

· 临床论著 ·

比阿培南治疗基础疾病患者中重度细菌感染的疗效分析

陈春晓

【摘要】目的 评价比阿培南治疗基础疾病患者中、重度细菌感染疗效性和安全性。方法 将44例基础疾病中、重度细菌感染患者随机分为对照组(哌拉西林/他唑巴坦组)24例和治疗组(比阿培南组)20例,对照组哌拉西林/他唑巴坦2.25~4.5 g/次,3次/d静脉滴注,治疗组注射用比阿培南0.3 g/次,3次/d静脉滴注,疗程10 d,观察两组患者的临床疗效和不良反应。结果 比阿培南组与哌拉西林/他唑巴坦组临床有效率分别为75% (15/20)和70.8% (17/24),细菌清除率分别为70.0% (14/20)和66.7% (16/24),差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗组患者不良反应发生率为10.0% (2/20)。结论 比阿培南治疗基础疾病患者中、重度细菌感染疗效确切且使用安全。

【关键词】比阿培南;基础疾病;中重度细菌感染;有效性;安全性

Treatment of moderate and severe bacterial infection with biapenem in patients with underlying disease
CHEN Chunxiao. Department of Infectious Diseases, Xiaoshan No.1 People's Hospital, Hangzhou 311200, China

Corresponding author: CHEN Chunxiao, Email: 13967122883@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of biapenem in the treatment of moderate and severe bacterial infection in patients with underlying diseases. **Methods** Total of 44 patients with moderate and severe bacterial infection of underlying diseases, were randomly divided into the control group (piperacillin/tazobactam group) with 24 cases and the treatment groups (biapenem group) with 20 cases, control group were treated with piperacillin/tazobactam 2.25-4.5 g for 3 times a day intravenously, 0.3 g biapenem was used for treatment group intravenously 3 times a day, the course of treatment was generally 10 days, the efficacy and adverse reactions were observed of two groups, respectively. **Results** The efficacious rates of biapenem and piperacillin/tazobactam were 75.0% (15/20) and 70.8% (17/24), respectively. The bacterial clearance rate was 70.0% (14/20) in biapenem treatment group and 66.7% (16/24) in piperacillin/tazobactam treatment group with no significant difference. The clinical efficacy of biapenem was 75.0% treatment, while the adverse reaction rate was 10.0%. **Conclusion** Biapenem is effective and safe for treatment of moderate and severe bacterial infection in patients with underlying diseases.

【Key words】 Biapenem; Underlying diseases; Moderate and severe bacterial infection; Effect; Safety

碳青霉烯类化合物作为 β -内酰胺类抗菌药物对 β -内酰胺酶十分稳定,能广泛覆盖革兰阴性和革兰阳性菌,且作用较强,临床应用于治疗严重细菌感染疗效值得肯定。如呼吸系统感染、泌尿系统感染、败血症和腹腔感染等均取得很好的疗效,挽救了很多重症患者生命。

1989年,日本Lederle公司和美国氰氨公司联

合开发了比阿培南^[1],其为注射用碳青霉烯类抗菌药物,属培南类新药物。2008年,江苏正大天晴药业股份有限公司取得了比阿培南原料药和粉针剂生产批文,其商品名为天册。

哌拉西林/他唑巴坦是由半合成酰胺类青霉素哌拉西林和 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦(tazobactam)组合药物,亦广泛覆盖革兰阴性、阳性菌,尤其对产 β -内酰胺酶的细菌有较好的抗菌作用,在临床中重度细菌感染治疗上应用多年,取得良好的效果。

本研究旨在比较比阿培南、哌拉西林/他唑巴坦经验性治疗中重度细菌感染的临床疗效、细菌学疗效和不良反应,报道如下。

资料与方法

一、病例选择

1. 入选标准:为浙江省杭州市萧山区第一人民医院感染科2012年1月至2013年5月收治的年满18岁且具有基础疾病的中、重度细菌感染(中、重度下呼吸道感染,血行性感染,复杂性尿路感染和社区获得性中、重度腹腔感染)的住院患者共44例,均在发病初期出现中度以上发热,临床符合细菌感染。

