

复方多粘菌素B软膏治疗 细菌性皮肤病有效性和安全性评价

王爱平¹, 余进¹, 傅雯雯², 杨勤萍², 顾军³, 毕新龄³
方红⁴, 丁颖果⁴, 郑敏⁵, 毕新龄⁵, 朱学骏*

[摘要] 目的 评价复方多粘菌素B软膏治疗细菌性皮肤病有效性和安全性。方法 采用多中心、随机双盲、平行对照临床研究,并以盐酸环丙沙星软膏作对照,每日外用3次,疗程7天。结果 临床有效率试验组为86.6%;对照组为91.1%($P=0.289$);细菌学清除率为82.1%(对照组为86.6%, $P=0.358$);总有效率为85.5%(对照组为90.1%, $P=0.293$)。不良反应仅发生在对照组(0.9%),表现为用药局部皮肤轻度瘙痒。结论 复方多粘菌素B软膏治疗细菌性皮肤病与环丙沙星软膏一样安全有效。

[关键词] 复方多粘菌素B; 细菌性皮肤病

[中图分类号] S945.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-1293(2008)01-0028-03

Evaluation of efficacy and safety of compound polymyxin B cream in treatment of bacterial skin infections

Wang Ai-ping, YU Jin, FU Wen-wen, et al

Dermatology & Venereology Dept, First Hospital Peking University, Beijing 100034, China

[Abstract] **Objective** Evaluation of efficacy and safety of compound polymyxin B cream in treatment of bacterial skin infections. **Methods** A randomized, double-blind, parallel study was conducted, hydrochloric ciprofloxacin cream as a control, applied three times daily for 7 days. **Results** The clinical response rates was 86.6% in the trial group and 91.1% in the control group($P=0.289$), the bacterial clearance rate was 82.1% versus 86.6% respectively($P=0.358$), the overall response rates were 85.5% versus 90.1% respectively($P=0.293$). The adverse event was only occurred in the control group(0.9%) showed partly skin pruritus. **Conclusion** Compound polymyxin B cream and ciprofloxacin cream are equally safe and effective in bacterial skin infections.

[Key words] compound polymyxin B; bacterial skin infection

[J Pract Dermatol, 2008, 1(1):28-30]

复方多粘菌素B (compound polymyxin B) 软膏是一种复方制剂,每10g中含硫酸多粘菌素B 50,000IU、硫酸新霉素35,000IU、杆菌肽5,000IU、盐酸利多卡因400mg,液状石蜡和白凡士林适量。按照国家食品药品监督管理局批件要求(2003L04285),采用多中心、随机双盲、平行对照临床研究对复方多粘菌素B软膏治疗细菌性皮肤病有效性和安全性进

行评价,并以盐酸环丙沙星软膏作对照。

1 病例与方法

1.1 病例选择

凡年龄在18~65岁,经临床确诊为脓疱疮、毛囊炎、甲沟炎、伤口感染等细菌性皮肤病,签署书面知情同意书者均可入选;凡患者皮损面积超过10cm²、患处并发有其他明显的可能会影响到疗效评价的皮肤疾病者,已知对多粘菌素B、新霉素等氨基糖甙类抗生素、杆菌肽、酰胺类麻醉制剂、环丙沙星及化学结构类似制剂或软膏基质有过敏史者,有严重的心、肝、肾功能损害者,患有神经、精神疾病或严重内分泌疾病者,已

作者单位: 1.北京大学第一医院皮肤性病科,北京 100034

2.复旦大学附属华山医院皮肤性病科

3.第二军医大学附属长海医院

4.浙江大学医学院附属第二医院皮肤性病科

5.浙江大学医学院附属第一医院皮肤性病科

作者简介: 王爱平(1962-),女,主任医师,教授,研究方向:医学真菌

通讯作者: 朱学骏, E-mail: zhuxj@public.bta.net.cn

知有严重的免疫功能低下或需长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂者, 孕妇、哺乳期妇女, 入选前48h内局部或系统接受抗菌药物治疗者, 入选前4周内曾参加过其他的药物临床试验者均不入选。

1.2 用药方法

实验药物复方多粘菌素B软膏(浙江东阳市日升昌生物技术有限公司, 10g/支, 批号20030401)。对照药物盐酸环丙沙星软膏(浙江慈溪制药有限公司, 10g/支, 批号20030704)。患者按序随机进入临床研究, 分别接受试验药或对照药, 将药物均匀涂于患处, 3次/d, 疗程7天。

1.3 观察项目

在治疗前及停药后1天分别对患者进行临床症状和体征评估, 评估指标包括红斑、丘疹、结节、脓疱、糜烂、脓性分泌物、局部疼痛, 评分标准按照0为无、1为轻度、2为中度、3为重度。治疗前后患者皮损进行细菌培养。同时观察患者在研究期间的合并用药和所发生的任何不良反应。

