·临床研究·

# 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)治疗中重度呼吸系统急性细菌性感染的多中心随机对照临床试验

陈　峰[1],俞海英[2],莫碧文[1],盛吉芳[2],丁连明[3],李　翀[4],尹　琦[5],刘文媛[6],付秀华[7]

(1 桂林医学院附属医院,桂林 541000;2 浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003;3 中国人民解放军陆军第81集团军医院(中国人民解放军第二五一医院),张家口 075000;4 常州市第一人民医院,常州 213003;5 同济大学附属东方医院,上海 200120;6 四川省人民医院,成都 610072;7 内蒙古医学院附属医院,呼和浩特 10050)

[摘要] **目的:**评价注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)在呼吸系统感染受试人群中的有效性和安全性。**方法:**采用多中心、随机、盲法、阳性药物平行对照。共237例患者纳入试验,其中试验组179例,用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1),对照组58例用注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(4∶1)。筛选期统一接受注射用头孢哌酮钠单药治疗3 d,治疗期试验组给予试验药3.0 g,*bid*静脉滴注;对照组给予对照药2.0 g,*tid*静脉滴注。观察两组治疗前后症状、体征、实验室检查、胸部X线检查、痰细菌培养等的变化。**结果:**两组临床治愈率分别为87.65%和78.85%;细菌清除率分别为97.89%和97.06%;综合疗效分别为86.32%和73.53%;不良反应发生率为13.79%(24/174例)、14.29%(8/56例),主要表现为转氨酶升高、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增多等,随访均恢复正常。**结论:**经过大规模Ⅲ期临床试验证明,注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)用于治疗中、重度呼吸系统急性细菌性感染安全有效,为遏制耐药菌感染提供了可选的有效药物。

[关键词] 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1);耐药菌感染;呼吸系统;盲法;随机对照;多中心临床试验

[中图分类号] R978.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)23－2194－09

# Injectable cefoperazone sodium and tazobactam sodium (6∶1) in the treatment of moderate to severe acute respiratory bacterial infections: a blind, randomized controlled, multi-center clinical trial

CHEN Feng[1], YU Hai-ying[2], MO Bi-wen[1], SHENG Ji-fang[2], DING Lian-ming[3], LI Chong[4], YIN Qi[5], LIU Wen-yuan[6], FU Xiu-hua[7]

(1 *Affiliated Hospital of Guilin Medical University*, *Guilin* 541000, *China*; 2 *The First Affiliated Hospital of of Zhejiang University*, *Hangzhou* 310003, *China*; 3 *The* 81*st Group Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army* (*The* 251*st Hospital of the Chinese People's Liberation Army*), *Zhangjiakou* 075000, *China*; 4 *The First People's Hospital of Changzhou*, *Changzhou* 213003, *China*; 5 *Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University*, *Shanghai* 200120, *China*; 6 *Sichuan Provincial People's Hospital*, *Chengdu* 610072, *China*; 7 *The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University*, *Hohhot* 10050, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the efficacy and safety of injectable cefoperazone sodium and tazobactam sodium (6∶1) for the treatment of moderate to severe acute respiratory bacterial infections. **Methods**: Totally 237

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项基金资助项目(2013ZX09301303)

[作者简介] 陈峰,男,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病诊断和治疗研究。联系电话:13977325396,E-mail:cf19781732@163.com.cn。共同第一作者:俞海英,女,博士,副主任医师,主要从事感染性疾病诊断和治疗研究。E-mail:yuhaiying@zju.edu.cn。

[通讯作者] 付秀华,女,教授,主任医师,主要从事呼吸系统疾病诊断和治疗研究。E-mail:fuxiuhua555@sohu.com。

patients with respiratory tract infections were enrolled in a randomized, double blind, multi-centerand, parallel controlled study, in which 179 in experimental group and 58 in control group ([injectable cefoperazone sodium and tazobactam sodium (4∶1)]. During the screening period, cefoperazone sodium was uniformly injected for 3 d. During the treatment period, the experimental group was given the test drug 3.0 g by intravenous drip twice a day, and the control group was given 2.0 g of control drug by intravenous drip 3 times a day. The results of symptoms, signs, laboratory examination, chest X-ray examination and sputum bacterial culture were observed before and after treatment. **Results**: In experiment group and control group, the clinical cure rates were 87.65% and 78.85%, respectively. The bacterial clearance rates were 97.89% and 97.06%. Comprehensive efficacies were 86.32% and 73.53%. Incidences of adverse reaction were 13.79% (24/174 patients) in the test group and 14.29% (8/56 patients) in the control group. The main manifestations were elevated transaminase, leucopenia, eosinophilia and so on. All patients returned to normal after follow-up. **Conclusion**: Injectable cefoperazone sodium and tazobactam sodium (6∶1) is proved to be safe and effective in the treatment of moderate to severe acute bacterial infection of respiratory system after large-scale phase Ⅲ clinical trial, providing an effective drug for the control of drug-resistant bacterial infection.