中重度下呼吸道感染:需满足下列标准^[2]:发热($> 38^{\circ}\text{C}$)或低温($< 35.6^{\circ}\text{C}$),白细胞计数 $> 12 \times 10^9/\text{L}$,新出现咳嗽或往日咳嗽加剧,痰量增加或脓性痰,胸片显示新的肺部浸润影。

血行性感染组:发热($> 38^{\circ}\text{C}$)或低体温($< 35.6^{\circ}\text{C}$),心动过速(> 90 次/min,佩戴起搏器者除外),呼吸频率过快(> 20 次/min,机械通气者除外),未要求所有血培养阳性。

复杂性尿路感染:伴有解剖和功能上的异常,如尿路梗阻、尿流不畅、结石、尿路先天畸形及膀胱输尿管反流等;或有慢性肾脏疾病患者并发的尿路感染^[3]。

社区获得性腹腔感染:①中度腹腔感染:发病时间在12~48 h以内,有感染中毒症状;②重度腹腔感染:弥漫性腹腔感染,发病时间 > 48 h,有严重的感染中毒症状或合并器官功能障碍^[4]。

2. 排除标准:免疫功能缺陷者;中枢神经系统障碍者;对青霉素类、碳青霉烯类或其他 β -内酰胺类抗菌药物有过敏史者,或属过敏体质者,或有现症过敏疾患者;血液造血系统疾病患者;支原体、衣原体、军团菌、病毒、真菌、结核和立克次体等其他致病微生物感染者;近1个月内有酗酒、药物滥用者;孕妇及哺乳期妇女。

3. 临床资料:44例患者中,男性23例,女性21例,年龄42~93岁,中位年龄67.5岁;均有中度以上发热,最高体温 $38 \sim 39^{\circ}\text{C}$ 者22例(50.0%), $39 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 者13例(29.5%), 40°C 以上9例(20.5%)。44例患者随机分组为治疗组及对照组,治疗组(比阿培南组)20例,其中男性11例,女性9例,年龄42~93岁,中位年龄67.5岁。对照组(哌拉西林/他唑巴坦组)24例,其中男性12例,女性12例,年龄43~91岁,中位年龄67.0岁。

二、治疗方法

治疗组予注射用比阿培南(商品名天册), $0.3\text{ g}/\text{次}$, 3 次/d静脉滴注;对照组予注射用哌拉西林/他唑巴坦(齐鲁制药,商品名邦达), $2.25 \sim 4.5\text{ g}/\text{次}$, 3 次/d静脉滴注。其中治疗组及对照组用药间隔 $\geq 8\text{ h}$,疗程为10 d,用药前、后均行多次病原菌培养。

三、疗效评价标准

在用药72 h后,评定治疗组及对照组患者的疗效。临床疗效评定标准分为痊愈、显效、进步和无效4级。其中痊愈与显效可统称为有效,进步和无效统称为无效。有效率=(痊愈+显效)/总例数 $\times 100\%$ 。

痊愈:症状、体征、微生物学及化验检查4项均恢复正常;显效:4项中有1项未完全恢复正常者;进步:用药后病情有所好转,但不够明显者;无效:用药后病情无好转或加重者。

细菌学疗效按照细菌清除、未清除、替换来评定。具体评价标准分别为治疗中及停药后第1天细菌培养无病原菌生长为细菌清除;疗程结束后原病原菌依然存在为细菌未清除;疗程结束后原病原菌清除,但培养出新的病原菌,无感染临床表现,无需进行治疗为细菌替换。

CRP的半衰期较短,约5~7 h,一旦感染被控制,其浓度迅速回落并恢复正常^[5],应用该指标50%下降率评估抗感染疗效。

四、不良反应

治疗组及对照组用药后密切观察临床症状及各项化验变化,符合药物不良反应的,予记录及对症处理。

五、统计学处理

本研究采用SPSS 12.0统计软件,运用 χ^2 检验对治疗组及对照组相关数据分别进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料的比较

治疗组(比阿培南组)患者20例,对照组(哌拉西林/他唑巴坦组)24例,两组患者性别比、感染严重程度、联合用药患者数、感染性疾病分布、基础疾病分布差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合环丙沙星和去甲万古霉素疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),均具有可比性;联合左氧氟沙星疗效差异具有统计学意义($P < 0.05$),无可比性,见表1。

