

## 注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠 I 期临床耐受性试验研究

王宪刚<sup>1</sup> 徐楠<sup>1,\*</sup> 郑莉<sup>1</sup> 文才<sup>1</sup> 王颖<sup>1</sup> 陈娟<sup>2</sup>

(1 四川大学华西医院临床药理研究所, 成都 610041;

2 深圳信立泰药业股份有限公司, 深圳 518040)

**摘要:** 目的 评价健康受试者单次及连续静滴注射用头孢呋辛钠舒巴坦钠的安全性和耐受性。方法 根据新药临床试验指导原则设计试验, 66 例健康受试者分别单次静滴 0.75g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g、7.5g、9.0g 或连续静滴 7.5g、9.0g 注射用头孢呋辛钠舒巴坦钠, 用药后对受试者进行临床观察, 实验室检查及心电图检查。结果 66 名受试者全部完成了研究, 在连续给药 9.0g 剂量组: 1 例受试者出现静脉刺激症状, 输液结束后缓解; 1 受试者出现轻度腹泻, 伴有白细胞计数轻度降低, 停药 3 日后复查回复正常, 均无特殊处理, 自行好转。其余受试者未出现不良事件。结论 单次及连续应用注射用头孢呋辛钠舒巴坦钠安全性, 耐受性良好。

**关键词:** 头孢呋辛钠; 舒巴坦钠; 安全性; 耐受性

中图分类号: R978.1<sup>1</sup> 文献标识码: A

## Phase I clinical toleratnce study of cefuroxime/sulbactam

Wang Xian-gang<sup>1</sup>, Xu Nan<sup>1</sup>, Zheng Li<sup>1</sup>, Wen Cai<sup>1</sup>, Wang Ying<sup>1</sup> and Chen Juan<sup>2</sup>

(1 Department of Clinical Pharmacology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041;

2 Shenzhen saluberis pharmaceuticals CO., LTD, Shenzhen 518040)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the safety and tolerance of cefuroxime/sulbactam intravenous infusion in Chinese healthy volunteers. **Methods** The trial protocol was designed according to the Good Clinical Practice(GCP). 66 healthy volunteers were received a single dose intravenous infusion of 0.75g, 1.5g, 3.0g, 4.5g, 6.0g, 7.5 g and 9.0g or multiple doses intravenous infusion of 7.5g, 9.0g cefuroxime/sulbactam respectively. Clinical symptoms, laboratory parameters and electrocardiogram were monitored during the trial. **Results** Sixty-six healthy volunteers were well tolerated with the cefuroxime/sulbactam. During the study of multiple doses intravenous infusion of 9.0g cefuroxime/ sulbactam, only 3 cases of adverse events were found, such as vein irritation, mild diarrhea, transient leukopenia, but the adverse events were relief quickly. **Conclusion** Cefuroxime/sulbactam was safe and well tolerated after single dose and multiple doses administrated in Chinese subjects.

**KEY WORDS** Cefuroxime; Sulbactam; Safety; Tolerance

头孢呋辛(cefuroxime)为第二代头孢菌素,其抗菌谱广,抗菌活性较强,对革兰阴性菌作用优于第一代头孢菌素,对革兰阳性菌作用优于第三代头孢菌素<sup>[1]</sup>。随着头孢呋辛在临床的广泛使用,许多临床病原菌对头孢呋辛产生耐药性。舒巴坦为半合成 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,与头孢呋辛合用时出现协同作用<sup>[2]</sup>,可以增强头孢呋辛的体外抗菌活性,其抗菌活性明显优于单组分头孢呋辛,耐头孢呋辛的革兰阴性杆菌

(大于20%)对头孢呋辛/舒巴坦(1:1)的联合制剂敏感<sup>[3]</sup>。注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠的开发研制成功,无疑为感染性疾病尤其是产酶菌引致感染的临床治疗提供了更多选择。本文对注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠按2:1组方而成的新型复方抗菌制剂进行了研究。