[**Key words**] cefoperazone sodium and tazobactam sodium for injection (6∶1); drug-resistant bacteria infection; acute respiratory bacterial infections; blind; randomized controlled; multi-center clinical trial

细菌耐药一直是世界难题,产 β-内酰胺酶的耐药菌是其中的重要分支,细菌对头孢哌酮的耐药程度依然严峻。遏制细菌耐药需要多部门合作,多环节发力,进行新型抗生素的研发,成熟产品的重塑是其中的重要抓手。中国医院耐药监测网 CHINET 公布的 2020 年 1—12 月的耐药监测结果显示[1],排名前 5 位的临床分离菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,其中呼吸系统、泌尿系统、血液、伤口脓液标本菌种分布中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌均排在前 5 名,脑脊液中肺炎克雷伯菌为分布第 3 的病原菌。肺炎克雷伯菌的分离率从 2005 年以来出现逐年上升的趋势,大肠埃希菌对头孢曲松的耐药率从 2005 年的 51.9% 上升至 2012 年的最高点 61.7%,之后呈现微弱下降,但一直维持在 50% ~60% 之间波动。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是呼吸系统和泌尿系统常见致病菌,患者数量多,研发抗耐药抗生素成为全世界共同努力的课题。WHO 在 2021 年 4 月发布的一篇关于 2020 年开展临床研究和临床前研究的抗生素全球概况和分析报告中可以看到[2],目前开展临床研究的抗生素属于小分子化合物的有 43 个,其余 27 个为非传统的抗体、疫苗等。43 个小分子化合物中有 26 个是针对 WHO 优先病原菌进行开发的,值得注意的是,26 个中有 11 个为 β 内酰胺类-β 内酰胺酶抑制剂复方制剂。

湘北威尔曼制药股份有限公司于 2004 年开始与中国药科大学合作研发注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1),历经 10 余年,在 2021 年 4 月成功获得国家药品监督管理局批准(国药准字 H20210015,国药准字 H20210014)。Ⅲ期临床研究从 2009 年开始,由广西医科大学第一附属医院牵头组织,浙江大学医学院第一医院、上海市第六人民医院、常州市第一人民医院、中国人民解放军第二五一医院、上海市东方医院、内蒙古医学院附属医院、吉林大学第一医院、四川省人民医院、桂林医学院附属医院、武汉大学中南医院共同参与,对该改良型新药(原化药 1.5 类)的临床疗效与安全性进行了验证,现将其Ⅲ期呼吸系统感染确证性临床研究结果报道如下。

## 对象与方法

### 1 病例选择

本试验采用随机、盲法、阳性药平行对照、多中心非劣效试验设计[3-4]。样本量及病例分配:试验组与对照组病例数比例为 3∶1,采用按试验中心分层随机方法,随机分配编码由统计学专业人员采用 SAS 软件在计算机上模拟产生。受试者在单药筛选期和用药结束后 1 ~2 d 进行胸部 X 线检查和细菌学培养及种属鉴定。诊断依据:普通高等教育“十一五”国家级规划教材《内科学》第七版。

**1.1 入选标准** ① 同意参加本临床试验并签署知情同意书的患者。② 年龄 18 ~70 岁,性别不限的住院患者或依从性良好的门诊患者。③ 确诊为呼

吸系统急性细菌感染(中、重度),需要进行全身抗菌药物治疗的患者,呼吸系统感染需有 X 线诊断证实。④ 细菌培养为对头孢哌酮钠单药耐药,对试验药和对照药均敏感的产 β-内酰胺酶的细菌,或虽未培养出致病菌,但临床诊断为细菌性感染者(此类受试者不超过 40%)。⑤ 接受头孢哌酮钠单药治疗 72 h 无效者。⑥ 近期无生育计划的育龄妇女(开始试验前 72 h 内尿妊娠试验阴性),并同意在研究期间采取有效避孕措施者。

**1.2 排除标准** ① 对本试验药物成分头孢哌酮和/或他唑巴坦钠或其他头孢菌素、β-内酰胺酶抑制剂类药物及青霉素过敏者,或高度过敏体质者。② 严重心、肝、肾疾病,或谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)超过正常值上限 2 倍,肌酐(Cr)超过正常值上限者。③ 进食不良或非经口营养的患者。④ 血液病、晚期肿瘤及中枢神经系统疾病(如癫痫)或其他系统严重或进行性疾病者。⑤ 有精神疾患不能合作者。⑥ 必须联合应用其他抗菌药物的严重感染者。⑦ 有酗酒史的患者。⑧ 妊娠或准备妊娠的妇女,哺乳期妇女。⑨ 入选前 3 个月内参加过其他临床试验者。剔除、脱落和中止试验标准参照常规临床试验规定。

