

全球首创 半衰期不同步的抗耐药复方抗生素
药效协同性更好, 后效应临床增效机制更强

儿童用药安全性更高, 对儿童奈瑟菌脑膜炎和梅毒特别有效

新金必治® 0.75g

国药准字 H20163162

威抗素® 1.5g

国药准字 H20163161

注射用头孢曲松钠舒巴坦钠(2:1)

Ceftriaxone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection (2:1)

针对严重感染不需另外补充单方抗生素
临床用药更简单, 后效应增效机制更有保障

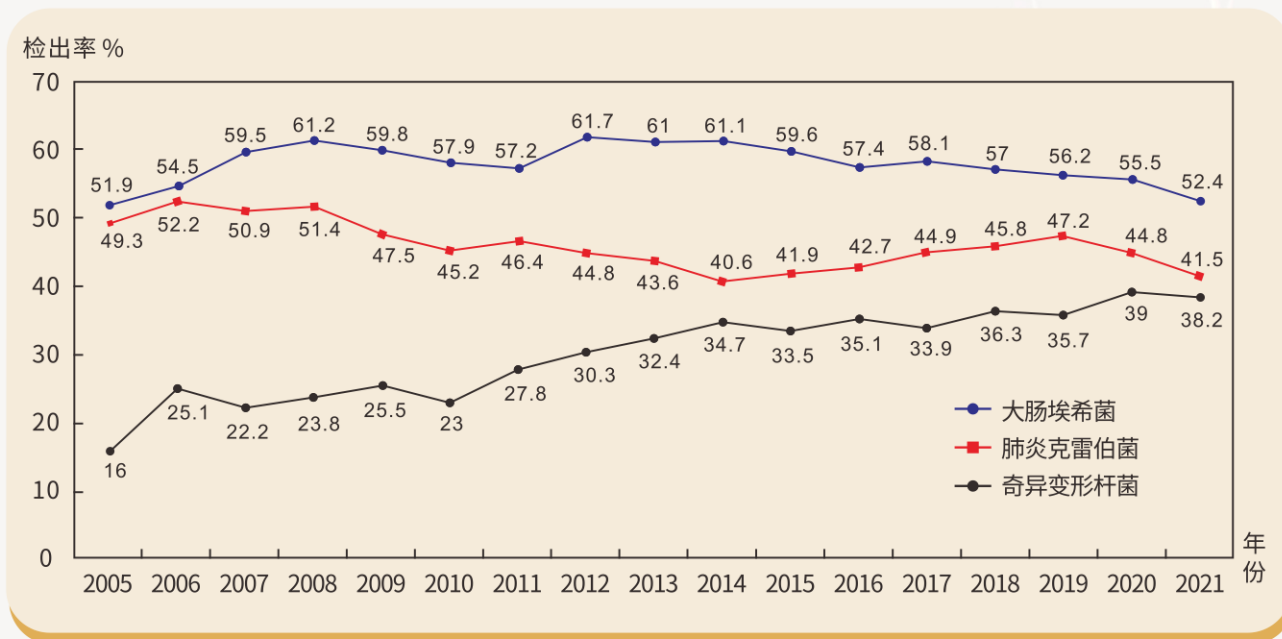
20年专利保护 专利号: ZL 2020 1 0092252.7



广东医保药业·湘北威尔曼制药 联合出品

临床上单药头孢曲松耐药形势依然严峻

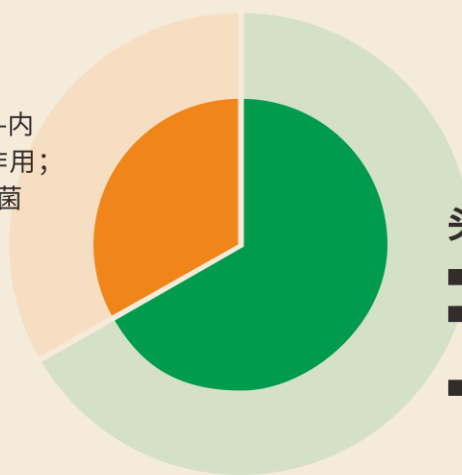
06-21年肠杆菌科细菌对头孢噻肟(头孢曲松)耐药菌株检出率持续高位¹



曲舒联合形成新的β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂 (BLBLI) 类复方制剂是针对细菌耐药有效途径, 舒巴坦对β-内酰胺酶抑制是不可逆的