二、疗效的评价

治疗组患者痊愈 3 例, 显效 14 例, 无效 3 例, 有效率为 75.0% (15/20), CRP 下降 50% 比例为 60.0% (12/20), 其中肝硬化失代偿基础患者有效率为 90.9% (10/11), 高血压基础患者有效率为 100.0% (8/8), 糖尿病基础患者有效率为 50.0% (2/4)。对照组患者痊愈 8 例, 显效 12 例, 无效 4 例, 有效率为 70.8% (17/24), CRP 下降 50% 比例为 50.0% (12/24), 其中肝硬化失代偿基础患者有效率为 77.8% (7/9), 高血压基础患者有效率为 63.7% (9/11), 糖尿病基础患者有效率为 100.0% (5/5)。两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

三、细菌学疗效评价

两组患者抗菌药物使用前均行多次血培养、痰培养以及其他分泌物培养, 共有 13 例患者分离出病原菌, 细菌培养总阳性率为 28.9%, 治疗组细菌阳性率为 25.0% (5/20), 对照组细菌阳性率为 33.3% (8/24), 治疗 10 d 后, 治疗组细菌清除率为 70.0% (14/20), 对照组细菌清除率为 66.7% (16/24)。两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

四、细菌培养的比较

经过细菌学培养治疗组血培养阳性 2 例, 腹水培养阳性 1 例, 痰培养阳性 1 例, 尿培养阳性 1 例; 对照组血培养阳性 3 例, 痰培养阳性 2 例, 尿培养

表 1 两组患者的基本情况 (例)

项目	治疗组 (20 例)	对照组 (24 例)	χ^2	P
性别 (男/女)	11/9	12/12	0.11	> 0.05
感染性疾病 [例 (%)]			0.26	> 0.05
下呼吸道感染	8 (40.0)	11 (45.8)		
血行性感染	6 (30.0)	6 (25.0)		
复杂尿路感染	3 (15.0)	4 (16.7)		
社区获得性腹腔感染	3 (15.0)	3 (12.5)		
感染严重程度 [例 (%)]			1.254	> 0.05
中度	10 (50.0)	16 (66.7)		
重度	10 (50.0)	8 (33.3)		
联合用药 [例 (%)]	2 (10.0)	7 (29.2)	2.46	> 0.05
左氧氟沙星	0 (0.0)	7 (29.2)	6.94	< 0.05
环丙沙星	1 (5.0)	0 (0.0)	1.23	> 0.05
去甲万古霉素	1 (5.0)	0 (0.0)	1.23	> 0.05
基础疾病 [例 (%)]			2.43	> 0.05
糖尿病	4 (20.0)	5 (20.8)		
高血压	8 (40.0)	11 (45.8)		
肝硬化失代偿	11 (45.8)	9 (37.5)		
脑梗塞	1 (5.0)	3 (12.5)		
干燥综合征	0 (0.0)	1 (4.2)		
冠心病	4 (20.0)	4 (16.7)		

表 2 两组患者抗菌药物的治疗情况 [例 (%)]

项目	治疗组 (20 例)	对照组 (24 例)	χ^2	P
临床疗效			2.23	> 0.05
痊愈	3 (15.0)	8 (33.3)		
显效	14 (70.0)	12 (50.0)		
无效	3 (15.0)	4 (16.7)		
CRP 下降 50%	12 (60.0)	12 (50.0)	0.44	> 0.05
基础疾病				
糖尿病	2/4 (50.0)	5/5 (100.0)	3.21	> 0.05
高血压	8/8 (100.0)	9/11 (63.7)	1.63	> 0.05
肝硬化失代偿	10/11 (90.9)	7/9 (77.8)	0.67	> 0.05

表 3 两组患者的细菌学疗效、细菌培养及不良反应 [例 (%)]

