

头孢羟氨苄治疗下呼吸道感染的多中心评价

头孢羟氨苄是头孢菌素类的口服抗生素,具有优于同类其他药物的药代动力学特点。单剂量口服 500 mg 头孢羟氨苄的血浆半衰期为 1.27 h,而口服相同剂量的头孢氨苄和头孢拉定的半衰期分别为 0.57 h 和 0.61 h。头孢羟氨苄的血浆半衰期约为头孢氨苄、头孢拉定的 2 倍。头孢羟氨苄的血浆半衰期长意味着作用时间长,可 bid 口服,而其他口服头孢类药物的推荐用法是 qid。

研究表明头孢羟氨苄对下呼吸道感染的病原菌有效。在体外,头孢羟氨苄比头孢拉定和头孢氨苄更能有效地杀伤化脓性链球菌。3 种药物抑制肺炎链球菌和金葡菌的效力相同。

文献报道头孢羟氨苄对化脓性链球菌和肺炎链球菌的 MIC_{50} 分别为 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 和 1.0 $\mu\text{g/ml}$,对产生或不产生青霉素酶的金葡菌,其 MIC_{50} 分别为 2.5 和 1.5 $\mu\text{g/ml}$,对克雷白肺炎球菌的 MIC_{50} 为 8 $\mu\text{g/ml}$ 。

口服 1.0 g 头孢羟氨苄 2 h 后,肺内药物浓度为 8.1 $\mu\text{g/ml}$ 。此浓度是肺炎链球菌 MIC_{50} 的 8 倍,化脓性链球菌 MIC_{50} 的 80 倍,高于青霉素酶和不产青霉素酶的金葡菌的 MIC_{50} ,与对克雷白肺炎杆菌的抑菌浓度相似。

对呼吸道病原菌的良好杀伤力及其在肺内的高浓度提示头孢羟氨苄治疗下呼吸道感染可能有效,为此设计了一个公开试验,对头孢羟氨苄在这些感染中的作用进行了评价。

材料和方法

此研究在中美洲、南美洲和欧洲的 5 个临床中心进行。研究对象为下呼吸道感染患者,包括大叶性肺炎、支气管肺炎、急性支气管炎和支气管扩张症等。用药前详细填写病历及记录体格检查结果。并进行血细胞计数、肝功能检查和尿液分析。治疗前后各测 1 次血肌酐。

治疗前 24 h 做细菌培养。如可能,取痰液、支气管灌洗液或渗出物做培养,并在治疗后重复 1 次。大叶性肺炎和支气管肺炎的诊断根据临床表现和 X 线表现。

治疗方案:口服 1.0 g, q 12 h 头孢羟氨苄 (1.0 g, bid)。至少服用 5 d 才能进行疗效评价。

疗效评定为治愈、部分治愈和治疗失败。治愈:临床症状完全消失或明显改善,治疗后细菌培养结果阴性;部分治愈:临床症状消失或明显改善,但细菌培养阳性,或细菌培养阴性但临床症状持续存在;治疗失败:临床或细菌学均无反应。

结 果

5 个临床中心共 132 名患者,年龄 16 ~ 82 岁(平均 45.2 岁),80% 为男性。132 名患者具有用头孢羟氨苄安全性与毒性方面的评价资料,但其中 7 人的资料未分析(6 人因作培养时仍在服用头孢羟氨苄胶囊,另 1 人因在治疗过程中死于原发病)。

一半以上的患者感染了肺炎链球菌,大多诊断为大叶性肺炎。绝大多数患者在开始前都有发热、咳嗽、全身不适及呼吸困难等症状。46% 的患者存在原发性肺疾患。

61 人感染严重,约占研究对象的一半。中度和轻度感染者分别为 54 人和 10 人,治疗前病程为 1 ~ 40 d,进入研究时,41 人身体情况很差,56 人一般,28 人良好。

