

氟喹诺酮超常规剂量治疗 呼吸道感染的药效学变化和耐药状况

魏捷飞

(河南省南阳市第二人民医院 呼吸内科, 河南 南阳, 473000)

摘要: 目的 探讨氟喹诺酮超常规剂量治疗呼吸道感染的药效学变化和耐药状况。方法 回顾性分析 120 例呼吸道感染患者的临床资料, 根据患者服用氟喹诺酮类药物剂量的不同分为超常规组(研究组)和常规组(对照组), 分析 2 组患者药效学变化和耐药状况。结果 2 组患者在年龄、性别、体质量和治疗时间上比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 研究组治疗费用显著高于对照组($P < 0.01$)。研究组中左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星的最大血药浓度(C_{max})显著高于对照组, 达峰时间(t_{max})显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组药物半衰期($T_{1/2}$)无显著差异($P > 0.05$)。研究组患者的总体显效率显著高于对照组($P < 0.05$), 研究组的耐药比例显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 超常规使用氟喹诺酮类药物对于治疗呼吸道感染疾病有较好的临床治疗效果, 但其耐药性更高, 临床上应当合理控制用量。

关键词: 氟喹诺酮; 呼吸道感染; 药效学; 耐药状况; 超常规剂量

中图分类号: R 373.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)05-009-04 DOI: 10.7619/jcmp.201805003

Pharmacodynamics change and drug resistance of hypernormal dose fluoroquinolone in the treatment of patients with respiratory tract infection

WEI Jiefei

(Department of Respiratory Medicine, Nanyang Second People's Hospital,
Nanyang, Henan, 473000)

ABSTRACT: Objective To explore the pharmacodynamics change and drug resistance of hypernormal dose fluoroquinolone in the treatment of patients with respiratory tract infection. **Methods** Clinical data of 120 patients with respiratory tract infection was analyzed retrospectively, and they were divided into hypernormal group (study group) and routine group (control group) according to fluoroquinolones dose. Pharmacodynamic change and drug resistance were analyzed between two groups. **Results** There were no significant differences in age, sex, weight and treatment time between the two groups ($P > 0.05$), but the treatment cost in the study group was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). The maximum plasma concentrations (C_{max}) of levofloxacin, moxifloxacin and ciprofloxacin were significantly higher than the control group, the peak time (T_{max}) was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Drug half-life ($T_{1/2}$) showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The overall effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), and ratio of drug resistance was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Application of hypernormal dose fluoroquinolone is effective in treatment of patients with respiratory tract infection, but its drug resistance is higher, so the clinical dosage should be reasonable controlled.

KEY WORDS: fluoroquinolone; respiratory tract infection; pharmacodynamics; drug resistance; hypernormal dose

氟喹诺酮类抗生素抗菌作用较强, 抗菌谱广, 不仅对革兰阴性菌作用明显, 对革兰阳性细菌也

有一定的抗菌作用,同时该类药物血浆半衰期长,无交叉耐药现象,安全性较高,临床上广泛应用于呼吸系统、消化系统以及泌尿生殖系统等的感染^[1-2]。随着氟喹诺酮类抗生素的不断应用升级,其药物作用范围越来越广,临床起效时间短,效果明显,但是细菌的耐药性也越来越突出^[3]。临床上对于氟喹诺酮类的使用仍存在很多不规范的地方,部分医生为了尽快达到治疗效果,随意加大抗生素使用剂量^[4]。抗生素的滥用不仅导致患者自身免疫系统受到影响,同时还可能造成严重的耐药性^[5]。本研究探讨氟喹诺酮在治疗呼吸道感染中超常规使用后药效学变化和耐药状况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年10月—2017年10月因呼吸道感染来本院就诊的120例患者,根据患者服用氟喹诺酮类药物剂量的不同分为超常规组(研究组)和常规组(对照组),每组中使用左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星各20例,分析2组患者药效学变化和耐药状况。入选标准:①患者年龄>16岁;②临床症状明显,胸部X射线检查诊断为呼吸道感染;③无氟喹诺酮类药物无过敏史;④近期末进行其他抗菌药物治疗。排除标准:①患者原来伴有除心血管系统外其他严重的器质性疾病者;②免疫系统严重疾病、认知功能丧失患者;③存在严重的骨质疏松或其他的骨代谢疾病;④有家族性高胆固醇血症,严重肝炎或者肝功能不全,妊娠或者长期使用雌激素者;⑤有精神病史、神经系统疾病者等。研究组中男34例,女26例,平均年龄(34.28±4.53)岁,治疗时间(6.36±1.85)d;对照组中男36例,女24例,平均年龄(35.46±5.21)岁,治疗时间(6.87±1.96)d。2组患者在年龄、性别、体质量等方面比