根据国家药品食品监督管理局批件(批件号2007L05274),2008年5~8月本文对注射用头孢呋辛

收稿日期: 2009-03-04

作者简介:王宪刚,男,生于1983年,硕士研究生。主要临床药理学方面研究。

\* 通讯作者, E-mail: xunan286@hotmail.com

钠/舒巴坦钠进行了 I 期临床耐受性试验。旨在了解中国人对复合药的耐受性和安全性,为确定 II 期临床试验研究的安全给药范围提供参考依据。

## 1 材料、对象与方法

### 1.1 健康志愿者选择

**入选标准** 年龄在 18~40 岁的中国健康志愿者(男女各半),同一批受试者年龄不相差 10 岁以上;体重指数在正常范围内( $19 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ ),全面健康体检合格,受试药物皮试阴性。筛选前签署知情同意书。

**排除标准** 重要脏器有原发性疾病者;精神或躯体上的残疾者;怀疑或确有酒精、药物滥用者;过敏体质及对头孢菌素或青霉素过敏者;有胃肠道疾病史者,特别是有溃疡性结肠炎、局限性肠炎或抗生素相关性结肠炎者;肾功能减退者;试验前 2 周内曾用过某种中西药者;最近 3 个月献血者及参加其它临床试验采血者;妊娠期妇女或可能妊娠的妇女。

### 1.2 试验药品

注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠,规格(每支):0.75 g、2.25 g,批号:080401S,有效期至 2009 年 4 月 17 日,深圳信立泰药业股份有限公司提供(因试验涉及的剂量组较多,故提供 2 种规格,以方便配制)。

### 1.3 试验剂量的确定

临床前试验表明,注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠(2:1)的复合制剂在小鼠体内的急性毒性  $\text{LD}_{50} > 7.50 \text{ g/kg}$ ,根据动物  $\text{LD}_{50}$  的  $1/600$  计算确定注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠单次给药最小剂量: $7.50 \text{ g/kg} \times 1/600 \times 60 \text{ kg} = 0.75 \text{ g}$ 。根据临床推荐的头孢呋辛治疗重度细菌性感染剂量( $4.5 \sim 6.0 \text{ g/d}$ )和舒巴坦不得超过  $4 \text{ g}$  的日剂量,确定单次给药最大剂量定为  $9.0 \text{ g}$ ,并据此确定连续性试验给药剂量为  $7.5 \text{ g/d}$ 。如连续给药  $7.5 \text{ g/d}$  剂量组的受试者试验后无不良反应存在,则增加剂量到  $9.0 \text{ g/d}$  进行第二组连续给药试验,以确定连续给药的安全剂量范围。参照费氏(fibonacci)递增法,单次给药分为  $0.75 \text{ g}$ 、 $1.5 \text{ g}$ 、 $3.0 \text{ g}$ 、 $4.5 \text{ g}$ 、 $6.0 \text{ g}$ 、 $7.5 \text{ g}$ 、 $9.0 \text{ g}$  剂量组(每组 6~8 名)。

### 1.4 试验设计与流程

本试验方案获本院伦理委员会批准后进行。 $100 \text{ ml}$  生理盐水稀释  $0.75 \text{ g}$  受试药物皮下注射皮丘进行皮试,皮试阴性的健康受试者随机分配至各试验组,男女各半。单次给药组随机选择一男一女两名受试者滴注生理盐水  $100 \text{ ml}$  作为空白对照。试验前  $12 \text{ h}$  入住 I 期临床试验病房。给药当日晨,受试者进食标准早餐, $100 \text{ ml}$  生理盐水稀释注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠后输液泵  $30 \text{ min}$  匀速滴完,心电监护  $4 \text{ h}$ 。试验期间禁

