

· 用药指南 ·

喹诺酮类药物在下呼吸道感染性疾病中的合理应用

陈才铭¹, 颜灵芝²

(1. 浙江省温岭市第一人民医院药剂科, 317500; 2. 温州医学院仁济学院 05 级 7 班, 325035)

[摘要] 目的 采用细菌耐药突变选择窗(MSW)理论对下呼吸道感染性疾病患者氟喹诺酮类药物使用情况进行分析,以最低抑菌浓度(MIC)和防突变选择浓度(MPC)指导临床合理使用氟喹诺酮类药物,减少耐药菌产生。方法 抽取呼吸内科病历 100 份,统计用药情况和氟喹诺酮类药物使用种类,以及氟喹诺酮类药物在抗菌药物中所占比例、氟喹诺酮类药物与其他药物联合应用情况,采用 MSW 理论对结果进行分析。结果 100 份住院病历中抗菌药物使用率 100.0%,使用喹诺酮类药物 61 例(占 61.0%),其中氟喹诺酮类药物与 β 内酰胺类抗生素联合应用 26 例(占 42.6%)。结论 氟喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染性疾病符合 MSW 理论,使用合理。但氟喹诺酮类药物与 β 内酰胺类药物联用不能关闭 MSW,且更易导致细菌产生多重耐药性。

[关键词] 氟喹诺酮类药物;耐药突变选择窗;耐药菌株

[中图分类号] R978.1;R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2010)05-0680-03

Rational Application of Quinolones in the Lower Respiratory Tract Infections

CHEN Cai-ming¹, YAN Ling-zhi² (1. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Wenling City, Zhejiang Province, Wenling 317500, China; 2. Grade 05 Class 7, Renji Academy, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

ABSTRACT Objective To use the theory of bacterial mutation selection window (MSW) analyzing application of fluoroquinolones on lower respiratory infections, and guiding clinical use of fluoroquinolones by reducing drug resistance according to the minimum inhibitory concentration (MIC) and mutant prevention concentration choice (MPC). **Methods** 100 cases from department of respiratory were selected to study the type, proportion and combination with others of fluoroquinolones used in hospital, and which was analyzed by the theory of MSW. **Results** The usage of antibiotics was 100.0% within 100 medical records, of in-patients, in which 61 cases used quinolones (61.0%), and the combination of fluoroquinolones and β-lactam antibiotics accounted for 26 cases (42.6%). **Conclusion** The use of fluoroquinolones on lower respiratory infections is rational and consistent with MSW theory. However, fluoroquinolones combined with β-lactams can not close the MSW and easily lead to multi-drug resistant.

KEY WORDS Fluoroquinolones; Drug-resistant mutant selection window; Drug-resistant strains

细菌耐药突变选择窗 (mutant selection window, MSW) 理论认为^[1], 细菌和抗菌药物接触后, 当抗菌药物达到最小抑菌浓度 (MIC) 时, 大量野生型敏感性细菌被抑制或者杀灭, 但仍有少数被选择出来的耐药突变株 (第一步突变菌)。虽然突变的频率很低 ($1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-8}$), 但突变菌株可在抗菌药物影响下得到选择性优势生长。如果药物浓度低于 MIC, 治疗无效, 但不会导致耐药菌株富集, 也没有选择性增菌过程。当药物浓度达到浓度值时 (这个浓度值称为防突变浓度, mutant prevention concentration, MPC), 细菌生长须同时具备两种或两种以上突变, 但细菌同时发生两次耐药突变的频率更低, 为 1×10^{-14} CFU, 临床上感染