舒巴坦:

- 对多种耐药菌株产生的β-内酰胺酶有不可逆的抑制作用;
- 自身对奈瑟菌科、不动杆菌有良好的活性。



头孢曲松:

- 对肠杆菌科细菌有强大活性;
- 对流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌有较强抗菌作用;
- 对溶血性链球菌和肺炎球菌亦有良好作用。

在抗生素选择很少的时代, 是时候重新评估BLBLI²

β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂 (BLBLI) 类复方制剂得到临床赞同的观点主要包括:

- 👍 舒巴坦、克拉维酸、他唑巴坦能通过对β-内酰胺酶失活作用, 明显抑制Amber A类超广谱β-内酰胺酶产生;
- 👍 一些大型队列研究和荟萃分析的新数据支持BLBLIs的安全性和有效性;
- 👍 那些抵抗表达A类β-内酰胺酶肠杆菌科细菌与其它产β-内酰胺酶类细菌的药物用于临床, 没有看到有力证据证明是屡屡失败的。

参考文献:

1. 资料源于CHINET2021年全年细菌耐药监测结果
2. Patrick N A Harris, Paul A Tambyah, David L Paterson. β-lactam and β-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis 2015

曲舒 (2:1) 通过β-内酰胺酶抑制剂后效应 (PLIE), 达到药效学协同增效目的³

80年前即发现抗生素存在有后效应

1944年, Bigger就已经观察到抗生素移除后细菌延迟生长的现象, 但始终未引起重视。



1944

1992年Thorburn CE等首次提出PLIE

PLIE指细菌与β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂短暂接触后, 只去除β-内酰胺酶抑制剂, 细菌生长受到持续抑制的效应。



1992



1992



2011

1977年 McDonald提出PAE理论

PAE指的是细菌与浓度高于MIC的抗生素短暂接触, 清除药物后, 细菌生长仍受到持续抑制现象。后有Irgle等人提出PASME, 指的是指细菌与超抑菌浓度的抗生素接触后, 清除抗生素, 使细菌再次与亚抑菌浓度药物接触, 其生长受到长时间延迟的效应。

2011年, 全球首创后效应长效抗耐药复方抗生素上市

曲舒 (2:1) 长时间β-内酰胺酶抑制剂后效应(PLIE), 为两组分联合后协同增效提供了理论基础。

独家研究发现曲舒 (2:1) 冲击浓度达10MIC时, 对产ESBLs 大肠埃希菌PLIE可超过6.5h⁴

单药头孢曲松虽然血浆半衰期较长, 但后效应很短 (PAE), 10MIC时仅为0.25h。曲舒 (2:1) 联合用药后效应独家研究数据如下表1, 图1。

表1 曲舒 (2:1) 联合用药的 PAE、PLIE 和 PASME 的持续时间
Duration of the PAE, PLIE and PASME of ceftriaxone-sulbactam combination

Antibiotic	Dose	PAE (h)	PLIE (h)	PASME(h)		
				0.1MIC	0.2MIC	0.3MIC
Ceftriaxone*	4MIC	-0.2	—	—	—	—
	10MIC	0.25	—	—	—	—
Ceftriaxone-Sulbactam	2MIC	-0.27	-0.11	—	—	—
	4MIC	0.18	0.73	—	—	—
	6MIC	—	2.07	—	—	—
	8MIC	—	3.38	—	—	—
	10MIC	0.96	>6.5	0.99	1.1	1.15