止剧烈活动,禁止吸烟,禁止饮茶、饮酒及饮用含酒精、咖啡因或碳酸类饮料,禁用任何试验外药物。从初始剂量开始,按剂量递增顺序逐组进行试验;综合评估临床与实验室检查,充分考虑受试者安全,证实在可耐受的情况下,方可进入下一剂量组试验。单次给药耐受性试验结束后进入连续给药耐受性试验。连续给药组所试日剂量分三次滴注,连续用药一周。

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床观察及体格检查** 每组单次给药用药前、用药结束后即刻、1、2、4、6、8、12 和  $24 \text{ h}$  进行生命体征监护和体格检查;多次给药组受试者于第一次用药结束后即刻、1、2、3、4、6 和  $8 \text{ h}$  及以后每次给药前、后分别观察临床症状、体征。

**1.5.2 实验室检查** 单剂量给药试验在用药前  $1 \text{ d}$  和停药后  $1 \text{ d}$  受试者接受检查两次;连续给药试验组用药前  $1 \text{ d}$ 、用药  $4 \text{ d}$ 、停药后  $1 \text{ d}$  共检查三次。实验室检查包括红细胞(RBC)、白细胞计数(WBC)及分类、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)等;血生化检查包括总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血糖(Glu)、电解质等;尿常规检查;大便常规+隐血(OB);凝血酶原活动度(PT)、部分凝血活酶时间(APTT);抗人球蛋白试验(Coombs test);心电图检查。

**1.5.3 不良反应观察** 对所有临床试验过程中出现的不良事件,及时详细记录,及时处理,定期复查,直至所有不良事件消失。对临床不良事件、异常实验室检查和其它检查异常结果,按与药物有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关 5 级评定它们之间的关系。如发生严重不良事件,应及时处理和上报有关部门。

### 1.6 统计学分析

平均值、配对  $t$  检验和方差分析等统计运算均应用 SPSS 软件进行分析完成。对每一剂量组给药前后检验指标结果进行  $t$  检验或方差分析。所有实验室检查结果由研究者判定是否有临床意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

66 名健康志愿者入选,单次给药组受试者年龄  $22 \sim 31 (24.70 \pm 1.82)$  岁,体重  $46.00 \sim 80.00 (58.14 \pm 8.39) \text{ kg}$ ,体重指数  $19.00 \sim 24.00 (21.03 \pm 1.84)$ ;连续给药组受试者年龄  $22 \sim 32 (26.56 \pm 3.65)$  岁,体重  $46.0 \sim 68.0 (57.88 \pm 7.01) \text{ kg}$ ,体重指数  $19 \sim 24 (21.05 \pm 1.22)$ ;各试验组一般情况比较无统计学意义。所有志愿者参加并完成了该项试验,没有方案背

离情况。也没有受试者具有研究者认为影响研究进行的现病史、既往史或潜在危险。

2.2 临床观察与生命体征

单次给药及连续给药 7.5g 剂量组受试者给药后均无不适主诉,体检也未发现任何异常。连续给药9.0 g 剂量组,1 例男受试者在静脉滴注几分钟后主诉进针部位轻微疼痛,输液结束后消失,考虑可能与药物相关;1 例女受试者在用药 d4、5 出现轻度腹泻,无特殊处理,自行好转,考虑可能与药物相关。各剂量组给药后各观察时间点体温、呼吸频率、血压和脉搏均在正常范围,生命体征在给药前后变化差异无统计学意义。

2.3 实验室检查结果

连续给药 9.0g 剂量组,1 例女受试者试验前白细胞计数:6.94 × 10<sup>9</sup>/L,试验后降低为:3.69 × 10<sup>9</sup>/L,停药 3 日后复查恢复至:4.33 × 10<sup>9</sup>/L,期间白细胞分类百分率无明显变化,均在正常范围,考虑可能与药物相关;其余受试者给药前后的实验室检查结果未发现具有临床意义的异常实验室检查结果。统计分析结果显示:各组多数指标给药前后的差异没有统计学显著性;个别指标的差异虽出现显著性,但其数值都在正常范围内,无临床意义。见 Tab. 1,2。各单次给药组内空白对照组与给药组试验前后实验室检查差异无统计学意义;各组男女受试者试验前后个别指标差异虽出现统计学意义,但其数值都在正常范围内。