1.4 疗效判定

临床疗效按痊愈、显效、好转、无效四级标准判定: ①临床症状/体征指标改善率100%为痊愈; ②临床症状/体征指标改善率 $\geq 60\%$, $< 100\%$ 为显效; ③临床症状/体征指标改善率 $\geq 20\%$, $< 60\%$ 为好转; ④临床症状/体征指标改善率 $< 20\%$ 或继续加重为无效。临床症状/体征指标改善率 = (治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分 $\times 100\%$ 。临床有效包括痊愈和显效病例。

细菌学疗效按消除、部分消除、未消除、替换、再感染和不可评价六级标准判定: ①治疗后感染部位无菌为清除(如果在治疗后, 患者的病情显效并且不能收集到培养标本则细菌学也评估为清除, 但其治疗前细菌培养必须是阳性); ②治疗后致病菌之一被清除为部分清除; ③所有的原致病菌仍存在为未清除; ④原始分离的致病菌被清除, 但是出现了其它缺乏临床症状/体征且不需要其它抗菌药物治疗的微生物为替换; ⑤原致病菌被清除, 但是培养出一种需要治疗的新的病原菌为再感染; ⑥对于治疗前细菌培养为阴性或培养出的微生物仅为非致病菌为不可评价。细菌学有效包括清除和替换病例。

将临床和细菌学疗效进行综合判定总疗效。如果治疗前细菌培养为阳性, 疗效分为5级: 痊愈、显效、好转、无效和不可评价; 如果治疗前细菌培养阴性, 临床疗效则分为4级: 显效、好

转、无效和不可评价。具体的分级标准: ①临床症状/体征消退, 病原菌清除为痊愈; ②治疗后仅有以上一项参数异常为显效; ③治疗后有一项以上参数异常为好转; ④皮损恶化或无反应为无效; ⑤不能进行临床评价的患者为不可评价。总疗效包括痊愈和显效病例。

1.5 统计学分析

采用SAS统计软件包进行分析, t 检验、秩和检验、 χ^2 检验或精确概率法。 $P \leq 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

入选患者226例, 试验组和对照组各113例; 完成临床研究可进行疗效和安全性评价病例试验组和对照组各112例; 提前终止临床研究试验组和对照组各1例。

2.1 一般资料

试验组112例中, 男47例, 女65例; 年龄 32.1 ± 11.6 岁; 病期 12.5 ± 15.8 天; 疗前病情积分 10.4 ± 4 。病种分布: 脓疱疮8例(7.1%), 毛囊炎80例(71.4%), 甲沟炎1例(0.9%), 伤口感染10例(8.9%), 其它细菌性皮肤病13例(11.6%)。细菌培养阳性95例, 阳性率84.8%, 共分离出病原菌100株, 其中革兰阳性菌94株(金黄色葡萄球菌31株, 表皮葡萄球菌47株, 溶血葡萄球菌6株, 草绿色链球菌2株, B型链球菌、腐生葡萄球菌、汪氏葡萄球菌、头状葡萄球菌和似马链球菌各1株, 其它3株), 革兰阴性菌6株(大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌各2株, 阴沟肠杆菌和卡他布兰汉菌各1株)。对照组112例中, 男52例, 女60例; 年龄 30.9 ± 12.2 岁; 病期 10.0 ± 13.1 天; 疗前病情积分 10.1 ± 4.5 。病种分布: 脓疱疮5例(4.5%), 毛囊炎87例(77.7%), 甲沟炎2例(1.8%), 伤口感染6例(5.4%), 其它细菌性皮肤病12例(10.7%)。细菌培养阳性100例, 阳性率89.3%, 共分离出病原菌102株, 其中革兰阳性菌95株(金黄色葡萄球菌21株, 表皮葡萄球菌53株, 溶血葡萄球菌8株, 草绿色链球菌4株, 肠球菌、腐生葡萄球菌、猪葡萄球菌、人葡萄球菌和枯草杆菌各1株, 其它3株), 革兰阴性菌7株(肺炎克雷伯杆菌3株, 大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、弗氏枸橼酸杆菌复合群和粘质沙雷菌各1株)。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

2.2 疗效评价

临床痊愈率试验组为41.1%，对照组为42.9% ($P=0.799$)；临床有效率分别为86.6%和91.1% ($\chi^2=1.13, P=0.289$)。细菌学清除率试验组为82.1%，对照组为86.6% ($\chi^2=0.85, P=0.358$)。痊愈率试验组为37.5%，对照组为35.7% ($P=0.760$)；有效率分别为85.5%和90.1% ($\chi^2=1.11, P=0.293$)。两组临床疗效、细菌学疗效和总疗效比较差异均无统计学意义。