**1.3 剔除病例标准** 不符合纳入标准而被误纳者或符合排除标准中任一项者。虽符合入选标准但入选后未曾用药者,或无任何复诊记录者。试验期间用药不符合方案规定者。

**1.4 中止试验标准** 中止试验是指临床试验尚未按方案结束,中途停止全部试验。中止试验的目的主要是为了保护受试者权益,保证试验质量,避免不必要的经济损失。中止试验的标准:试验过程中发生严重的安全性问题,应及时中止试验。试验过程中发现药物不具有临床价值,应中止试验。在试验过程中发现临床试验方案有重大失误,难以评价药物效应;或者一项设计较好的方案,在实施中发生了严重偏差,再继续下去难以评价药物效应。申办者要求中止(如经费原因、管理原因等)。国家药品监督管理局因某种原因勒令中止试验。

## 2 试验药品与治疗方案

**2.1 试验药品** 试验药:注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1),由湘北威尔曼制药股份有限公司提供,规格:1.0 g·支$^{-1}$,批号:080401/100401/111201,有效期 2 年。对照药:注射用哌酮钠他唑巴坦钠(4∶1),由海南通用三洋药业有限公司生产,国药准字:H20030932,规格:1.0 g·支$^{-1}$,批号 090507,有效期 2 年。筛选期用药:注射用头孢哌酮钠,由悦康药业集团有限公司提供,国药准字:H20034153,规格:2.0 g·支$^{-1}$,批号:0907011/0910011/0911011/00210501,有效期 2 年。

所有试验用药均由湘北威尔曼制药股份有限公司提供。试验药和对照药统一外包装,每个包装内含 14 d 的试验期用药和 1 支皮试药。每个包装均需粘贴带有药物编号的标签,标签内容有批件号、药物编号、药物名称、适应证、规格、用法用量、贮藏方法、批号、有效期、药物供应单位,并标明“仅供临床研究使用”字样。

**2.2 治疗方案** 筛选期:符合筛选条件的受试者统一接受注射用头孢哌酮钠单药治疗 3 d。用药前做皮肤敏感试验。注射用头孢哌酮钠 2.0 g,溶解于 100 mL 生理盐水,静脉滴注,每 12 h 1 次,滴注时间不少于 30 min。试验期:用药前做皮肤敏感试验。

试验组:注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)3.0 g,用 10 mL 生理盐水溶解后并稀释至 100 mL,静脉滴注,每 12 h 1 次,滴注时间不少于 30 min。

对照组:注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(4∶1)2.0 g,用 10 mL 生理盐水溶解后并稀释至 100 mL,静脉滴注,每 12 h 1 次,滴注时间不少于 30 min。

疗程及随访:筛选期 3 d,治疗期 7 ~ 14 d,根据病种及病情程度而定。治疗结束 1 周后对痊愈和症状、体征有明显改善的受试者进行随访;对症状、体征持续或恶化的受试者或症状、体征有一定程度改善但仍需要改变治疗或增加治疗方案的受试者直接判定为无效,不需要随访。

研究期间不得使用其他抗菌药物;如因其他原因需合并应用其他类型药物时,应在病例报告表及研究病历中的合并用药栏中,注明合用药物的化学名称、商品名称、用药时间、剂量和原因。

## 3 有效性观察指标及疗效评定标准[5-6]

**3.1 临床观察指标** 所有入选对象均由参加本研究的临床研究者详细询问病史,做体格检查,并及时记录在病例报告表(CRF)中。观察并记录受试者与感染有关的症状、体征变化情况。呼吸系统疾病重点观察记录发热、咳嗽、咳痰、胸痛和肺部啰音、胸部 X 线等指标。采用病情评分表对精神状态、生命体征、核心实验室检查指标、X 线检查结果等进行打分,总积分 = 全身症状累积评分 + 局部症状累积评分,本试验入选总积分≥9 的中、重度泌尿系统感染

患者,病情严重程度评分在 CRF 上进行记录。

**3.2 实验室检查指标** 包括常规检查项目和细菌学检查。

常规检查项目:单药筛选期前(-4 d):受试者进行胸部 X 线和血常规检查,所有受试的育龄期妇女做妊娠试验。入组前:受试者进行血常规、尿常规、肝肾功能、凝血酶原时间和 12 导联心电图检查。所有受试的育龄期妇女做妊娠试验。用药 d 4:行血常规检查。用药结束后 1 ~ 2 d:行血常规、尿常规、肝肾功能、凝血酶原时间和 12 导联心电图检查、胸部 X 线检查。所有受试的育龄期妇女做妊娠试验。随访(用药结束后 7 d):用药结束时,血常规和/或胸部 X 线检查仍未恢复正常者,需在随访时复查。

细菌学检查:在单药筛选期前,对所有受试者采集感染部位的标本痰液做细菌培养和种属鉴定。对培养出的细菌采用纸片法做药物敏感试验。对单药耐药复方敏感的细菌进行 β-内酰胺酶或超广谱 β-内酰胺酶检测。用药结束后 1 ~ 2 d,对所有受试者采集感染部位的标本痰液做细菌培养和种属鉴定。随访(用药结束后 7 d):对用药结束后细菌培养仍为阳性的受试者,再做细菌培养和种属鉴定。保留菌株在试验结束后统一送至中心实验室做最低抑菌浓度(MIC)。

