

头孢地尼与阿莫西林克拉维酸钾治疗儿童急性中耳炎的临床观察

杨 丽,艾文彬,罗 琴

(南华大学附属第二医院耳鼻咽喉科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 比较头孢地尼与阿莫西林克拉维酸钾治疗儿童急性中耳炎(AOM)的疗效、用药依从性、安全性差别。**方法** 对2011年1月~2012年12月资料完整的分别使用头孢地尼(日剂量7.0mg/kg,每日2次,连续服用5天,91例)或阿莫西林克拉维酸钾(日剂量13.3mg/kg,每日2次,连续服用10天,110例)治疗的AOM患儿进行回顾性分析。根据患儿临床症状与体征是否恢复评定疗效,比较两种药物对儿童AOM的疗效、药物依从性及安全性。**结果** 头孢地尼组完成疗程的病例90例(106耳),治疗7~9天时有效率为98.11%(104/106耳);阿莫西林克拉维酸钾组完成疗程的病例95例(106耳),治疗12~14天时有效率为90.57%(96/106耳)。头孢地尼组疗效明显高于阿莫西林克拉维酸钾组,差异具有显著统计学意义($P < 0.05$)。两组共有16例患儿药物依从性差未完成疗程,其中头孢地尼组1例,用药依从性为98.9%(90/91);阿莫西林克拉维酸钾组15例,用药依从性为86.4%(95/110),两组比较有显著性差异($P < 0.05$);两组共有6例患儿出现不良反应,包括皮疹、腹泻及恶心反应;其中头孢地尼组2例,不良反应发生率为2.2%(2/91);阿莫西林克拉维酸钾组4例,不良反应发生率为3.6%(4/110);两组比较无显著性差异($P > 0.05$)。**结论** 与阿莫西林克拉维酸钾10天疗法相比,头孢地尼5天疗法药效、用药依从性均较好,不良反应少而轻微,是短程治疗儿童AOM的一个很好选择。

关键词: 头孢地尼; 阿莫西林克拉维酸钾; 急性中耳炎; 儿童

中图分类号:R764.21 文献标识码:A

Observation of Cefdinir with Amoxicillin/Clavulanate in Treatment of Children Acute Otitis Media

YANG Li, AI Wenbin, LUO Qin

(Department of otorhinolaryngology, The Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy, safety, compliance difference of cefdinir and amoxicillin/clavulanate in treatment of children with acute otitis media(AOM). **Methods** 201 cases (232 ears) with AOM who received either cefdinir particles (daily dose of 7mg/kg/d, divided two times daily for 5 days) or amoxicillin/clavulanate (daily dose of 13.3 mg/kg, divided two times daily for 10 days) treatment from 2011 January to 2012 December were reviewed retrospectively. According to the clinical symptoms and signs recovery, compare the efficacy, drug compliance and safety differences of two groups. **Results** At the end of treatment, 104 ears were cured or improved (104/106, 98.11%) in the cefdinir group, while in the amoxicillin/clavulanate group 96 ears were cured or improved (96/106, 90.57%). Cefdinir was significantly better than amoxicillin/clavulanate in efficacy ($P < 0.05$). Totally 16 cases had poor medication adherence, 1 case in the cefdinir group, other 15 cases in the amoxicillin/clavulanate group. The medication compliance of the Cefdinir group was 98.9% (90/91), amoxicillin/clavulanate group was 86.4% (95/110), there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). Totally 6 cases appeared adverse reactions, including skin rash, diarrhea and nausea, 2 cases in the cefdinir group, other 4 cases in the amoxicillin/clavulanate group. The rate of adverse reaction in the Cefdinir group was 2.2% (2/91), the amoxicillin/clavulanate group 3.6% (4/110), two groups had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion**

5-day oral cefdidir treatment was significantly better than 10-day oral amoxicillin/clavulanate treatment for children acute otitis media in efficacy, medication adherence and safety, it seems to be a better choice of short treatment.