Tab. 1 The routine blood tests and blood biochemical items after administration of cefuroxime/sulbactam by a single-dose intravenous infusion

Items	0.75g	1.5g	3.0g	4.5g	6.0g	7.5g	9.0g
RBC( × 10 <sup>12</sup> /L)	4.63 ± 0.62	4.98 ± 0.68	4.71 ± 0.72	4.74 ± 0.59	4.61 ± 0.58	4.79 ± 0.52	4.76 ± 0.43
Hb(g/L)	140.00 ± 17.96	140.17 ± 9.72	142.00 ± 20.06	144.13 ± 17.68	137.88 ± 17.68	141.63 ± 12.43	143.75 ± 12.56
WBC( × 10 <sup>9</sup> /L)	4.87 ± 0.53	5.72 ± 0.72	6.19 ± 1.39	5.26 ± 0.84	5.42 ± 0.75	6.27 ± 1.16	5.89 ± 1.24
N( % )	58.88 ± 7.34	57.40 ± 4.62	63.50 ± 4.79	58.79 ± 4.80	54.54 ± 3.75	64.81 ± 8.06	62.16 ± 7.05
L( % )	33.98 ± 6.64	35.93 ± 3.80	29.58 ± 5.44	33.64 ± 4.90	37.25 ± 3.93	27.74 ± 7.61	29.93 ± 6.49
PLT( × 10 <sup>9</sup> /L)	172.33 ± 50.64	214.50 ± 14.68	239.83 ± 38.19	209.75 ± 39.9	191.25 ± 39.76	202.63 ± 49.09	219.25 ± 37.03
TB( umol/L)	15.17 ± 4.30	11.55 ± 3.55	13.30 ± 4.05	16.50 ± 5.89	14.53 ± 6.11	10.89 ± 4.10	12.16 ± 4.95
DB( umol/L)	3.20 ± 1.67	2.25 ± 1.47	3.48 ± 2.27	4.59 ± 1.74	5.23 ± 2.24	3.34 ± 1.17	3.34 ± 1.38
ALT ( u/L)	22.33 ± 18.08	16.17 ± 5.15	16.33 ± 8.80	14.13 ± 5.08	17.00 ± 5.95	15.38 ± 6.59	21.38 ± 13.66
AST ( u/L)	22.17 ± 6.15	21.17 ± 2.79	17.17 ± 4.02	15.38 ± 2.26	20.88 ± 3.27	19.13 ± 3.48	22.38 ± 6.35
ALP( IU/L)	66.67 ± 7.26	63.17 ± 9.85	52.67 ± 10.54	66.75 ± 18.30	68.25 ± 22.95	77.63 ± 13.06	55.00 ± 11.26
BUN( mmol/L)	5.26 ± 1.75	4.51 ± 1.65	5.08 ± 1.09	5.25 ± 1.21	4.76 ± 1.73	4.93 ± 1.43	4.25 ± 1.06
Cr( umol/L)	73.43 ± 17.69	68.60 ± 13.15	74.42 ± 10.79	74.95 ± 17.88	69.08 ± 13.85	73.08 ± 21.73	65.79 ± 12.12
PT(s)	11.18 ± 0.50	11.23 ± 0.69	11.60 ± 0.71	10.61 ± 0.36 *	12.19 ± 0.55	11.08 ± 0.41	11.36 ± 0.70
APTT(s)	33.27 ± 2.54	34.77 ± 5.76	31.17 ± 2.90	28.21 ± 3.88 *	35.06 ± 3.01	31.89 ± 2.36	34.20 ± 3.24

\* : P < 0.01 (The comparison of before and after administration in the same group, but the mean was in the normal rang).