**3.3 疗效判断标准** 参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》第二稿(2014 年 7 月)。疗效评价从临床疗效、细菌学疗效和综合疗效评定 3 个方面分别进行,并综合考虑。主要疗效指标为临床疗效,次要疗效指标为细菌学疗效和综合疗效。

## 4 不良事件观察和处理

严格按照 GCP 及我国药品不良反应报告和监测管理相关办法收集、记录、评估、处理、报告。所有不良事件都应追踪观察至正常或用药前水平,以确保受试者的安全。随访方式可以根据不良事件的种类及轻重程度选择住院、门诊、家访和电话等形式。

## 5 数据管理和统计分析

CRF 由研究者填写,经临床监查员检查合格后交付专职的数据管理员,建立数据库。数据库经过人工和计算机审核,经过数据清理,答疑后进行盲态审核,锁定数据库供统计分析。统计分析采用 SAS 9.0 统计分析软件进行。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,比较采用 $t$ 检验、方差分析(ANOVA)或非参数检验。计数资料采用频数(构成比)进行统计描述,采用 $\chi^2$ 检验或非参数检验。疗效指标用全分析集(FAS)和符合方案数据集(perprotocol set,PPS)分别进行分析,安全性分析采用安全性数据集进行分析。所有的统计检验均采用双侧检验,给出统计量及确切概率 $P$ 值,以 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。细菌学疗效和综合疗效仅评价细菌培养阳性病例,临床疗效评价所有病例。两组细菌清除率和临床治愈率比较用非疗效性检验的方法:取单侧 $\alpha = 0.025$,非劣效界值为 0.15。对综合疗效的比较采用控制中心效应的 CMH 方法。

# 结 果

## 1 一般情况

本试验共入组患者 237 例,其中对照组和试验组分别为 58 例和 179 例。对照组和试验组分别有 52 例和 171 例进入 FAS 集,分别有 50 例和 153 例进入 PPS 集,分别有 56 例和 174 例进入安全性分析集(safety set,SS)。对照组和试验组分别有 1 例和 5 例脱落,分别有 6 例和 15 例剔除,两组脱落、剔除率差别无统计学意义(详见表 1)。两组患者基线人口学特征、生命体征、身高、体重以及合并疾病、过敏史、临床诊断和病情程度等差异均无统计学意义。

**表 1** 组间脱落剔除发生率的比较

| 组别 | 完成例数 | 脱落剔除例数 | 合计 | 脱落剔除率/% | 检验方法 | 统计量 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | 159 | 20 | 179 | 11.17 | 卡方检验 | 0.03 | 0.852 0 |
| 对照组 | 51 | 7 | 58 | 12.07 | | | |

## 2 依从性分析

除脱落剔除病例外,试验组和对照组分别有 8 例和 1 例因部分检验未做而依从性差的病例。试验结局均为完成,全部进入 FAS 集和 SS 集,全部未进入 PPS 集。

## 3 合并用药情况

两组间合并用药比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

**表 2** 合并用药情况及比较

| 组别 | 无合并用药 | 有合并用药 | 合计 | 合并用药发生率/% | 检验方法 | 统计量 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | 107 | 67 | 174 | 38.51 | 卡方检验 | 0.12 | 0.732 2 |
| 对照组 | 33 | 23 | 56 | 41.07 | | | |

## 4 组间基础数据的情况比较(FAS)

采用卡方检验对性别、病例来源、合并疾病进行检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。采用确切概率法对过敏史进行检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。采用 CMH 方法对临床诊断、妊娠试验和病情程度进行检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。本试验纳入病种中最多的为细菌性肺炎(39.91%,89/223 例),其次为慢性支气管炎急性发作(24.22%,54/223 例)、急性气管-支气管炎(18.83%,42/223 例)、支气管扩张合并感染(17.04%,38/223 例),详见表 3。