103 人口服头孢羟氨苄胶囊 1.0 g, bid, 13 人服 2.0 g bid, 9 人服用混合剂量。疗程 5 ~ 35 d。

头孢羟氨苄对不同疾病的治疗情况列于表 1,在 125 名患者中,有 90% (112 人) 患者获得完全治愈,另外有 13 名患者获得部分治愈。

表 2 列出了头孢羟氨苄对不同致病菌的疗效。

表 1 头孢羟氨苄对不同疾病的疗效

疾 病	可评价患者数	完全治愈(%)	部分治愈(%)	
			临 床	细 菌 学
大叶性肺炎	67	60(90)	7(10)	
支气管肺炎	23	19(83)	4(17)*	
急性支气管炎	8	8(100)		
支气管扩张	10	10(100)		
肺脓肿	11	10(91)	1(9)	
肺气肿	5	5(100)		
肺囊肿	1			1(100)
总 计	125	112(90)	12(9)	1(1)

* 其中 3 人原有慢性支气管炎

表 2 头孢羟氨苄对不同致病菌的疗效

致 病 菌	可评价患者数	治愈率*** (%)	
		细菌学	临床
肺炎链球菌	69	61(88)*	69(100)
化脓性链球菌	16	15(94)	16(100)
金葡菌	10	10(100)	10(100)
流感嗜血杆菌	7	7(100)	6(86)
克雷白肺炎杆菌	5	5(100)	5(100)
其他菌	8	7(88)	8(100)
混合菌	10	8(80)**	10(100)
总计	125	113(90)	124(99)

* 其中 1 人未作细菌学反应评价; ** 其中 2 人未作细菌学反应评价; *** 包括完全治愈和部分治愈。

治疗过程中有 2 人出现副作用。1 名接受 4.0 g/d 剂量的患者诉说腹痛, 恶心、呕吐, 但能忍受无须停药。另 1 人在治疗 d 1 出现严重瘙痒, d 4 出现荨麻疹, 但也未停药, 治疗结束时症状消失, 未发现 2 人化验结果异常。

讨 论

Leitner 用体外模型模拟体内情况, 比较了头孢羟氨苄和头孢拉定、头孢氨苄的抗菌活性。培养基中 3 种药物浓度根据人体药代动力学研究得出的血清抗生素浓度做了调整。结果表明头孢羟氨苄对金葡菌、肺炎链球菌、克雷白杆菌、流感嗜血杆菌的杀菌力比其他 2 种药物更强, 3 种药物对化脓性链球菌的杀伤力相等。

在实验性鼠肺炎的治疗中, 头孢羟氨苄比头孢氨苄更有效。实验中将化脓性链球菌注入鼠气管内造成模型, 设计用药间隔及剂量水平与人相似。尽管混合鼠血清中的头孢羟氨苄浓度与头孢氨苄浓度相等, 且前者的 MIC 仅为后者的 2 倍, 但头孢羟氨苄对鼠感染致死的保护作用高达头孢氨苄的 8 倍。头孢羟氨苄能使存活链球菌的数目低至头孢氨苄治疗鼠的 1/8。

有学者提出 12 种机制来解释头孢羟氨苄

治疗实验性链球菌肺炎的优越性。感染的气管组织和分泌物中的头孢羟氨苄浓度可能高于头孢氨苄浓度。亚抑菌浓度的头孢羟氨苄可能比相同浓度的头孢氨苄更能激发肺泡巨噬细胞的吞噬作用。另一种可能是头孢羟氨苄从组织中消失后仍有杀菌效力, 这种现象称为抗生素后效应, 在其他药物中也有报道。

头孢羟氨苄治疗下呼吸道感染的效力在以前的临床研究中已证实。欧洲、美国用其治疗支气管肺炎, 最常见的致病菌是化脓性链球菌和肺炎链球菌, 美国 34 人中 24 人治愈(71%)。欧洲 119 人中 105 人治愈(88%)。仅 6 名患者对治疗无反应。另有报道头孢羟氨苄治疗 44 例大叶性肺炎的治愈率为 80%, 另有 6 人临床症状消失但停止治疗时病原菌仍存在。

本研究一半患者有严重感染, 1/3 患者健康状况很差, 但也取得了高治愈率。所有实验室及临床研究结果均提示头孢羟氨苄治疗下呼吸道感染有良好的应用前景。

王伟(山东淄博新达制药有限公司)

许风雷(山东医科大学附属医院)

摘译自 *Curr Ther Res*, 1982, 31(3) 467

(收稿: 1997-01-17)