2.4 心电图

各试验组受试者实验前后心电图检查正常。

3 讨论

单用头孢呋辛钠小鼠静脉注射的急性毒性 LD<sub>50</sub> 为 10.4g/kg,小鼠皮下给药的最大耐受剂量为 10 g/kg<sup>[4]</sup>;单用舒巴坦在小鼠的急性毒性 LD<sub>50</sub> > 4 g/kg<sup>[5,6]</sup>。注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠 (2:1) 的复合制剂在小鼠体内的急性毒性 LD<sub>50</sub> > 7.50g/kg, Beagle 犬的灌胃致死剂量为 3.0g/kg,其毒性与单用头孢呋辛钠的毒性相似,动物试验表明注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠耐受性良好。临床单用头孢呋辛钠与舒巴坦常见的不良反应有:过敏反应,胃肠道反应,各类

血细胞短暂减少,ALT、AST 一过性升高,静脉刺激反应,免疫性溶血等<sup>[7]</sup>。本研究在连续给药 9.0g 剂量的试验过程中,发现 1 例静脉刺激反应,1 例轻度腹泻,可能与连续大剂量给药有关;试验过程中 1 例出现一过性白细胞降低,不能排除与药物有关;临床单用头孢呋辛钠和舒巴坦钠对患者心脏的影响很小,故本试验给药后未对受试者进行较为密集的心电图监测;本试验监测了 coombs test,未发现免疫性溶血现象;参加试验所有受试者进行过皮试,试验中未出现过敏反应。

本研究采用从低剂量逐渐增至高剂量的方法,共完成了 0.75g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g、7.5g、9.0g 单次及 7.5g、9.0g 连续静滴注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠

**Tab. 2** The routine blood tests and blood biochemical items before and after administration of cefuroxime/sulbactam by a multi-dose intravenous infusion

Items	7.5g			9.0g		
	Day before	4 <sup>th</sup> day	Day after	Day before	4 <sup>th</sup> day	Day after
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	4.78 $\pm$ 0.35	4.62 $\pm$ 0.28	4.74 $\pm$ 0.28	4.60 $\pm$ 0.34	4.39 $\pm$ 0.40 *	4.47 $\pm$ 0.29
Hb(g/L)	140.50 $\pm$ 11.06	136.13 $\pm$ 11.93	139.00 $\pm$ 11.03	136.25 $\pm$ 13.84	131.50 $\pm$ 16.78 **	136.00 $\pm$ 14.04
WBC( $\times 10^9/L$ )	6.39 $\pm$ 1.66	5.60 $\pm$ 2.12 *	6.10 $\pm$ 2.34	5.44 $\pm$ 1.19	5.51 $\pm$ 1.03	4.96 $\pm$ 0.95
N(%)	59.08 $\pm$ 9.60	53.96 $\pm$ 5.87	60.18 $\pm$ 10.50	59.93 $\pm$ 7.40	57.75 $\pm$ 6.84	60.79 $\pm$ 5.71
L(%)	32.51 $\pm$ 7.88	35.89 $\pm$ 4.63	30.36 $\pm$ 8.66	32.65 $\pm$ 6.71	34.90 $\pm$ 6.59	30.34 $\pm$ 5.41
PLT( $\times 10^9/L$ )	236.75 $\pm$ 35.86	226.50 $\pm$ 35.18	216.50 $\pm$ 35.50 **	185.00 $\pm$ 51.65	205.63 $\pm$ 55.67 **	208.88 $\pm$ 56.38 *
TB(umol/L)	12.33 $\pm$ 6.88	12.01 $\pm$ 3.26	11.89 $\pm$ 4.57	15.79 $\pm$ 7.78	12.15 $\pm$ 6.04 *	15.05 $\pm$ 6.28
DB(umol/L)	3.33 $\pm$ 0.96	3.59 $\pm$ 1.14	3.15 $\pm$ 1.28	4.73 $\pm$ 2.26	3.19 $\pm$ 1.90 **	3.81 $\pm$ 1.83 *
ALT (u/L)	17.13 $\pm$ 7.61	15.88 $\pm$ 5.82	19.88 $\pm$ 6.01	20.25 $\pm$ 9.11	25.00 $\pm$ 14.17	24.13 $\pm$ 11.29
AST (u/L)	20.00 $\pm$ 4.69	18.13 $\pm$ 2.30	20.50 $\pm$ 3.89	21.13 $\pm$ 5.79	26.25 $\pm$ 11.49	23.50 $\pm$ 7.45
ALP(IU/L)	64.75 $\pm$ 16.99	60.63 $\pm$ 17.96 **	63.63 $\pm$ 17.82	62.13 $\pm$ 15.51	61.63 $\pm$ 19.37	59.63 $\pm$ 15.63
BUN(mmol/L)	5.27 $\pm$ 1.77	4.66 $\pm$ 1.07	4.07 $\pm$ 1.17	3.82 $\pm$ 0.67	4.04 $\pm$ 0.80	3.52 $\pm$ 0.91
Cr(umol/L)	74.64 $\pm$ 16.11	70.28 $\pm$ 13.29	70.60 $\pm$ 13.50	73.13 $\pm$ 16.86	65.69 $\pm$ 14.20 **	63.61 $\pm$ 12.00
PT(s)	11.71 $\pm$ 0.51	11.26 $\pm$ 0.85	11.85 $\pm$ 0.64	11.13 $\pm$ 1.56	11.75 $\pm$ 0.51 **	11.93 $\pm$ 0.49 **
APTT(s)	33.13 $\pm$ 1.79	29.45 $\pm$ 11.58	33.55 $\pm$ 2.57	32.88 $\pm$ 2.89	34.44 $\pm$ 4.32	36.36 $\pm$ 3.47 **