**表 3** 组间基础数据(计数资料/等级资料)的情况及比较(FAS) *n*(%)

| 项目 | A 组 | B 组 | 检验方法 | 统计量 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | | | | | |
| 男 | 34(65.38) | 92(53.80) | 卡方检验 | 2.18 | 0.140 1 |
| 女 | 18(34.62) | 79(46.20) | | | |
| 合计 | 52(100.00) | 171(100.00) | | | |
| 合并疾病 | | | | | |
| 无 | 40(76.92) | 126(73.68) | 卡方检验 | 0.22 | 0.639 2 |
| 有 | 12(23.08) | 45(26.32) | | | |
| 合计 | 52(100.00) | 171(100.00) | | | |
| 过敏史 | | | | | |
| 无 | 52(100.00) | 168(98.25) | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 有 | 0(0.00) | 3(1.75) | | | |
| 合计 | 52(100.00) | 171(100.00) | | | |
| 临床诊断 | | | | | |
| 细菌性肺炎 | 21(40.38) | 68(39.77) | CMH 检验 | 1.02 | 0.796 7 |
| 支气管扩张症合并感染 | 11(21.15) | 27(15.79) | | | |
| 急性气管-支气管炎 | 9(17.31) | 33(19.30) | | | |
| 慢性支气管炎急性发作 | 11(21.15) | 43(25.15) | | | |
| 合计 | 52(100.00) | 171(100.00) | | | |
| 妊娠试验(女性) | | | | | |
| 阴性 | 4(22.22) | 25(31.65) | CMH 检验 | 5.96 | 0.113 7 |
| 阳性 | 0(0.00) | 0(0.00) | | | |
| 绝经期 | 14(77.78) | 39(49.37) | | | |
| 已采取避孕措施 | 0(0.00) | 13(16.46) | | | |
| 其他情况 | 0(0.00) | 2(2.53) | | | |
| 合计 | 18(100.00) | 79(100.00) | | | |
| 病情程度 | | | | | |
| 轻度 | 0(0.00) | 0(0.00) | CMH 检验 | 0.31 | 0.574 7 |
| 中度 | 46(88.46) | 146(85.38) | | | |
| 重度 | 6(11.54) | 25(14.62) | | | |
| 合计 | 52(100.00) | 171(100.00) | | | |

## 5 疗效指标

**5.1 主要疗效指标** 细菌学疗效评价:FAS 集中本试验疗前培养出致病菌主要为肺炎克雷伯菌(40.31%,52/129 例),其次为大肠埃希菌(27.13%,35/129 例)、鲍曼不动杆菌(6.2%,8/129 例)、铜绿假单胞菌(5.43%,7/129 例)等,详见表 4。

**表 4** 两组治疗前致病菌检测为阳性的详细情况

| 项目 | FAS | | PPS | |
|---|---|---|---|---|
| | 对照组/% | 试验组/% | 对照组/% | 试验组/% |
| 豚鼠气单胞菌 | 1(2.94) | 0(0.00) | 1(2.94) | 0(0.00) |
| 植生克雷伯菌(植生拉乌尔菌) | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 阴沟肠杆菌 | 2(5.88) | 2(2.11) | 2(5.88) | 2(2.25) |
| 液化沙雷菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 铜绿假单胞菌 | 1(2.94) | 6(6.32) | 1(2.94) | 4(4.49) |
| 溶血葡萄球菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 流感嗜血杆菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 克泽氏柠檬酸杆菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 金黄色葡萄球菌 | 0(0.00) | 3(3.16) | 0(0.00) | 3(3.37) |
| 弗劳地枸橼酸杆菌 | 1(2.94) | 2(2.11) | 1(2.94) | 2(2.25) |
| 肺炎链球菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 肺炎克雷伯菌 | 13(38.24) | 39(41.05) | 13(38.24) | 36(40.45) |
| 恶臭假单胞菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 大肠埃希菌 | 9(26.47) | 26(27.37) | 9(26.47) | 25(28.09) |
| 产酸克雷伯菌 | 3(8.82) | 3(3.16) | 3(8.82) | 3(3.37) |
| 产气巴斯德菌 | 0(0.00) | 1(1.05) | 0(0.00) | 1(1.12) |
| 布氏枸橼酸杆菌 | 1(2.94) | 1(1.05) | 1(2.94) | 1(1.12) |
| 鲍曼不动杆菌 | 3(8.82) | 5(5.26) | 3(8.82) | 5(5.62) |
| 合计 | 34(100.00) | 95(100.00) | 34(100.00) | 89(100.00) |

m-FAS 集中,对照组细菌学疗效评价为清除和假定清除的有 33 例,细菌清除率为 97.06%;试验组的有 93 例,细菌清除率为 97.89%。m-PPS 集中,对照组细菌学疗效评价为清除和假定清除的有 33 例,细菌清除率为 97.06%;试验组的有 87 例,细菌清除率为 97.75%。值得一提的是,治疗前培养出的 8 例鲍曼不动杆菌和 7 例铜绿假单胞菌,用药结束后 1 ~ 2 d 只有 1 例未转阴,其余均转阴,详见表 5。Logsitic 回归分析的结果为:试验组相对于对照组的相对危险度(OR)及其 95% CI 在 FAS 集和 PPS 集中分别为 1.36(0.11,16.86)和 1.20(0.10,15.10)。非劣效分析采用细菌清除率进行计算,以 15% 为界值:B 相对于对照组,FAS 集和 PPS 集分析结果一致,单侧检验的 $P$ 值均小于 0.025,显示试验组非劣效于对照组,详见表 6。