Key words: cefdinir; amoxicillin/clavulanate; acute otitis media; children

急性中耳炎(acute otitis media, AOM)是儿童常见病之一,在学龄前儿童中发病率为 50%~85%^[1]。其中,70%~80%的 AOM 是由呼吸道细菌感染引起。AOM 首位病原细菌是肺炎链球菌(约占 40%~50%),其次是不定型流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌、厌氧菌等^[2]。AOM 是小儿呼吸道感染中使用抗生素指征最强的疾病。但由于抗生素的广泛应用及滥用,病原菌耐药性发生改变,以往常用的第一代头孢菌素(头孢拉定、头孢唑啉)及青霉素 G 对 AOM 临床治疗的疗效并不满意。喹诺酮类药物虽然有一定疗效,因其影响儿童生长发育不能用于儿童。且专家主张阿奇霉素和克拉霉素仅适用于对青霉素致变态反应的 AOM 和急性分泌性中耳炎患者。另外,由于儿童对药物的依从性差而大大地影响疗效也是医生深感困惑的难题。因此合理用药、医生选择正确的药物治疗方案和患者良好的依从性是 AOM 诊疗中的核心问题^[3]。本文对本院 2011 年 1 月~2012 年 12 月分别使用头孢地尼或阿莫西林克拉维酸钾治疗的 AOM 患儿进行回顾性分析,比较两种药物对儿童 AOM 的疗效、用药依从性及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析我院于 2011 年 1 月~2012 年 12 月诊治的 201 例 AOM 患儿(232 耳)。患儿年龄 8 个月~10 岁,平均 5.1 岁。AOM 患儿中,双耳发病 31 例,右耳发病 87 例,左耳发病 83 例。头孢地尼治疗组为 91 例(108 耳),阿莫西林克拉维酸钾治疗组 110 例(124 耳)。两组患儿年龄、性别等一般资料及治疗前各种临床表现阳性率接近,经检验($P>0.05$),具可比性。

1.2 诊断标准^[4,5]

AOM 临床症状与体征检查内容包括听力下降、耳痛、耳闷、发热、鼓膜充血内陷等。具体包括:(1)在 4 天之内有耳痛、听力下降、耳闷胀感、眩晕等状况;(2)其他相关症状,如体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 、烦躁、精神差、纳差、呕吐、腹泻等;(3)耳镜检查:鼓膜充血、肿胀、活动性差。鼓膜充血的体征为诊断 AOM 所必须,且至少还有一种或一种以上症状,2 岁以下的婴

儿因无法表达则可以表现为其他相关症状。

1.3 排除标准^[4,5]

有下列情况之一者不纳入本研究:(1)鼓膜穿孔、外耳道发炎、红肿、流脓者;(2)对青霉素及 β -内酰胺药物过敏的患儿;(3)在 7 天内有抗生素使用史;(4)30 天内诊断为 AOM 或者在 6 个月内被诊断为 AOM 两次以上的患儿;(5)伴随严重心、肝、肾疾病或者其他威胁生命疾病的患儿。

1.4 治疗措施^[6]

两组患儿均辅以 0.5% 麻味滴鼻液滴鼻、1% 酚甘油滴耳,每日 3 次,连续 5 天。在此基础上。头孢地尼组治疗方式为口服头孢地尼颗粒,日剂量 7 mg/kg,每天 2 次,饭前 1 h 或者饭后 2 h 服用,连续服用 5 天。阿莫西林克拉维酸钾组治疗方式为口服阿莫西林克拉维酸钾颗粒,日剂量 13.3 mg/kg,每天 2 次,连续服用 10 天。

1.5 疗效评价方式^[4,5]

头孢地尼组患者在治疗 7~9 天时,阿莫西林克拉维酸钾组患者在治疗 12~14 天时返院,由研究人员进行复诊检查。根据治疗前复诊时研究人员对患者做的临床症状和体征的记录,分析临床症状和体征改善情况进行疗效评估。疗效分为治愈、显效、进步、无效四种。治愈即治疗后的 72 h 内患者临床症状显著降低,疗程结束后 AOM 临床症状与体征消失。显效即在治疗后的 72 h 患者临床症状显著减退,但是在治疗结束后 AOM 症状与体征未完全消失,但是不需再进行治疗。进步即在治疗后的 72 h 内患者症状有所好转,但是好转程度不明显,在疗程结束后依然需要进行进一步的治疗。无效即治疗结束后症状无变化甚至加重。显效以上比例为治疗有效率。

1.6 用药依从性评定^[7,8]

根据复诊时医生询问患儿或其家属用药情况的记录,从治疗周期、给药间隔、药物嗅味、口感等多项治疗依从性指标综合评判患儿接受药物的程度(遵医嘱用药率),即用药依从性。未接受治疗或未完成疗程者不纳入疗效比较。

1.7 安全性评定^[4,5]

根据复诊时医生询问患儿家属、检查患儿有无不良反应及其程度、处理及转归的记录,对药物安全

性进行评估。不良反应与用药的关系按照:肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关五级评定,将前3种情况记为不良。反应根据患儿临床表现分为轻、中、重三种。轻度:观察到不舒服,但不影响日常活动;中度:不舒服且影响日常活动;重度:不能进行日常活动。因不良反应未能完成全程治疗的患儿不纳入疗效比较。