图1 冲击浓度为10MIC曲舒 (2:1) PAE · PLIE

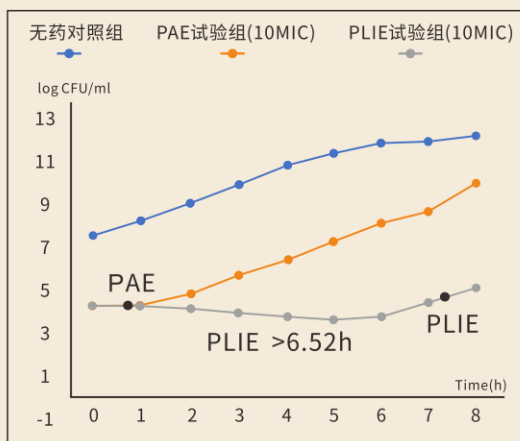


表1 曲舒 (2:1) 中SBT的PLIE随冲击浓度增高而增高, 当冲击浓度达到10MIC时, 其PLIE可超过6.5h。

图1 结果可以很好地解释两个消除半衰期差距较大的药物组成复方制剂后, 即使酶抑制剂被完全代谢清除, 由于其产生的PLIE作用, 仍可协同抗生素对产酶菌保持抗菌活性。

参考文献:

3. 张守权, 刘小康. β-内酰胺类抗生素后效应的研究进展. 四川生理科学杂志 2008; 30(1)

4. 韦龙静, 董明庆, 李庆平, 等. 头孢曲舒-舒巴坦复方制剂对产ESBLs大肠埃希菌持续效应的研究. 中国感染与化疗杂志 2008年11月20日第8卷第6期

曲舒(2:1)联合, 体内、体外细菌抗菌活性均显示协同提升⁵

体内抗菌活性提升 2.4 - 4.2 倍

	产酶大肠杆菌ED ₅₀ (mg/kg)	绿脓杆菌ED ₅₀ (mg/kg)	金黄色葡萄球菌ED ₅₀ (mg/kg)
头孢曲松钠/舒巴坦钠	31.2	65.56	168.08
头孢曲松钠	131.98	159.31	403.39
抗菌活性提高程度	4.23	2.43	2.4

体外抗菌活性提升平均约 4 倍

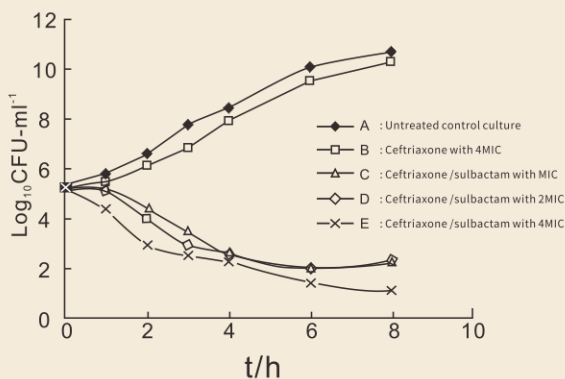
细菌	抗菌药物	MIC ₅₀ mg/L	MBC ₅₀ mg/L	MIC ₉₀ mg/L	MBC ₉₀ mg/L	MIC Range mg/L	耐药率 (%)
鲍曼不动杆菌	CRO	>256	>256	>256	>256	>256	100
	CRO/SBT(2:1)	64	256	128	256	32-128	62.5
肺炎克雷伯菌 ESBL(+)	CRO	126	512	>256	512	1-256	80
	CRO/SBT(2:1)	32	128	256	>512	0.25-256	50
大肠埃希菌 ESBL(+)	CRO	32	256	128	>512	128	46.7
	CRO/SBT(2:1)	8	32	64	256	4-256	13.3

曲舒(2:1)与头孢哌酮-舒巴坦相比, 常见耐药菌体外抗菌活性基本相同⁶

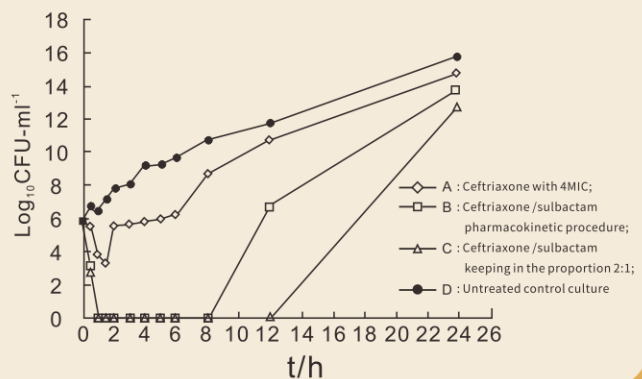
	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			鲍曼不动杆菌			铜绿假单胞菌		
	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
头孢哌酮-舒巴坦	32-4	16	32	32-2	8	32	32-4	8	16	32-2	8	32
头孢曲松-舒巴坦	32-8	16	32	16-2	4	16	32-8	8	32	32-4	16	32

