterial eradication rates were 95.45%, 100.00% and 92.59% respectively. The incidence of adverse drug reactions were 9.10%, 5.0% and 7.55% respectively. There was no significant differences between the test and control groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** Etimicin is effective and safe in the treatment of acute bacterial infections.

[Key words] Etimicin; Netilmicin; Acute bacterial infection

硫酸依替米星(etimicin sulfate, 硫酸爱大霉素)为新型氨基糖苷类抗生素,是以庆大霉素 Cla 为母核,采用保护合成法,将其二脱氧链霉素(2-DOS)1-N 位上的 1 个氢原子用乙基取代,得到的半合成新抗生素。其抗菌机制为抑制细菌的蛋白质合成。本药具有抗菌谱广、对革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌金黄色葡萄球菌均有较强抗菌活性、疗效好、毒性低等特点^[1-2]。国产硫酸依替米星注射液(水针剂)由江苏微生物研究所研制成功,属一类新药,经国家药政部门批准,我们于 1994 年 8 月至 1996 年 3 月参加了本药的多中心 II 期临床试验,以进口硫酸奈替米星(netilmicin sulfate, 乙基西梭霉素)注射液为对照,共治疗患者 95 例,以评价硫酸依替米

星注射液治疗急性细菌性感染的临床疗效和安全性。

材料与方法

一、试验设计

本研究为多中心临床试验的一部分,采用区组随机化平行对照试验方法,部分病例为开放性试验。

二、研究对象

1. 入选标准 凡年龄 18~65 岁的住院患者,性别不限,经临床、实验室(含 X 线胸片)及细菌学检查确证为敏感菌所致的急性细菌性感染,试验前 2 d 内未应用其他抗生素或用后确证无效,且自愿受试者均可纳入。

2. 排除标准 凡属过敏体质或有过敏性疾患史,尤其对氨基糖苷类抗生素有过敏史或有过敏性

家族史者,有肝肾功能异常或其他严重器质性疾患者,有听力及前庭功能障碍或近期曾应用具有耳毒性药物者,有吸毒或酗酒史者及妊娠、哺乳期妇女均不入选。

3. 剔除标准 凡用药不足 72 h 联合应用其他抗菌药物,治疗后 72 h 内细菌培养阴性或药敏结果显示致病菌对试验药或对照药耐药者均属剔除对象。因不良反应停药者仅列入安全性评价。

4. 分组 随机对照组,依替米星组 22 例,男女各 11 例,平均年龄 (46.3 ± 13.4) 岁,其中呼吸道感染 12 例、泌尿道感染 10 例,病情中度 20 例、重度 2 例,1 例有基础疾患。奈替米星组 20 例,男 9 例、女 11 例,平均年龄 (50.2 ± 12.1) 岁,其中呼吸道和泌尿道感染各 10 例,病情中度 17 例、重度 3 例,1 例有基础疾患。两组间性别、年龄、感染部位、病情严重程度等比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。依替米星开放组 53 例,男 20 例、女 33 例,平均年龄 (41.84 ± 6.68) 岁,其中呼吸道、泌尿道和皮肤软组织感染分别为 20 例、23 例和 10 例,病情中度 43 例、重度 10 例,5 例有基础疾患。

三、药品与给药方法

1. 药品 国产硫酸依替米星注射液(水针剂) 100 mg/2 ml、50 mg/1 ml,批号 940401,由江苏微生物研究所与无锡第四制药厂研制提供。进口硫酸奈替米星注射液 100 mg/2 ml,批号 94C1603A,美国先灵葆雅公司产品。

2. 给药方法 依替米星与奈替米星均为 200 mg/d,100 mg 溶于 50~100 ml 5% 葡萄糖液中于 30~60 min 内静脉滴注,12 h 给药,疗程 7~10 d。单纯性尿路感染剂量同前,疗程 7 d。个别重症病例剂量增至 300 mg/d。

四、观察项目

1. 症状、体征变化 逐日观察并按要求准确记录。

2. 实验室检查 血常规于治疗前及疗程结束时各查 1 次。若治疗前检查异常,则治疗后第 3、7 天再各查 1 次。尿常规于治疗前后各查 1 次;若为泌尿系统感染,则治疗前、治疗后 24、48、72 h、第 8 天、疗程结束时及结束后 1 周各查 1 次。肝、肾功能(ALT、AST、ALP、BUN、Cr)治疗前、后各查 1 次。