项目	治疗组 (20 例)	对照组 (24 例)	χ^2	P
细菌学疗效			0.86	> 0.05
清除	14 (70.0)	16 (66.7)		
持续存在	6 (30.0)	7 (29.2)		
二重感染	0 (0.0)	1 (4.2)		
细菌培养	5 (25.0)	8 (33.3)	0.37	> 0.05
不良反应	2 (10.0)	6 (25.0)	1.8	> 0.05
转氨酶轻度升高	0 (0.0)	1 (4.2)		
白细胞减少	2 (10.0)	5 (20.8)		

阳性 3 例, 两组患者细菌培养阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

五、不良反应

经评价可能与药物治疗有关的不良反应统计如下, 治疗组中 2 例出现白细胞减少, 未出现药物性肝损伤, 对照组中 5 例出现白细胞减少, 出现 1 例药物性肝损伤, 两组患者不良反应发生率分别为 10.0% 和 25.0%, 差异无统计学意义, 见表 3。上述不良反应一般均无需特殊干预处理, 可自行消失, 必要时对症处理。在治疗过程中, 两组病例包括有肾脏疾病基础患者, 均未出现药物性肾损害, 治疗组患者未减少药物剂量, 对照组减少哌拉西林/他唑巴坦剂量至 2.25 g/次, 3 次/d 静脉滴注, 亦未出现药物性肾损害。

讨 论

多年临床应用证明碳青霉烯在中重度细菌感染上取得优异的疗效, 不良反应少, 能在基础疾病患者救治中赢得抢救时机, 很大程度上阻止病情加重甚至恶化。随着碳青霉烯家族的壮大, 临床应用选择更多。比阿培南作为碳青霉烯类的新成员, 亦具有广谱、强大的抗菌作用, 在临床应用上已经取得较好的疗效^[6]。本研究中比阿培南组与哌拉西林/他唑巴坦组临床有效率分别为 75% 和 70.8%, 两组患者疗效差异无统计学意义。文献报道显示哌拉西林/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%^[7], 本研究为基础疾病患者, 故有效率较过往文献报道稍低。两组单病种患者的临床疗效比较差异亦无统计学意义。两组治疗前细菌培养阳性率分别为 28.9% 和 32.0%; 治疗结束后, 治疗组细菌清除率为 70.0%, 对照组细菌清除率为 66.7%, 差异均无统计学意义。

陈春晓. 比阿培南治疗基础疾病患者中重度细菌感染的疗效分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 54-57.

44 例患者中共培养出致病菌 13 株, 药敏试验结果提示肺炎克雷伯菌、鲁氏不动杆菌以及鲍曼不动杆菌对比阿培南、哌拉西林/他唑巴坦均敏感率, 大肠埃希菌、产气肠杆菌对比阿培南均敏感, 对哌拉西林/他唑巴坦敏感和中度敏感。药敏结果显示, 所检出细菌对比阿培南的敏感性略高于哌拉西林/他唑巴坦, 表明比阿培南对临床中重度感染患者病原菌敏感性高、覆盖率高。

在不良反应方面, 治疗组和对照组分别为 10% 和 25%, 差异无统计学意义。对照组不良反应类型主要为白细胞下降和转氨酶轻度升高, 停药后大部分恢复正常, 未影响疗程。治疗组在肾功能异常患者治疗时未减少剂量, 表明比阿培南基本无肾毒性。

本研究表明以上注射用比阿培南对于经验性治疗有基础疾病患者中重度下呼吸道、泌尿道、腹腔感染有效、安全, 伴肾功能异常患者使用时无需减量。

参 考 文 献

- 1 Kuck NA, Jacobus NV, Petersen PJ, 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):1964-1969.
- 2 杜斌, 刘大为, 隆云, 等. 替卡西林/克拉维酸和头孢他啶治疗中重度感染 41 例[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(8):634-637.
- 3 王海燕主编. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:1246.
- 4 叶慧, 吕晓菊. 抗菌药物在腹腔感染中的合理应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(11):898-900.
- 5 刘茗, 郭红荣, 俞小卫. 内毒素及血清 C 反应蛋白联合测定在肺部革兰阴性菌感染中的临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(13):23-25.
- 6 Tsuchimochi N, Takuma T, Shimono N, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiological analysis of clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Infect Chem other*, 2008, 14(2):99-104.
- 7 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.

(收稿日期: 2013-08-11)

(本文编辑: 孙荣华)