个体部位的细菌一般在 1×10^{10} CFU 以内, 而 1×10^{14} CFU 极为罕见, 因此不仅治疗成功, 也很难出现耐药突变菌的选择性扩增。MIC 到 MPC 之间的浓度范围被称为 MSW。MSW 越宽, 越容易出现耐药菌株; MSW 越小, 抗菌药物处于该窗口的时间越短, 产生耐药菌株的可能性越小。这一概念 1999 年由 ZHAO 等^[2] 首先提出。但目前临床上一般采用以 MIC 为基础的抗菌治疗方案, 可能促进了选择性优势增菌。喹诺酮类药物是近 20 a 来临床使用广泛的一类广谱、高效、不良反应较少的抗感染用化学药物。主要用于治疗细菌感染引起的消化系统、泌尿系统和呼吸系统疾病。目前世界各地不同菌属耐药细菌已频繁出现。吉林大学第一医院以环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星为第 2~4 代喹诺酮类代表药, 2003~2007 年连续监测结果显示^[3], 临床常见病原菌对喹诺酮类药物耐药性呈逐年上升趋势, 其中尤以革兰阳性菌对氟喹诺酮类药物耐药明显。对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 连续 5 a

[收稿日期] 2009-10-20 **[收稿日期]** 2010-02-03

[作者简介] 陈才铭 (1967-), 男, 浙江温岭人, 主管药师, 学士, 主要从事医院药学工作。电话: 0576-86206135, E-mail: ccm6177@163.com。

监测结果显示,MRSA 和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)对环丙沙星耐药率分别超过 80.0% 和 60.0%,对左氧氟沙星耐药率分别超过 70.0% 和 40.0%,2007 年对第 4 代氟喹诺酮类药物加替沙星耐药率分别为 66.0% 和 30.5%。为了解 MSW 理论在临床实际应用中的意义,笔者采用 MSW 理论对我院呼吸内科随机抽取的 100 份病历中氟喹诺酮类药物使用情况进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究资料 选择 2008 年 12 月在呼吸内科住院的下呼吸道感染患者病历,共 100 份,其中男 67 例,年龄 35~83 岁(平均 64 岁);女 33 例,年龄 28~85 岁(平均 70 岁)。入选病历中慢性阻塞性肺疾病(COPD)43 例、肺炎 32 例、哮喘伴感染 11 例、支气管炎 9 例、支气管扩张 5 例。治愈 78 例,好转 21 例,自动出院 1 例。

1.2 统计学方法 统计上述资料中氟喹诺酮类药物使用种类,氟喹诺酮类药物在所使用的抗菌药物中所占比例及与其他药物联合应用情况。

2 结果

结果见表 1。100 份住院病历中,抗菌药物使用率 100.0%,使用喹诺酮类药物 61 例(占 61.0%),其中联合用药 26 例,均与 β 内酰胺类抗生素两药联合应用,联合用药病历占有所有使用喹诺酮类药物病历的 42.6%。

表 1 氟喹诺酮类药物使用情况

Tab. 1 The use status of fluoroquinolones

排序	药物名称	日剂量	使用病例		联合用药/例
			例	%	
1	加替沙星	200 mg, bid	45	73.8	17
2	氟罗沙星	200 mg, qd	8	13.1	5
3	莫西沙星	400 mg, qd	5	8.2	2
4	左氧氟沙星	250 mg, bid	3	4.9	2
5	环丙沙星	200 mg, bid	0	0.0	0

3 分析

细菌出现耐药性,原因是抗菌药物存在 MIC 和 MPC 之间的 MSW。为避免细菌耐药,必须关闭 MSW。MSW 越小,抗菌药物处在该窗口的时间越短,细菌耐药可能性越小。治疗肺炎克雷伯杆菌感染,目前推荐药物和剂量如下:莫西沙星 400 mg, qd, MIC₉₀ 为 0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, MPC₉₀ 为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 24 h 内莫西沙星血药浓度均高于 MSW。由此得出结论,莫西沙星在该剂量下不易选择出耐药菌株;左氧氟沙星 500 mg, qd, MIC₉₀ 为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, MPC₉₀ 为 4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 3~4 h 内血药浓度在 MSW 之上,18 h 之后下落至 MSW 以下。