3. X 线胸片检查 下呼吸道感染者治疗前、后各 1 次。

4. 电测听及前庭功能检查 治疗前及治疗结

束后 24 h 各 1 次。

5. 细菌学检查 治疗前、治疗 4 d、疗程结束及结束后第 8 天对感染部位所获标本进行细菌培养、分离鉴定及纸片药敏试验。治疗前细菌培养阳性率应达 100%。泌尿道感染者菌落计数应 $> 10^5$ cfu/ml,且治疗后 24、48、72 h、第 8 天、疗程结束及停药后第 8 天各作尿培养 1 次,连续 3 次培养阴性始确证为尿培养转阴。

6. 不良反应观察 密切观察治程中有无不良反应出现及其表现、程度、发生时间、处理经过与转归。

五、疗效与安全性评价标准

临床疗效按卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》进行四级(痊愈、显效、进步、无效)评定。痊愈与显效合计为有效,并据此计算有效率。细菌学疗效按清除、部分清除、未清除、替换及再感染五级进行评定。

对试验期间出现的不良反应或实验室检查异常与所试药物的关系按五级标准进行评定,即肯定有关、可能有关、可能无关、肯定无关和无法评价,前二者计为药物不良反应,并计算不良反应发生率。

六、统计处理

随机对照两组计量与计数资料分别采用 t 检验与 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

一、临床疗效

1. 不同部位感染临床疗效 由表 1 可见,依替米星与奈替米星随机对照治疗细菌性感染 42 例,其平均疗程分别为 (7.45 ± 0.97) d 与 (7.60 ± 1.20) d ($P > 0.05$)。两组痊愈率分别为 68.18% 与 65.00% ($P > 0.05$),有效率分别为 90.91% 与 90.00% ($P > 0.05$),两组疗效相似。依替米星开放组痊愈率与有效率分别为 66.04% 与 84.91%。硫酸依替米星注射液共治疗急性细菌性感染 75 例,总痊愈率为 66.67%、总有效率为 86.67%。

2. 不同细菌感染的临床疗效 由表 2 可见,依替米星对不同细菌感染患者的痊愈率和有效率分别为 63.64% 与 90.91%;奈替米星对不同细菌感染患者的痊愈率和有效率为 65.00% 与 90.00%,二者疗效相近 ($P > 0.05$)。依替米星开放组的痊愈率和有效率为 66.04% 和 84.19%。以上结果与不同病种临床疗效结果一致。

表 1 各组临床疗效比较

例

病 种	随 机 对 照 组										依替米星 开放组					
	依替米星组					奈替米星组					P 值	例数	痊愈	显效	进步	无效
	例数	痊愈	显效	进步	无效	例数	痊愈	显效	进步	无效						
呼吸系统	12	7	4	1		10	5	4	1		20	12	5	3		
肺炎	3	2	1			3	2	1			5	2	2	1		
急性支气管炎	3	2	1			1	1				12	8	3	1		
慢性支气管炎急性	6	3	2	1		6	2	3	1		3	2		1		
泌尿系统	10	8	1	1		10	8	1	1		23	15	3	5		
急性肾盂肾炎	8	7	1			8	7	1			14	9	3	2		
慢性肾盂肾炎急性	1			1		1			1		4	3		1		
急性膀胱炎											4	3		1		
细菌性前列腺炎	1	1														
复杂性尿路感染						1	1				1			1		
皮肤软组织感染											10	8	2			
合 计/例	22	15	5	2		20	13	5	2		53	35	10	8		
总痊愈率/ %			68.18					65.00			0.827			66.04		
总有效率/ %			90.91					90.00			1.000			84.91		

表 2 不同细菌感染的临床疗效比较

例

菌 种	随 机 对 照 组										依替米星 开放组					
	依替米星组					奈替米星组					P 值	例数	痊愈	显效	进步	无效
	例数	痊愈	显效	进步	无效	例数	痊愈	显效	进步	无效						
金黄色葡萄球菌	1			1							10	8	1	1		
表皮葡萄球菌	2	2				1	1				2	2				
其他凝固酶阴性葡萄球菌											1		1			
肺炎克雷伯菌	4	3	1			6	5	1			15	9	5	1		
臭鼻克雷伯菌						1			1		1	1				
流感嗜血杆菌	2	1	1								1			1		
粘质沙雷菌						1	1									
液化沙雷菌						2	1		1		1	1				
大肠埃希菌	9	6	2	1		8	5	3			18	12	2	4		
聚团肠杆菌	1		1								1			1		
洛菲不动杆菌	1		1													
阴沟肠杆菌	1	1				1		1			2	2				
恶臭假单胞菌	1	1														
奇异变形杆菌											1*	1*				
合 计/例	22	14	6	2		20	13	5	2		53	35	10	8		
痊愈率/ %			63.64					65.00			0.927			66.04		
有效率/ %			90.91					90.00			1.000			84.19		