曲舒(2:1)联合有协同增效, 代谢非同步不影响杀菌效果⁷

头孢曲松单方无法抑制产ESBL大肠埃希菌的细菌生长, 细菌随时间延长快速增长; 头孢曲松舒巴坦复方MIC、2MIC与4MIC很快抑制细菌生长, 且各组间比较没有显著性差异, 显示出非浓度依赖性特征。



头孢曲松舒巴坦复方组较单方头孢曲松组对产ESBL细菌有着更强的杀菌效果。舒巴坦同步组和非同步组比较, 对细菌的杀菌效果基本相同, 说明尽管非同步组中的舒巴坦浓度随时间变化很快降低, 但并未对杀菌效果产生明显影响。



参考文献:

5. 王露, 王广基. 注射用头孢曲松舒巴坦(2:1). 中国新药杂志 2010年第19卷第1期

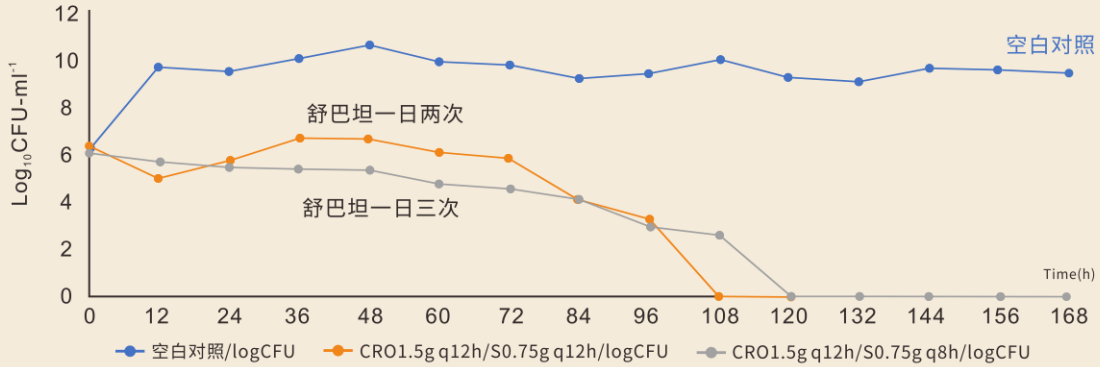
6. Xiaojuan Xin, et. al. A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone/sulbactam compared with cefoperazone/sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2013, 12:38

7. 韦龙静, 等. 头孢曲松/舒巴坦复方制剂对产超广谱B内酰胺酶的大肠埃希菌体外杀菌活性. 中国临床药理学杂志. 第25卷第5期. 2009年9月.