较,差异无统计学意义。本研究获得医院医学伦理学委员会审核通过。

1.2 方法

详细记录患者的一般资料,包括年龄、性别、体质量等,以及患者来就诊的主要临床症状、生化检查和心电图检查结果等。所有患者均采用静脉给药方式,均采用5d为1个疗程,医生根据患者病情确定合适的停止输液时间。研究组中使用乳酸左氧氟沙星(安徽丰原药业)750 mg/d,盐酸莫西沙星(南京优科制药公司,国药准字:H20130039)600 mg/d,环丙沙星(广州南新公司)600 mg/d。对照组给予相同的厂家生产的药物,其中左氧氟沙星400 mg/d,莫西沙星200 mg/d,环丙沙星200 mg/d。

对2组患者服用药物后的血药浓度、达峰时间等药效动力学指标进行测量和评价。对2组患者的治疗效果进行对比分析。痊愈:临床症状明显好转,痰细菌培养转阴,胸部的X检查显示病灶基本吸收;有效:患者的临床症状有所好转,胸部的X检查显示病灶部分吸收;无效:患者的临床症状无好转甚至加重,痰细菌培养阳性。同时对患者进行痰培养实验,检查患者的耐药状况^[6]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行分析处理,对原始资料进行相应的统计分析,结果采用均数±标准差表示。计数资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般状况比较

2组患者在年龄、性别、体质量和治疗时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究组治疗费用显著高于对照组($P<0.01$),见表1。

表1 2组患者一般状况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	男	女	体质量/kg	治疗时间/d	治疗费用/元
研究组	60	34.28±4.53	34	26	66.17±5.74	6.36±1.85	956.54±35.36**
对照组	60	35.46±5.21	36	24	65.82±5.96	6.87±1.96	875.95±33.61

与对照组比较, ** $P<0.01$ 。

2.2 氟喹诺酮类抗菌药物的药效学对比

研究组中左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星的最大血药浓度(C_{max})显著高于对照组,达峰时

间(t_{max})显著低于对照组($P<0.05$),2组患者的半衰期($T_{1/2}$)差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 氟喹诺酮类抗菌药物的药效学对比($\bar{x} \pm s$)

组别	药物	剂量/(mg/d)	C_{max} /(mg/L)	t_{max} /h	$T_{1/2}$ /h
研究组	左氧氟沙星	750	6.45 ± 0.75	1.57 ± 0.24	6.53 ± 0.35
	莫西沙星	600	4.67 ± 0.53	1.34 ± 0.19	11.25 ± 1.21
	环丙沙星	600	3.56 ± 0.42	1.28 ± 0.16	6.37 ± 0.56
对照组	左氧氟沙星	400	5.27 ± 0.56*	1.96 ± 0.28*	6.32 ± 0.43
	莫西沙星	200	3.48 ± 0.42*	1.75 ± 0.23*	11.46 ± 1.38
	环丙沙星	200	2.54 ± 0.36*	1.55 ± 0.26*	6.54 ± 0.53

与研究组对比, * $P < 0.05$ 。

2.3 氟喹诺酮类抗菌药物的耐药状况对比

研究组患者的总体显效率显著高于对照组($P < 0.05$),有效率和无效率无显著差异($P > 0.05$),研究组的耐药比例显著高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 氟喹诺酮类抗菌药物的耐药状况对比[n(%)]

组别	显效	有效	无效	耐药
研究组	53(88.33)	7(11.67)	1(1.67)	14(23.33)
左氧氟沙星	18(90.00)	3(15.00)	0	6(30.00)
莫西沙星	17(85.00)	2(10.00)	1(5.00)	5(25.00)
环丙沙星	18(90.00)	2(10.00)	0	3(15.00)
对照组	41(68.33)*	14(23.33)	5(8.33)	4(6.67)*