1.8 统计学分析

所有资料经整理后输入 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。两组资料率的比较采用卡方(χ^2)检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组完成病例的疗效比较(耳,%)

组别	耳数	治愈	显效	进步	无效	显效以上比率(%)
头孢地尼组	106	84	20	2	0	98.11% ^a
阿莫西林/克拉维酸钾组	106	76	20	8	2	90.57%

与阿莫西林克拉维酸钾组比较,a: $P < 0.05$

2.2 用药依从性比较

两组共有 16 例患儿因药物依从性差未能完成全程治疗。其中头孢地尼组 1 例(双耳发病),是因家长见患儿病情好转提前停用药物。阿莫西林克拉维酸钾组 15 例(3 例 2 耳发病,7 例右耳发病,5 例左耳发病),其中 12 例是因为药物疗程太长或患儿无法耐受其口味、3 例是因为出现不良反应。头孢地尼组用药依从性达 98.9% (90/91),阿莫西林克拉维酸钾组为 86.4% (95/110),两组比较有显著性差异($\chi^2 = 10.685, P < 0.05$)。

2.3 药物安全性比较

本研究与药物有关的不良反应包括丘疹样皮疹、荨麻疹、腹泻、恶心呕吐、腹部不适,共 6 例。其中头孢地尼组 2 例出现轻度不良反应,均为轻微腹泻;阿莫西林克拉维酸钾组 4 例出现了中度不良反应(皮疹、腹泻及恶心呕吐反应,有 3 例患儿未能完成全程治疗,故未纳入疗效比较)。上述不良反应在停用药物不久后消退。头孢地尼组不良反应发生率为 2.2% (2/91),阿莫西林克拉维酸钾组为 3.6% (4/110),两组无统计学差异($\chi^2 = 0.032, P > 0.05$)。

3 讨 论

目前治疗 AOM 抗生素的选择仍存在一定混乱,使用的疗程和给药方式也存在较大差别。经验用药仍是

2 结 果

2.1 疗效比较

头孢地尼组完成疗程的患儿 90 例(106 耳),治疗 7~9 天时有效率为 98.11% (104/106 耳),阿莫西林克拉维酸钾组完成疗程的患儿 95 例(106 耳),治疗 12~14 天有效率为 90.57% (96/106 耳),两组疗效比较有显著统计学差异($\chi^2 = 5.653, P < 0.05$, 见表 1)。(说明:两组共有 16 例患儿因药物依从性差未能完成全程治疗从而未纳入疗效比较)。

临床用药的主要方式,其中头孢类抗生素是主力军。近年来,一些治疗指南推荐阿莫西林克拉维酸钾口服 10 天用于治疗中耳炎。阿莫西林克拉维酸对多种产 β -内酰胺酶病菌具良好抗菌活性,对青霉素不敏感的肺炎链球菌的治愈率为 90%~94%。它被推荐为单纯性 AOM 的二线药物,持续性或复发性 AOM 及轻度、中度和重度急性分泌性中耳炎的首选药物^[9]。但合理选用抗菌药物,在保证药效的同时应充分考虑治疗依从性,这是决定治疗成败的两个关键因素,特别是儿童患者。而阿莫西林克拉维酸钾臭味不佳,儿童对它的耐受性较差。临床上大量专门观察儿童对其臭味反应的研究均表明,它是儿童患者最不愿意接受的口服抗菌药液之一,明显不如头孢地尼^[7]。本研究中阿莫西林克拉维酸钾组有 15 例患儿由于药物疗程太长、患儿无法耐受其口味未能完成全程治疗。且在多个临床对照试验中,它的不良反应均超过头孢地尼、头孢丙烯及头孢呋辛等,其中以胃肠道反应如腹泻最多见^[8,10,11]。本研究中阿莫西林克拉维酸钾组有 4 例患儿出现了中度不良反应,包括明显的皮疹及腹泻、恶心、呕吐反应,其中有 3 例患儿未能完成全程治疗。

头孢地尼和头孢泊肟是 β -内酰胺类抗生素中仅有的可以口服 5 天治疗中耳炎的抗生素,仅头孢地尼被批准为 AOM 的短程治疗药物^[12]。它是一种新型口服三代头孢菌素,它的血药浓度高,能广泛分布和渗透到各类组织、器官。大量临床对照研究证明,头