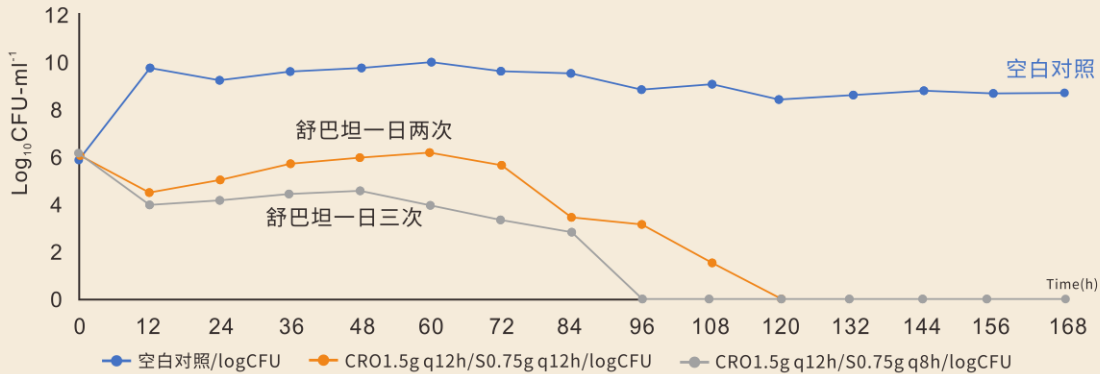
PK/PD研究显示:曲/舒增加药动学同步性, 杀菌协同作用保持不变⁸

无论是产ESBLs-Eco, 还是ESBLs-Kpn, 曲舒组合改善舒巴坦药动学同步性(两次增加到三次), 并未提高杀菌协同作用

头孢曲松钠1.5g/舒巴坦钠0.75g日两次与头孢曲松钠1.5g日两次/舒巴坦钠0.75g日三次连续7日多次给药的时间杀菌曲线对比(ESBLs-Eco)

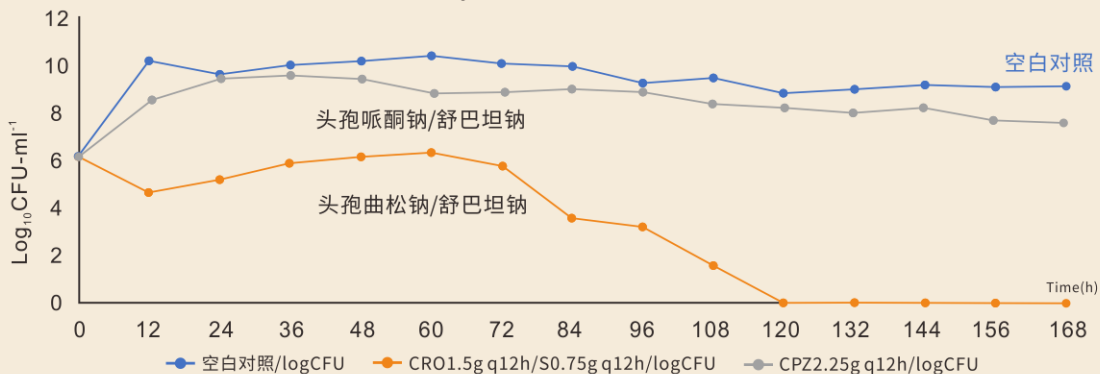


头孢曲松钠1.5g/舒巴坦钠0.75g日两次与头孢曲松钠1.5g日两次/舒巴坦钠0.75g日三次连续7日多次给药的时间杀菌曲线对比(ESBLs-Kpn)



对于产ESBLs-Kpn, 曲舒 (2:1) 杀菌效果明显好于头孢哌酮钠/舒巴坦钠

对于产酶肺炎克雷伯菌 (ESBLs Kpn), 一日两次七天疗效曲舒 (2:1) 比头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (2:1) 明显要好