与研究组相比, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

氟喹诺酮是在喹诺酮的结构基础上,在6位引入氟原子,在7位引入哌嗪环后形成的新一代喹诺酮类药物^[7]。它具有较广泛的抗菌谱,较强的抗菌活性,主要通过干扰细菌的DNA合成过程起到杀菌的作用,不仅对革兰阴性菌具有较强的作用,对于革兰阳性菌也有很好的杀灭效果,同时还不像青霉素类,不良反应较少,临床上应用十分广泛^[8]。氟喹诺酮是浓度依赖性的抗生素,较高的血药浓度能够很好地抑制病菌的繁殖生长,但是较高的浓度并不能显著增加药物的抗生素后效应,当超过限度继续增加药量时,还可能会增加药物毒副作用,给患者身体造成伤害,同时抗生素滥用会使得细菌的耐药性增加^[9-10]。因此,在保证氟喹诺酮类药有效血药浓度的前提下,可以相应延长给药时间间隔、减少给药次数,提高药物疗效,减少用药量。

本研究发现,研究组治疗费用显著高于对照组,说明超常规使用抗生素会增加医疗花费,增加患者和家属的医疗负担。研究组中左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星的最大血药浓度显著高于对照组,达峰时间显著低于对照组,2组患者的半衰期无显著差异,说明超常规使用氟喹诺酮类抗生

素能够很快地达到有效血药浓度,并且浓度增加较快,但是这并不影响药物的半衰期。研究组患者的总体显效率显著高于对照组,研究组的耐药比例显著高于对照组,说明超常规使用氟喹诺酮类抗生素在治疗呼吸系统感染患者的起效时间更短,药物作用较快,但是同时也会造成患者的耐药,给患者的身体和以后抗生素的使用带来较为不利的影响^[11]。

超常规使用氟喹诺酮类药物虽然能够很快起到治疗作用,暂时提高呼吸道感染疾病的治疗效果,但是也会造成患者对这类药物产生耐药性,对患者的产生严重的影响。氟喹诺酮对肺炎链球菌有较强的抗菌活性,还能够穿透细胞,杀灭在其内繁殖的各种非典型致病原,临床应用广泛^[12]。氟喹诺酮的生物利用度较高,口服后也能够不受进食的影响^[13]。氟喹诺酮的突变浓度范围较广,能够很好地控制细菌的繁殖和突变,达到一定的血药浓度后,即能够将敏感菌株杀死,抑制或杀灭耐药菌株,使药物发挥作用,所以产生的耐药现象较少^[14]。但是超常规使用后浓度增高明显,选择出具有强效耐药的菌株,使机体产生耐药性,对患者产生不利影响,也限制了氟喹诺酮再次使用的治疗效果^[15-18]。因此,临床上应当根据患者病情状况,合理使用,杜绝抗生素滥用。

本研究发现,超常规使用氟喹诺酮类药物对于治疗呼吸道感染疾病有较好的临床治疗效果,但是其耐药性更高,临床上应当合理控制用量。因此,在实际临床工作中,尤其使用氟喹诺酮类抗生素治疗呼吸系统感染的患者,要密切关注患者的病情变化,对患者的药物作用效果和呼吸功能、心功能等指标定期进行检查和监测。

参考文献

- [1] 马伯恩,刘洪杰,刘超.左氧氟沙星治疗下呼吸道感染的有效性及安全性评价[J].中华医院感染学杂志,2015,25(8):1753-1755.