**表 5** 两组治疗前后阴转率情况及比较

| 项目 | FAS | | PPS | |
|---|---|---|---|---|
| | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 |
| 治疗前阳性例数 | 34 | 95 | 34 | 89 |
| 用药结束后 1 ~ 2 d | | | | |
| 未转阴例数 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 转阴例数 | 33 | 93 | 33 | 87 |
| 阴转阳例数 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 合计 | 34 | 96 | 34 | 90 |
| 阴转率/% | 97.06 | 97.89 | 97.06 | 97.75 |
| 组间转变比较 | | | | |
| 统计量 | 0.43 | | 0.43 | |
| $P$ 值 | 0.806 1 | | 0.807 6 | |

**表 6** 细菌学疗效评价的非劣效分析结果

| 项目 | m-FAS | | | | m-PPS | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 试验组细菌清除率/% | 对照组细菌清除率/% | 统计量 | $P$ 值 | 试验组细菌清除率/% | 对照组细菌清除率/% | 统计量 | $P$ 值 |
| 试验组-对照组 | 97.89 | 97.06 | 5.26 | <0.000 1 | 97.75 | 97.06 | 5.04 | <0.000 1 |

临床疗效评价：FAS 集中，对照组临床疗效评价为临床治愈有 41 例，临床治愈率为 78.85%；试验组有 149 例，临床治愈率为 87.65%。PPS 集中，对照组临床疗效评价为临床治愈有 39 例，临床治愈率为 78.00%；试验组有 135 例，临床治愈率为 88.24%，详见表 7。Logsitic 回归分析的结果为：试验组相对于对照组的相对危险度（OR）及其 95% CI 在 FAS 集和 PPS 集分别为 1.92（0.85，4.32）和 2.15（0.93，4.99）。非劣效分析采用临床治愈率进行计算，以 15% 为界值：对照组相对于试验组，FAS 集和 PPS 集分析结果一致，单侧检验的 $P$ 值均小于 0.025，显示试验组非劣效于对照组，详见表 8。

**表 7** 两组治疗后临床疗效变化情况及比较

| 项目 | FAS | | PPS | |
|---|---|---|---|---|
| | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 |
| 临床疗效 | | | | |
| 临床治愈/$n$(%) | 41(78.85) | 149(87.65) | 39(78.00) | 135(88.24) |
| 临床无效/$n$(%) | 11(21.15) | 21(12.35) | 11(22.00) | 18(11.76) |
| 合计 | 52(100.00) | 170(100.00) | 50(100.00) | 153(100.00) |
| 临床治愈率/% | 78.85 | 87.65 | 78.00 | 88.24 |
| 两组临床治愈率比较 | | | | |
| 统计量 | 2.42 | | 3.19 | |
| $P$ 值 | 0.120 0 | | 0.074 1 | |
| 临床治愈率差值及 95% CI | −8.80(−20.95，3.35) | | −10.24(−22.80，2.33) | |

**表 8** 临床疗效评价的非劣效分析结果

| 项目 | FAS | | | | PPS | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 试验组治愈率/% | 对照组治愈率/% | 统计量 | $P$ 值 | 试验组治愈率/% | 对照组治愈率/% | 统计量 | $P$ 值 |
| 试验组-对照组 | 87.65 | 78.85 | 4.28 | <0.000 1 | 88.24 | 78.00 | 4.43 | <0.000 1 |

**5.2 次要疗效指标** 综合疗效评价：m-FAS 集中，对照组综合疗效评价为痊愈有 25 例，综合疗效痊愈率为 73.53%；试验组综合疗效评价为痊愈有 82 例，综合疗效痊愈率为 86.32%。两组临床治愈率比较无统计学差异。m-PPS 集中，对照组综合疗效评价为痊愈有 25 例，综合疗效痊愈率为 73.53%；试验组综合疗效评价为痊愈有 76 例，综合疗效痊愈率为 85.39%。两组临床治愈率比较无统计学差异，详见表 9。

**表 9** 两组治疗后综合疗效情况及比较

| 项目 | m-FAS | | m-PPS | |
|---|---|---|---|---|
| | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 |
| 综合疗效 | | | | |
| 痊愈/$n$(%) | 25(73.53) | 82(86.32) | 25(73.53) | 76(85.39) |
| 无效/$n$(%) | 9(26.47) | 13(13.68) | 9(26.47) | 13(14.61) |
| 合计/$n$(%) | 34(100.00) | 95(100.00) | 34(100.00) | 89(100.00) |
| 痊愈率/% | 73.53 | 86.32 | 73.53 | 85.39 |
| 两组痊愈率比较 | | | | |
| 统计量 | 3.06 | | 2.61 | |
| $P$ 值 | 0.080 3 | | 0.105 9 | |
| 痊愈率差值及 95% CI | −12.79(−29.15，3.57) | | −11.86(−28.41，4.68) | |

综合疗效只评价治疗前阳性受试者

**5.3 安全性结果及评价** 不良事件评价:对照组发生 9 例不良事件,发生率 16.07%;试验组发生 27 例不良事件,发生率为 15.52%。两组不良事件发生率无统计学差异。对照组发生 8 例不良反应,发生率 14.29%;试验组发生 24 例不良反应,发生率为 13.79%。两组不良反应发生率比较无统计学差异,详见表 10。两组均无严重不良事件发生。