参考文献:
8. 管凌燕. 注射用头孢曲松钠/舒巴坦钠(2:1)体外PK/PD研究. 厂家研究资料

全国知名医院多系统多领域感染均显示很好疗效⁹

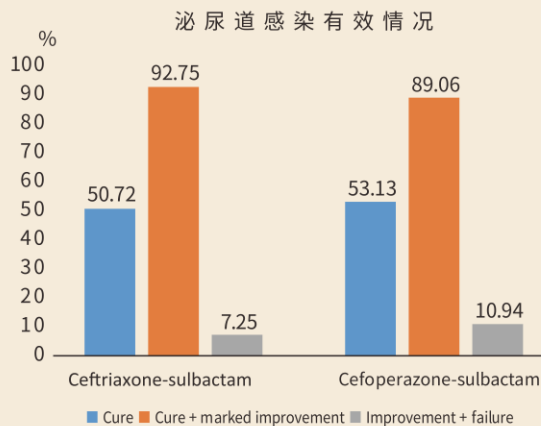
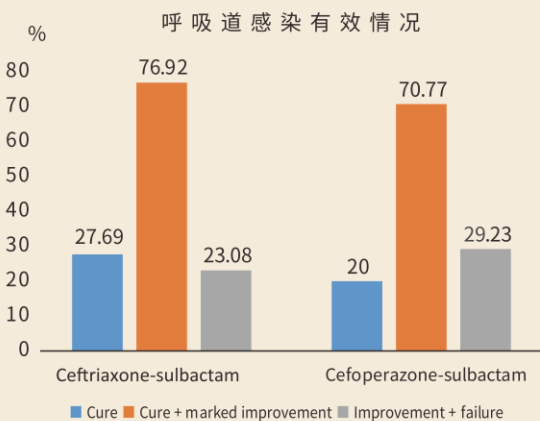
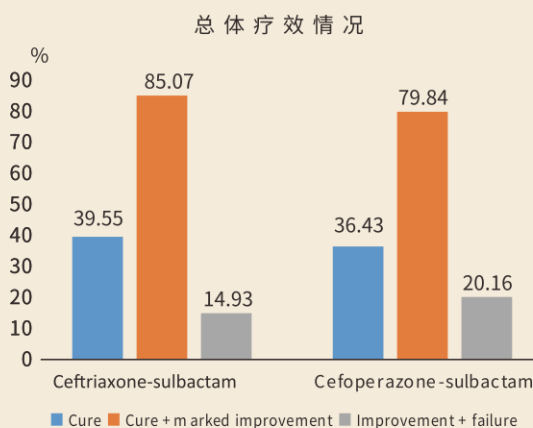
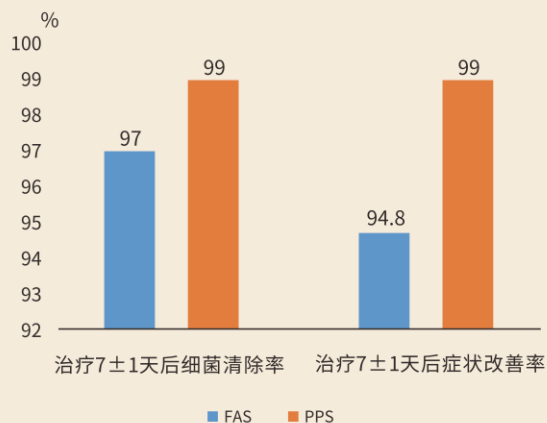
临床总体有效率达94.75%

感染疾病	病例数(n)	疗效(有效率%)	试验中心
呼吸系统感染	60	83.33%	天津,天津医科大学第二医院等4家医院
肺部感染	20	85.00%	昆明,成都军区昆明总医院呼吸内科
肺部感染	30	86.67%	西安,第四军医大学西京医院呼吸内科
肺部感染	50	94.00%	南宁,广西医科大学第一附属医院呼吸内科
泌尿系统感染	60	90.00%	天津,天津医科大学第二医院等4家医院
泌尿外科感染	20	100.00%	广州,中山大学附属第三医院泌尿外科
急性肾盂肾炎	62	97.60%	济南,山东省中医药大学附属医院肾科
男性淋菌性尿道炎	90	98.90%	苏州,苏州市性病防治中心
急性胰腺炎	20	100.00%	吉林,吉林省人民医院胰腺科
胃肠道感染	30	96.67%	西安,第四军医大学西京医院胃肠外科
全副鼻窦炎术后	116	100.00%	扬州,扬州市第一人民医院耳鼻喉头颈外科
术后感染	50	96.00%	广州,广州市第一人民医院胃肠外科
术后感染	40	95.00%	吉林,吉林省延边大学医学院附属医院
骨科术后感染	38	94.70%	济南,济南军区总医院创伤骨科
合计	686	94.75%	

对单纯性淋病有强大的控制效果¹⁰

3.0g单剂一次性注射治疗7±1天符合方案集(PPS)
人群中细菌清除率与症状改善率均高达99%

与头孢哌酮/舒巴坦临床疗效对比,两者疗效基本相同⁶

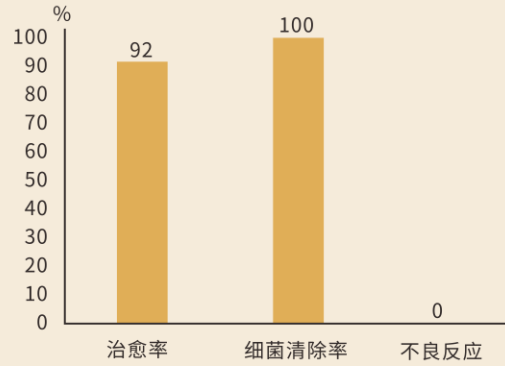


参考文献:
9. 李英清,刘国驹,黄夏梦,王广基,等.注射用头孢曲松舒巴坦钠的临床应用和组方合理性分析.厂家研究资料
10. 周玉平.评价注射用头孢曲松舒巴坦钠(2:1)在临床广泛使用条件下治疗单纯性淋病的临床有效性与安全性.厂家研究资料