* :复数菌感染(奇异变形杆菌 + 金黄色葡萄球菌)

二、细菌学疗效

由表 3 可见 ,各组细菌培养阳性率均为 100.00 %。试验组治疗后 21 例细菌转阴、21 株菌被清除 ,细菌阴转率与清除率均为 95.45 %。对照组治疗后 20 株菌均清除 ,细菌阴转率与清除率均为 100.00 %。随机对照两组细菌阳性率、阴转率、清除率组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。开放组 53 例细菌培养阳性、分离细菌 54 株 ,1 例为复数菌感染(金黄色葡萄球菌并奇异变形杆菌) ,治疗后 49 例细菌转阴 ,50 株菌被清除 ,细菌阴转率和清除率分

别为 92.45 % 与 92.59 %。

细菌 3 d 阴转率和清除率试验组均为 66.67 % ,对照组均为 85.00 % ,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。开放组细菌 3 d 阴转率与清除率分别为 74.07 % 与 74.55 %。

三、纸片药敏试验结果

由表 4 可见 ,临床分离菌 94 株对依替米星、奈替米星、庆大霉素、妥布霉素及头孢唑林的纸片药敏试验结果表明 ,其敏感率分别为 87.23 %、91.49 %、48.94 %、70.21 % 和 41.49 %。依替米星的敏

感率与奈替米星相近($P > 0.05$) ,鉴于对依替米星 显著高于庆大霉素和妥布霉素 ,也显著高于头孢唑林和奈替米星耐药者均属剔除对象 ,故二者的敏感率 林($P < 0.05$)。

表 3 各组细菌清除情况

株

菌 种	随 机 对 照 组						依替米星		
	依替米星组			奈替米星组			开 放 组		
	株数	清除	未清除	株数	清除	未清除	株数	清除	未清除
呼吸系统	12	11	1	10	10		20	20	
金黄色葡萄球菌	1		1						
肺炎克雷伯菌	4	4		6	6		14	14	
臭鼻克雷伯菌				1	1		1	1	
流感嗜血杆菌	2	2					1	1	
洛菲不动杆菌	1	1							
大肠埃希菌	2	2		2	2		1	1	
聚团肠杆菌	1	1					1	1	
阴沟肠杆菌				1	1		1	1	
恶臭假单胞菌	1	1							
液化沙雷菌							1	1	
泌尿系统	10	10		10	10		24	20	4
表皮葡萄球菌	2	2		1	1		2	2	
金黄色葡萄球菌							2	2	
大肠埃希菌	7	7		6	6		17	14	3
阴沟肠杆菌	1	1					1	1	
液化沙雷菌				2	2				
粘质沙雷菌				1	1				
肺炎克雷伯菌							1		1
奇异变形杆菌							1*	1*	
皮肤软组织							10	10	
金黄色葡萄球菌							9	9	
其他凝固酶阴性葡萄球菌							1	1	
合 计/株	22	21	1	20	20		54	50	4
阳性率/ %		100.00			100.00			100.00	
P 值			1.000						
阴转率/ %		95.45			100.00			92.45	
P 值			1.000						
清除率/ %		95.45			100.00			92.59	
P 值			1.000						

* :复数菌(奇异变形杆菌 + 金黄色葡萄球菌)感染 1 例

表 4 5 种抗生素药敏试验结果

株

菌 株	株数	依替米星			奈替米星			庆大霉素			妥布霉素			头孢唑林		
		S	M	R	S	M	R	S	M	R	S	M	R	S	M	R
金黄色葡萄球菌	11	10	1		11			5	4	2	5	4	2	9	1	1
表皮葡萄球菌	5	4	1		4	1		2	2	1	4	1		1	3	1
凝固酶阴性葡萄球菌	1	1			1			1			1				1	
肺炎克雷伯菌	25	23	2		24	1		16	5	4	22	3		8	11	6
臭鼻克雷伯菌	2	2			2			1	1		2				1	1
流感嗜血杆菌	3	3			3			3			3			3		
粘质沙雷菌	1	1			1			1			1			1		
液化沙雷菌	2	2			2			1		1	2			2		
大肠埃希菌	35	27	8		30	5		8	8	19	18	15	2	13	14	8
聚团肠杆菌	2	2			2			2			2					2
洛菲不动杆菌	1	1			1			1			1			1		
阴沟肠杆菌	4	4			3	1		3		1	3		1		1	3
奇异变形杆菌	1	1			1			1			1			1		
恶臭假单胞菌	1	1			1			1			1				1	
合 计/株	94	82	12		86	8		46	20	28	66	23	5	39	33	22
敏感率/ %			87.23			91.49			48.94			70.21			41.49	
P 值						0.344			0.000			0.004			0.000	