**表 10** 各类型不良事件发生结果与比较

| 项目 | 对照组 | | | 试验组 | | | 两组发生率比较 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例次 | 例数 | 发生率/% | 例次 | 例数 | 发生率/% | 检验方法 | 统计量 | *P* 值 |
| 白细胞减少 | 2 | 2 | 3.57 | 9 | 9 | 5.17 | 校正卡方检验 | 0.02 | 0.897 9 |
| 发热 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 尿白细胞异常 | 1 | 1 | 1.79 | 0 | 0 | 0.00 | 确切概率法 | | 0.243 5 |
| 尿白细胞异常、尿红细胞异常 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 嗜酸性粒细胞增多 | 1 | 1 | 1.79 | 2 | 2 | 1.15 | 确切概率法 | | 0.568 9 |
| 血肌酐升高 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 血清总胆红素升高 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 血小板减少 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 血小板增多 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |
| 晕厥 | 1 | 1 | 1.79 | 0 | 0 | 0.00 | 确切概率法 | | 0.243 5 |
| 转氨酶升高 | 4 | 4 | 7.14 | 12 | 12 | 6.90 | 校正卡方检验 | 0.00 | 1.000 0 |
| 转氨酶升高、碱性磷酸酶升高 | 0 | 0 | 0.00 | 1 | 1 | 0.57 | 确切概率法 | | 1.000 0 |

实验室检查:除上述实验室指标异常已作为不良事件统计外,其余受试者的血常规、尿常规、肝肾功能、凝血酶原时间和心电图检查均未出现与试验药物相关的异常变化。

本试验结束后将致病菌统一送至中心实验室进行 MIC 测定,结果显示致病菌最多的为肺炎克雷伯菌,其次为大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等,与国内泌尿系统耐药菌监测结果一致。分离的病原菌对头孢哌酮单药的 $MIC_{90}$ 约为复方制剂的 8~16 倍,结果表明本试验纳入的中、重度呼吸系统细菌性感染患者对头孢哌酮单方全部耐药,对复方敏感性较高。复方注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)是可以用于头孢哌酮钠单方耐药患者的治疗选择之一。

## 讨 论

头孢哌酮于 20 世纪 70 年代由日本 Toyama 化学公司发明[7],刚诞生时以其具有抗铜绿假单胞菌活性而与其他头孢类抗生素不同,单次给药剂量为 1~3 g,每日给药 2~3 次,对于中、重度严重感染,需要单次中剂量、高频率给药或者单次高剂量、中高频率给药。此外,胆汁排泄率较高,只有约 20% 药物通过肾脏清除,因此,只有当严重胆道梗阻或合并肝肾功能障碍时才需调整用药[8]。

他唑巴坦抑酶活性的报道最早由 Aronoff 发表于 1984 年[9],早在 1986 日本神户学院研究所化疗系和日本大鹏药品工业株式会社就报道了他唑巴坦钠与哌拉西林钠配伍的协同效应[10]。他唑巴坦从发现至今已在临床广泛使用近 40 年,在酶抑制剂中一直保持着先进性,2014 年 FDA 批准的新的复方制剂 Zerbaxa Injection 为头孢洛拉与他唑巴坦的复方制剂,该新产品的成功上市说明他唑巴坦的安全有效性再次得到认可,仍然在对抗耐药菌的战斗中发挥着举足轻重的作用。对炭疽芽孢杆菌编码的 a 类 β-内酰胺酶基于机制的抑制试验中,Bhattacharya 等[11]在试验结果报告中首先报道他唑巴坦有较佳的抑制分离常数,阿维巴坦同样也是良好的抑制剂,所有的酶抑制剂均比碳青霉烯类有明显更好的酶结合潜力。有趣的是在这个试验中,被誉为最后一道防线的碳青霉烯类表现出较弱的抑制活性。

头孢哌酮钠蛋白结合率较高,约 80% ~95%,血药浓度越高,蛋白结合率越高。人体药动学:给药 3 g,静脉持续滴注 15 min,8 h 时血药浓度为 9 $\mu g \cdot mL^{-1}$,12 h 为 2 $\mu g \cdot mL^{-1}$[12]。根据抗菌药药动学/药效学(PK/PD)理论,单次给药 3 g,持续滴注 >15 min,*bid*,对于 MIC≤8 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的大部分致病菌有比较理