The comparison of before and after administration in the same group, \*:  $P < 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.01$ . But the mean was in the normal rang.

的耐受性试验。只有在连续给药 9.0g 剂量组,出现 1 例静脉刺激症状;1 例轻度腹泻,并伴有白细胞轻度降低,其余受试者无不良事件出现。单次及连续应用注射用头孢呋辛钠/舒巴坦钠耐受性良好,连续大剂量给药可能会出现静脉刺激症状,亦可能因抗菌活性过强引致肠道菌群失调和一过性白细胞降低,临床应用时应予注意。因此该制剂的 II 期临床试验静滴剂量控制在 9.0g/d 以内安全性良好。在 II 期临床方案设计时还应根据微生物学和药代动力学结果确定临床用药剂量和用药间隔。并注意进一步观察不良反应。

### 参 考 文 献

- [1] Amyes S G, Baird D R, Crook D W, *et al.* A multicentre study of the *in vitro* activity of cefotaxime, cefuroxime, ceftazidime, ofloxacin and ciprofloxacin against blood and urinary pathogens [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 34 (15):639.
- [2] Rotschafer J C, ostergaard B E. Combination  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase-inhibitor products: antimicrobial activity and efficiency of enzyme inhibition[J]. *Am J Health-SystPharm*, 1995, 52:15~32.
- [3] 张文龙, 李家泰. 舒巴坦与第三代头孢菌素联合对第三代头孢菌素耐药菌的体外抗菌增效作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2000, 16(5):323.
- [4] Capel-Edwards K, Atkinson R M; Pratt D A, *et al.* Toxicological studies on cefuroxime sodium [J]. *Toxicology*, 1979, 1. 13(1):1~5.
- [5] Launay O, Joly-Guillou M L, Decré D, *et al.* Beta-lactamase inhibitors[J]. *Presse Médicale*, 1997, 26(10):485~492.
- [6] Nechifor M, Buiuc D, Diaconu E, *et al.* Pharmacological studies of sulbactam and its association with semisynthetic beta-lactam antibiotics[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 1992, 96(1-2), 51~55.
- [7] 鲍威, 白琳. 注射用头孢呋辛钠[J]. *药学进展*, 2004, 28(9):432.