四、安全性评价

依替米星试验组 2 例出现不良反应,不良反应发生率为 9.1%。1 例于用药第 4 天出现胸闷、心悸、皮肤发痒及轻度眩晕,前庭功能检查可疑异常,治疗 7 d 获痊愈,停药 1 d 后心悸、胸闷消失,停药 7 d 后身痒及眩晕消失。另 1 例疗程第 6 天出现轻度听力下降,电测听检查正常,共用药 7 d,停药 6 d 后听力恢复,电测听复查仍正常。奈替米星组 1 例出现静脉炎,经局部处理好转。其不良反应发生率为 5.0%。依替米星组与奈替米星组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P \approx 1.000$)。

依替米星开放组 4 例出现不良反应,不良反应发生率为 7.55%。1 例于治疗第 5 天出现轻微听力下降,电测听检查正常,停药后 1 d 听力恢复;1 例于治疗第 4 天出现右耳闷塞,停药后 5 d 消失;另 1 例 ALP 由 112 IU/L 升至 134 IU/L,停药后恢复;以上 3 例均完成 7 d 疗程。1 例于用药当天出现轻度心悸、恶心,经对症处理好转。

硫酸依替米星共治疗 75 例,6 例出现不良反应,总不良反应发生率为 8.0%。出现不良反应者药物剂量均为 200 mg/d,4 例剂量为 300 mg/d 者均未发现不良反应。

讨 论

文献报道对临床分离的 1 106 株常见致病菌体外抗菌作用研究表明,依替米星抑制半数以上致病菌的 $MIC \leq 1$ mg/L,其抗菌活性、杀菌作用均与庆大霉素相似或优于庆大霉素,对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐庆大霉素、小诺米星和头孢唑林的金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌等的耐药菌株有半数或半数以上菌株的 MIC 值为 0.5~8 mg/L,仍在其安全有效的血药浓度范围内^[2]。

本随机对照研究结果表明,依替米星与奈替米星两药临床疗效相近,其痊愈率分别为 68.18% 与 65.00%,有效率分别为 90.91% 与 90.00%。依替米星组细菌阴转率与清除率均为 95.45%,奈替米星组均为 100.00%,两组差异无统计学意义。两药

的不良反应发生率分别为 9.1% 与 5.0%,差异亦无显著性。

依替米星与奈替米星均属氨基糖苷类抗生素,主要适用于革兰阴性杆菌感染,对 MRSA 及耐庆大霉素和头孢唑林的金黄色葡萄球菌亦有较好抗菌活性^[2]。本研究中所纳入下呼吸道感染患者,包括社区获得性肺炎,绝大多数为革兰阴性杆菌感染,两药均获得较好疗效。依替米星等氨基糖苷类抗生素用于重症感染时,需与 β 内酰胺类抗生素等联合,并不宜单独应用。

国内文献报道,依替米星治疗呼吸道、泌尿道和皮肤软组织感染 103 例,其痊愈率和有效率分别为 65.00% 和 87.40%,细菌清除率为 89.90%,不良反应发生率为 8.50%^[3]。本研究结果与其一致。

国外作者统计 1975—1982 年文献报道中的 10 000 例应用氨基糖苷类的患者,其耳蜗毒性的平均发生率为:阿米卡星 13.9%、庆大霉素 8.3%、妥布霉素 6.1%、奈替米星 2.4%^[4]。国内报道依替米星的耳毒性发生率为 1.9%^[3]。本研究中依替米星治疗 75 例患者,3 例自觉轻微听力下降,但电测听检查均正常,另 1 例前庭功能检查可疑异常。

综上所述,依替米星与奈替米星治疗敏感致病菌引起的感染,二者临床疗效、细菌学疗效、药物不良反应结果相似。依替米星临床疗效确切、不良反应少、患者耐受性良好。

参 考 文 献

- [1] 范瑾,赵敏,刘军,等.半合成新抗生素——抗生素 89-07 的合成和结构测定[J].中国抗生素杂志,1995,20(1):401-406
- [2] 李家泰,刘健,张焯,等.新氨基糖苷类抗生素 89-07 体外抗菌作用研究[J].中国抗生素杂志,1995,20(6):407-415
- [3] 李家泰,赵彩云,候杰,等.依替米星与奈替米星随机对照治疗细菌性感染多中心临床试验[J].中国临床药理学杂志,2000,16(1):10-14
- [4] Kahlmeter G, Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity——a review of clinical studies published between 1975 and 1984[J]. J Antimicrob Chemother, 1984, 13(Suppl A):9-22

(收稿日期 2001-08-01)