曲舒 (2:1) 兼顾儿童, 对儿童急性感染有极好的疗效与高度安全性¹¹

该研究为曲舒首次在我国针对儿童群体进行临床研究。

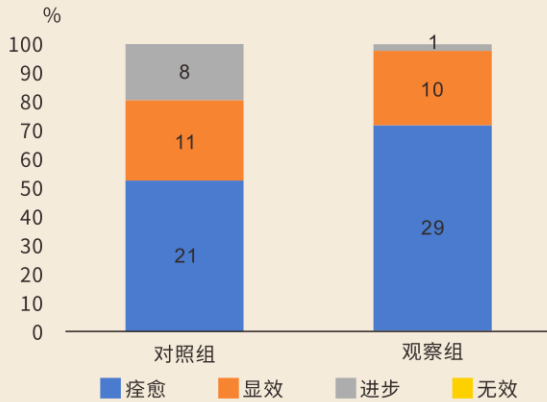
研究结果表明, 曲舒临床疗效确切, 安全可靠, 推荐用于儿童急性细菌性感染性疾病临床治疗。



治疗儿童急性细菌性感染, 与阿莫西林/舒巴坦钠比较, 疗效全面超越¹²

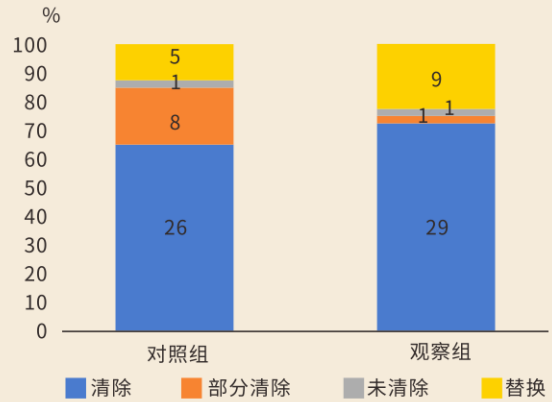
临床疗效总有效率明显更好

两组临床疗效比较[例 (%)]



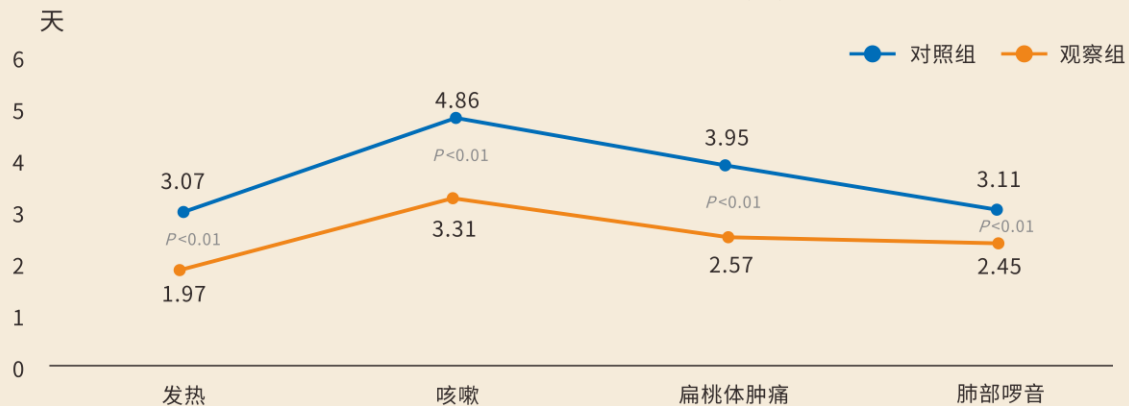
细菌清除总有效率明显更高

两组细菌清除比较[例 (%)]



症状体征恢复时间明显缩短

两组临床症状与体征恢复时间比较(天)



参考文献:

11. 卢耀文,程航,潘荣,等.注射用头孢曲舒钠治疗儿科急性细菌性感染的安全性和有效性研究.中国新药杂志2018年第27卷第23期.
12. 潘青芽.头孢曲舒钠注射液治疗儿童急性细菌性感染的疗效及对C-反应蛋白和干扰素诱导蛋白-10水平的影响.中国妇幼保健.2022年6月第37卷第12期.