2.3 安全性评价

不良反应仅发生在对照组，有1例患者（发生率0.9%， $P=0.999$ ）在用药后局部出现轻度瘙痒感，未予处理，症状自行消失，判断与试验药物可能有关。

3 讨论

复方多粘菌素B软膏为复方制剂，其中多粘菌素B为多肽类抗生素，对肠杆菌属、克雷伯菌属以及绿脓杆菌等有较好的抗菌活性，对革兰阳性菌全部耐药，且细菌不易产生耐药性；杆菌肽也属多肽类抗生素，对革兰阳性菌特别是对金黄色葡萄球菌和链球菌属具强大的抗菌作用，对革兰阴性杆菌全部耐药，产生耐药性缓慢，获得性耐药菌株少见^[1]；新霉素属氨基糖甙类抗生素，对肠杆菌属、克雷伯菌属等革兰阴性菌，对金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌有较强抗菌活性；制剂中加入盐酸利多卡因是为了减轻患者因皮肤局部创伤引起的疼痛感。本复方制剂在国外的同类产品称之为三抗软膏（triple-antibiotic ointment, TAO），为历版美国药典（USP21-27版）所收载，自1953年起在美国已用作小面积割伤、擦伤与烫伤细菌感染防治的OTC药品，是目前欧美国家细菌性皮肤感染防治药中使用最广泛、作用最强的制剂^[2-3]。

国外的体外研究显示这样的组方抗菌谱互补，抗菌范围扩大，覆盖了绝大部分的皮肤细菌感染病原菌，而且抗生素间的协同和叠加效应，使抗菌作用增强。新霉素除了其本身的作用菌谱外，它的协同和增效作用表明去除新霉素将限制配方的临床效能^[4]。临床研究显示采用三抗软膏进行预防性伤口处理，伤口感染发生率为4.5%，而安慰剂为17.6% ($P=0.0034$)，三抗软膏具有更低的伤口感染率。在标准的伤口处理和缝合后采

用三抗软膏和莫匹罗星软膏防治伤口感染的前瞻性随机比较研究中显示，发生感染征兆率三抗软膏为6.1%，莫匹罗星软膏为12%；真正发生感染率分别为0%和4%，尽管两组比较差异无统计学意义，但采用三抗软膏后的感染发生率有低于莫匹罗星软膏的趋势。且应用三抗软膏中只有1例患者出现伤口周围感觉异常反应。文献报道三抗软膏在普通人群中接触性皮炎的发生率约1%^[5]。许多研究已经证明局部皮肤环境对伤口愈合的影响，表皮伤口愈合过程中一个重要的因素就是由于细菌的存在，在损伤皮肤上细菌的快速增长会延迟治愈时间。研究显示局部应用三抗软膏在减少瘢痕生成上比简易纱布型敷料有更显著的效果，使用三抗软膏的益处在对色素变化的作用上最为明显^[6]。

本研究应用复方多粘菌素B软膏治疗细菌性皮肤病，临床有效率为86.6%，细菌清除率为82.1%，总有效率为85.5%，其临床疗效、细菌学疗效和总疗效均与盐酸环丙沙星软膏相似，且具有良好的安全性和耐受性，说明复方多粘菌素B软膏治疗细菌性皮肤病与盐酸环丙沙星软膏一样有效安全，对于在防治伤口感染方面的作用有待今后进一步研究。

参考文献

- [1] 斯崇文, 贾辅忠, 李家泰. 感染病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004:1489-1491.
- [2] Bonomo RA, Van Zile PS, Li Q, et al. Topical triple-antibiotic ointment as a novel therapeutic choice in wound management and infection prevention: a practical perspective [J]. Expert Rev Infect Ther, 2007, 5(5):773-782.
- [3] Cesur S. Topical antibiotics and clinical use [J]. Mikrobiyol Bul, 2002, 36(3-4):353-361.
- [4] Booth JH, Benrimoj SI, Nimmo GR. In vitro interactions of neomycin sulfate, bacitracin, and polymyxin B sulfate [J]. Int J Dermatol, 1994, 33(7):517-520.
- [5] Hood R, Shermock KM, Emerman C. A prospective, randomized pilot evaluation of topical triple antibiotic versus mupirocin for the prevention of uncomplicated soft tissue wound infection [J]. Am J Emerg Med, 2004, 22(1):1-3.
- [6] Berger RS, Pappert AS, Van Zile PS, et al. A newly formulated topical triple-antibiotic ointment minimizes scarring [J]. Cutis, 2000, 65(6):401-404.

[收稿日期: 2007-11-15 修回日期: 2007-12-16]

欢迎投稿

欢迎订阅