孢地尼治疗 AOM 疗效肯定, 适宜于轻、中、重度感染患者和青霉素致变态反应者^[13]。厉瑞飞、励彬^[5]的研究发现, 口服头孢地尼 5 天治疗成人 AOM 的疗效优于口服阿莫西林克拉维酸钾 10 天的疗效, 两者安全性相当。本研究结果显示, 对于儿童 AOM, 头孢地尼组治疗第 7~9 天时有效率为 98.11% (104/106), 阿莫西林克拉维酸钾组治疗第 12~14 天时有效率为 90.57% (96/106), 两组疗效比较有显著统计学差异 ($P < 0.05$)。这可能是因为阿莫西林克拉维酸这类口服青霉素类抗生素已广泛应用多年, 出现了较高的耐药率。而头孢地尼对 G+ 和 G- 菌都具有均衡和优良的抗菌活性。其抗 G- 菌的活性与第 3 代头孢泊肟、头孢他美和头孢克肟基本相同, 显著高于第 2 代头孢丙烯、头孢克洛和头孢呋辛。与其他第三代头孢菌素主要不同之处是它增强了抗 G+ 菌、特别是对肺炎链球菌、葡萄球菌和化脓性链球菌的抗菌活性, 高于头孢克肟、头孢克罗^[14]。且多个临床配对试验表明, 与其他抗菌药物口服液比较, 4~8 岁患儿更愿意选用头孢地尼口服液, 其嗅味和口感远优于阿莫西林克拉维酸、头孢丙烯及阿奇霉素等。若将治疗周期、给药间隔及药物嗅味口感等多项治疗依从性指标综合评判, 头孢地尼的用药满意度、耐受性及顺应性居此类治疗药物之首^[15]。我们在研究中发现, 头孢地尼组用药依从性达 98.9%, 阿莫西林克拉维酸钾组为 86.4%, 两组比较有显著差异 ($P < 0.05$)。头孢地尼组患儿家属不会担忧其子女因服药而产生肝肾功能损害。患儿均能愉悦接受其嗅味、口感, 用药满意度、耐受性及顺应性均很好。只有 1 例患儿因家长认为其病情好转提前停用药物。也只有 2 例患儿出现轻度腹泻, 停药后即很快恢复。

总体而言, 头孢地尼药效、用药依从性均较好, 不良反应少而轻微, 是短程治疗小儿 AOM 的一个很好选择。

参考文献:

[1] 张江平, 杨妙丽, 张全安. 中耳炎[J]. 国外医学耳鼻喉科学分册, 2005, 29(3): 141-143.

[2] 孔维佳. 耳鼻喉头颈外科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 461-466.

[3] Greene RA, Beckman H, Chamberlain J, et al. Increasing adherence to a community-based guideline for acute sinusitis through education, physician profiling, and financial incentives [J]. Am J Manag Care, 2004, 10(10): 670-678.

[4] 张亚梅, 董频, 陆培. 头孢曲松与阿莫西林治疗儿童急性

中耳炎的疗效比较研究[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 135-138.

[5] 厉瑞飞, 励彬. 头孢地尼与阿莫西林克拉维酸钾治疗急性中耳炎的疗效比较[J]. 药物与临床, 2013, 51(8): 40-42.

[6] 瞿艳红. 头孢地尼治疗儿童急性中耳炎的疗效观察[J]. 求医问药, 2012, 10(9): 154.

[7] Powers JL, Gooch WM, Oddo LP. Comparison of the palatability of the oral suspension of cefdinir vs amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil and azithromycin in pediatric patients [J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(12 suppl): s174-180.

[8] Gyssens IC, Dryden M, Kujath P, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections [J]. Antimicrob Chemother, 2011, 66(11): 2632-2642.

[9] Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, et al. Aware Ceftaroline Surveillance Program (2008-2010): trends in resistance patterns among Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55 (Suppl 3): S187-193.

[10] Studniarz M, Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-induced cholestatic liver injury after pediatric liver transplantation [J]. Ann Transplant, 2012, 17(1): 128-131.

[11] Chaabane NB, Safer L, Njim L, et al. Cholestatic hepatitis related to amoxicillin [J]. Drug Chem Toxicol, 2011, 34(4): 357-358.

[12] Sader HS, Jacobs MR, Fritsche TR. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 57(3 Suppl): 5S-12S.

[13] Block SL, Cifaldim, Gu Y, et al. A comparison of 5 days of therapy with cefdinir or azithromycin in children with acute otitis media: a multicenter, prospective, single-blind study [J]. Clin Ther, 2005, 27(6): 786-794.

[14] Fung-Tomc J C, Huczko E, Stickle T, et al. Antibacterial activities of cefprozil compared with those of 13 oral cephemand 3 macrolides [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(2): 533.

[15] Holas C, Chiuy L, Notario G, et al. A pooled analysis of seven randomized crossover studies of the palatability of cefdinir oral suspension versus amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil, azithromycin, and amoxicillin in children [J]. Clin Ther, 2005, 27(12): 1950-1960.