注射用头孢曲松钠舒巴坦钠(2:1)

- **全球首创** 半衰期不同步的抗耐药复方抗生素
- 药效协同性更好, 后效应临床增效机制更强
- 儿童用药安全性更高, 对儿童奈瑟菌脑膜炎和梅毒特别有效
- 针对严重感染不需另外补充单方抗生素
- 临床用药更简单, 后效应增效机制更有保障

简明处方资料

【药品名称】注射用头孢曲松钠舒巴坦钠

【成份】本品为复方制剂, 其组份为头孢曲松钠和舒巴坦钠标示量之比为2:1。处方中无辅料。

【适应症】用于治疗由对头孢曲松单药耐药、对本复方敏感的产 β -内酰胺酶细菌引起的中、重度感染。

1. 下呼吸道感染: 由产 β -内酰胺酶细菌的肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属、流感嗜血杆菌等敏感菌所致的肺炎、慢性支气管炎急性发作、急性支气管炎、肺脓肿和其他肺部感染。
2. 急性细菌性中耳炎: 由产 β -内酰胺酶细菌的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、莫拉菌属等敏感菌导致。
3. 皮肤和皮肤软组织感染: 由产 β -内酰胺酶细菌的金黄色葡萄球菌、表皮链球菌、化脓性链球菌和其它链球菌、大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属、铜绿假单胞菌属、厌氧球菌等敏感菌导致。
4. 尿路感染: 由产 β -内酰胺酶细菌的大肠埃希菌、奇异变形杆菌属、肺炎克雷伯菌等敏感菌导致。
5. 单纯性淋病: 由产 β -内酰胺酶细菌的淋球菌导致。
6. 盆腔炎: 由产 β -内酰胺酶细菌的淋球菌导致。
7. 细菌性败血症: 由产 β -内酰胺酶细菌的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属等敏感菌导致的菌血症和败血症。
8. 骨和/或关节感染: 由产 β -内酰胺酶细菌的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、梭状芽胞杆菌、奇异变形杆菌等敏感菌导致。
9. 腹腔内感染: 由产 β -内酰胺酶细菌的大肠埃希菌、克雷伯菌属、脆弱拟杆菌、梭状芽胞杆菌等敏感菌导致。

本品适合于对头孢曲松单药耐药、复方敏感的产 β -内酰胺酶细菌引起的中、重度感染。当等待试验微生物检查结果时, 可以采用经验性治疗。在获得培养和药敏结果后, 应根据微生物学检查结果选择或调整抗菌治疗。

【用法用量】静脉滴注成人通常剂量为每日1.5~3.0g, 分1~2次给药。严重感染者每日剂量不超过6.0g, 分1~2次给药。12岁以下儿童: 通常剂量为按体重每日75mg/kg, 分1~2次给药。

【禁忌】1. 对头孢菌素及青霉素类药物过敏者禁用。
2. 头孢曲松不得用于高胆红素血症的新生儿和早产儿的治疗。
3. 头孢曲松钠不能与含钙溶液或产品混合或同时使用, 即使通过不同的给药途径。在使用头孢曲松钠后的48小时内不能使用含钙溶液或产品。

【包装】10瓶/盒, 600瓶/件。

【贮藏】避光, 密闭, 在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH00882016

【联合出品】国鑫药业集团·湘北威尔曼制药·广东医保药业



广东医保药业有限公司

GUANGDONG YIBAO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

公司地址: 深圳·罗湖区迎春路12号·海外联谊大厦24层

招商热线: 0755-25873031 18938957920

公司传真: 0755-25936202

公司网址: www.gdybyy.com (内部资料, 仅供专业人员参考)



医保公众号