想的达标概率(probability of target attainment,PTA)。头孢哌酮钠单方刚上市时显示出对铜绿假单胞菌较好的抗菌活性,主要用于呼吸系统感染、腹腔感染、胆道感染和轻度泌尿系统感染。本试验在单方日总剂量不变的情况下,考察注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)*bid* 给药的疗效和安全性。与同类药 4∶1 配比比较,*bid*,临床使用更为方便,医护人员操作性好,人为差错会更少,安全性更高,患者依从性更佳。单次给药剂量更高,为 3 g,起始血药浓度更高,对更高 MIC 范围的敏感致病菌具有更强的清除能力。与 8∶1 配比比较,注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)单次他唑巴坦的用量为 0.5 g,与其他他唑巴坦品种中他唑巴坦用量一致,能满足持续抑制酶活性的需求,而 8∶1 给药方案中他唑巴坦用量为每次 0.125 ~ 0.25 g,显著低于其他的他唑巴坦品种中他唑巴坦的用量,可能无法保证达到持续抑制酶活性的作用[13]。综合本试验结果及分析,注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(6∶1)用于治疗中、重度呼吸系统急性细菌性感染安全有效,与同类品种相比具有优势,为遏制耐药菌感染提供了可选的有效药物。

在非劣效性评价中,本试验主要疗效指标评估窗口期为治疗结束后(7 ± 2) d,与美国指导原则建议的治疗 d 3 ~ d 5 和治疗结束后均进行评估有差异[14],一般来说,抗菌药物治疗 3 ~ 5 d 就会有结果,本试验只对该窗口的症状体征进行评估,在后期试验中可以考虑增加此窗口的主要疗效指标的评估。在试验结束后,我们对保存的细菌进行了流行病学研究,测定了 MIC,分离的病原菌对头孢哌酮单药的 $MIC_{90}$ 约为复方制剂的 8 ~ 16 倍,由此可见,复方制剂体外抗菌活性较单药高[15]。

本产品属于改良型创新药,值得一提的是,不管是新分子、新机制还是改良型新药临床中均有产生耐药的可能,使用得当患者均有获益的希望。当我们看到新型抗菌药物日益凋零,研发瓶颈长期未攻破,特别是针对耐药菌的感染,保留像头孢哌酮这样使用历史悠久的头孢类广谱抗生素,使之在未来仍然对耐药菌具有疗效变得很有必要(**致谢**:本研究的顺利完成得到浙江大学医学院附属第一医院盛吉芳主任、郑临主任、王捷主任;常州市第一人民医院刘皓主任、张素娟主任、张秋娣主任、李翀主任、徐雄主任;中国人民解放军第二五一医院丁连明主任、王春霞主任;上海市东方医院梁永杰主任;内蒙古医学院附属医院付秀华主任、崔丽英主任、郭素芳主任、高俊珍主任;四川省人民医院刘跃建主任医师;桂林医学院附属医院莫碧文教授及院长;上海市第二军医大学卫生统计学教研室贺佳教授;广州博济医药生物技术股份有限公司的大力支持)。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] 胡付品,郭燕,吴湜,等. CHINET 中国细菌耐药监测结果[EB/OL]. (2021 - 02 - 22). http://www.chinets.com/Document.

[2] WHO. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis[EB/OL]. (2021 - 04 - 15). https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303.

[3] FDA CDER. Guidance for industry antibacterial drug products: use of noninferiority trials to support approval[EB/OL]. (2010 - 11 - 29). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/antibacterial-drug-products-use-noninferiority-studies-support-approval.

[4] NMPA CDE. 抗菌药物非劣效临床试验设计技术指导原则[S]. 2012.

[5] NMPA CDE. 抗菌药物临床试验技术指导原则[S]. 2015.

[6] NMPA CDE. 社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则[S]. 2020.

[7] JACKSON EA, CARDONI AA, LYON JA. Cefoperazone (cefobid, pfizer)[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1983, 17(1): 7 - 11.

[8] CRAIG WA, GERBER AU. Pharmacokinetics of cefoperazone: a review[J]. *Drugs*, 1981, 22(1): 35 - 45.

[9] ARONOFF SC, JACOBS MR, JOHENNING S, *et al*. Comparative activities of the beta-lactamase inhibitors YTR 830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, 26(4): 580 - 582.

[10] APPELBAUM PC, JACOBS MR, SPANGLER SK, *et al*. Comparative activity of beta-lactamase inhibitors YTR 830, clavulanate, and sulbactam combined with beta-lactams against beta-lactamase-producing anaerobes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, 30(5): 789 - 791.

[11] BHATTACHARYA S, PADHI AK, JUNGHARE V, *et al*. Understanding the molecular interactions of inhibitors against Bla1 beta-lactamase towards unraveling the mechanism of antimicrobial resistance[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 177: 337 - 350.

[12] FDA. 头孢哌酮钠(CEFOBID®)说明书[EB/OL]. [2021 - 06 - 25]. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB01329.pdf? 1559236712.

[13] 刘毅, 付四海, 高太平, 等. 头孢哌酮与 β-内酰胺酶抑制剂复方研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2018, 39(2): 135 - 140.

[14] FDA CDER. Community-acquired bacterial pneumonia: developing drugs for treatment guidance for industry[EB/OL]. (2020 - 06 - 24). https://www.fda.gov/media/75149/download.

[15] 赵磊, 何晓静, 李晓冰, 等. 临床常用头孢菌素类抗菌药物药品说明书评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1872 - 1876.


编辑:杨青/接受日期:2021 - 10 - 04