- [2] 荆靓艳. 比较 6 种氟喹诺酮类药物对金黄色葡萄球菌的防耐药变异浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 9(27): 11-12.
- [3] 罗景慧, 刘永刚, 杨西晓, 等. 氟喹诺酮类抗菌药物耐药性与耐药机制的研究进展[J]. 抗感染药学, 2013, 10(2): 86-91.
- [4] Mavroidi A, Miriaqou V, Liakopoulos A, et al. Ciprofloxacin-resistant escherichia coli in central Greece: mechanisms of resistance and molecular identification[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(1): 371-378.
- [5] 徐冠雄. 加替沙星和头孢哌酮对尿路感染疗效的对比分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(27): 5639-5647.
- [6] 张雪梅, 管秀颖. 4 种抗菌药物方案治疗下呼吸道感染的成本-效果分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(36): 421-423.
- [7] Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, et al. The management of community acquired pneumonia in the elderly[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(4): 312-319.
- [8] 张沂, 于春令, 邸秀珍, 等. 氟喹诺酮类药物对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶系的影响[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(11): 1059-1063.
- [9] Skalsky K, Yahav D, Lador A, et al. Macrolides vs. quinolones for community-acquired pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(4): 370-378.
- [10] 尹玉东. 轻中度社区获得性肺炎抗菌药物合理应用[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 971-974.
- [11] Jain S, Self W H, Wunderink R G, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U. S. Adults[J]. N Engl J Med, 2015, 373(5): 415-427.
- [12] 王煦, 易红, 袁浩宇, 等. 加替沙星治疗细菌性下呼吸道感染 113 例[J]. 中国药业, 2012, 21(17): 64-65.
- [13] 曾春芳. 莫西沙星治疗下呼吸道感染临床疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(1): 36-37.
- [14] 马一平, 梁思泉. 临床药师参与莫西沙星注射液致大面积皮疹患者的药学监护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(2): 182-184.
- [15] 赖木乔, 梁小波, 王任之, 等. 加替沙星与左氧氟沙星治疗急性下呼吸道感染的疗效观察[J]. 河北医学, 2013, 12(24): 1076-1079.
- [16] 唐颖, 黄元平, 荆文花, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠对反复下呼吸道感染患者中性粒细胞胞外网状陷阱形成的影响[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(3): 607-610.
- [17] 陈永英. 哮喘急性发作期患儿院内呼吸道感染的病原学分析及治疗策略[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 223-224.
- [18] 吴伟晴, 廖淑萍, 林小兰, 等. 反复呼吸道感染患儿免疫指标与氧化应激状态的变化[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(11): 1555-1557.

(上接第 5 面)

- [14] Leung W K, Wu M S, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3): 279-287.
- [15] Vogelaar I P, van der Post R S, Bisseling T M, et al. Familial gastric cancer: detection of a hereditary cause helps to understand its etiology[J]. Hereditary Cancer in Clinical Practice, 2012(1): 18-25.
- [16] Stein U, Dahlmann M, Walther W. MACC1 - more than metastasis Facts and predictions about a novel gene[J]. J Mol Med, 2010, 88(1): 11-18.
- [17] Lv Q, Wang W, Xue J, et al. DEDD interacts with PI3KC3 to activate autophagy and attenuate epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2012, 72(13): 3238-3250.
- [18] 何彬, 吴长利, 胡海龙, 等. MACC1 及 c-Met 在前列腺癌组织中的表达[J]. 天津医药, 2015, 43(2): 175-178, 228.
- [19] 贺亚龙. 人脑胶质细胞瘤中 MACC1 基因的表达及其 RNAi 对生物学特性的影响[D]. 第四军医大学, 2012.
- [20] 梁荣, 聂少麟, 谢小雪, 等. MACC1 蛋白在鼻咽癌组织中的表达及与预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(20): 3394-3397.
- [21] 王建军, 洪强, 胡丛岗, 等. 结肠癌转移相关基因 1 蛋白在食管癌组织中的表达及其意义[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(32): 2584-2586.
- [22] 周娜, 吴宜林. MACC1、c-Met 蛋白在宫颈癌中的表达及与盆腔淋巴结转移的关系研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3): 199-203.
- [23] Chundong G, Uramoto H, Onitsuka T, et al. Molecular diagnosis of MACC1 status in lung adenocarcinoma by immunohistochemical analysis[J]. Anticancer Res, 2011, 31(4): 1141-1145.
- [24] Qiu J, Huang P, Liu Q, et al. Identification of MACC1 as a novel prognostic marker in hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Translational Medicine, 2011, 9(1): 166-173.
- [25] Wang G, Kang M X, Lu W J, et al. MACC1: A potential molecule associated with pancreatic cancer metastasis and chemoresistance[J]. Oncol Lett, 2012, 4(4): 783-791.
- [26] Wang L, Wu Y, Lin L, et al. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulation predicts a poor prognosis of gastric cancer, and promotes tumor cell proliferation and invasion [J]. Int J Cancer, 2013, 133(6): 1419-1430.
- [27] Stein U, Burock S, Herrmann P, et al. Circulating MACC1 transcripts in colorectal cancer patient plasma predict metastasis and prognosis[J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e49249-e49257.