所以左氧氟沙星在 MSW 之内时间长达 14 h;加替沙星 400 mg, qd, 6 h 血药浓度在 MSW 以上,6~12 h 在 MSW 之内,然后在 MSW 之下。从氟喹诺酮类药物对金黄色葡萄球菌的 MIC 及 MPC 上看,莫西沙星 < 加替沙星 < 左氧氟沙星 < 环丙沙星。莫西沙星、加替沙星、司帕沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对金黄色葡萄球菌 ATCC29213 的 MPC 分别为 0.2, 0.3, 0.3, 1.4 和 3.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 从选择指数(SI, 即 MPC/MIC 之比)看,加替沙星的防耐药突变能力最强,分别是莫西沙星、司帕沙星、左氧氟沙星和环丙沙星的 1.4, 2.0, 2.3 和 2.7 倍^[4]。整个用药间隔,左氧氟沙星药物浓度低于 MPC,大部分时间药物浓度位于 MSW 内,非常容易选择出耐药突变体。临床上可用两种不同作用机制的抗菌药物联合应用,两药同时处于各自的 MIC 之上时,细菌需要同时发生两种耐药突变才能生长。此次统计的氟喹诺酮类均与 β 内酰胺类联合用药中,加替沙星与头孢哌酮/舒巴坦钠 1.0 g 联合应用 7 例,与哌拉西林/他唑巴坦 2.0 g 联合应用 6 例,与头孢替安 1.0 g 联合应用 2 例,其他 2 例。当两种不同作用机制的抗菌药物联合应用并同时处于各自的 MIC 之上时,细菌需要同时发生两种耐药突变才能生长。因此不同作用机制的药物联合应用提供了一种关闭 MSW 的途径,即使这些药物各自都有非常高的 MPC^[6]。如左氧氟沙星与万古霉素联合用药(1MIC + 16MIC, 2MIC + 8MIC)可使万古霉素对 ATCC29213 的 MSW 缩小 4~8 倍^[5]。因此不同作用机制药物联合应用为左氧氟沙星提供了一种关闭 MSW 途径。

从 MSW 理论分析,第 4 代氟喹诺酮类药物莫西沙星和第 3 代氟喹诺酮类药物加替沙星均有很好的抑制细菌耐药突变能力。在所统计的 100 份病历中,加替沙星也以绝对优势占据氟喹诺酮类第一位。因查不到氟罗沙星 MPC 资料,所以本文不作比较。从莫西沙星的血药浓度 24 h 内均高于 MSW 得出的结论,莫西沙星在这样的剂量下不易选择出耐药菌株,因此临床使用莫西沙星不易产生细菌耐药,又因为莫西沙星是一种高效强力抗菌药,抗感染效果好,不需要做皮试,不含糖,直接静脉滴注,半衰期长达 12 h,保持了早期喹诺酮类对革兰阴性(G⁻)菌、厌氧菌及非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌的抗菌活性,又对革兰阳性(G⁺)菌有抗菌活性。国外临床资料显示,肺炎球菌对本品很敏感,是氟喹诺酮类抗菌活性最强者之一,由于与茶碱类非甾体药物不发生相互作用,所以,抢救重症感染可方便使用,不仅对 G⁺ 菌和 G⁻ 菌具有显著抗菌作用,还对厌氧菌和沙眼衣原体亦呈现出良好的疗

效。并且莫西沙星注射液非常安全,与其他氟喹酮类药物相比,莫西沙星各类主要不良事件发生率明显较低,而且有效,耐受性又好。对肺部 G⁺ 菌和 G⁻ 菌感染,用药后总有效率较高(97%)。肺炎链球菌有两个氟喹诺酮作用靶位,即促旋酶和拓朴异构酶 IV。因此常规治疗剂量下只有双酶突变的细菌才可能继续存活,临床推荐使用莫西沙星。而与加替沙星同属第 3 代的环丙沙星(MSW 为 0.25 ~ 4.0 μg · mL⁻¹)^[4]因其整个用药间隔血药浓度大部分处于 MSW 之内,8 种临床常见菌:表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷白杆菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌 5 a 间对环丙沙星耐药均呈上升趋势,其中大肠埃希菌和表皮葡萄球菌耐药率增长更明显,分别达 71.5% 和 43.2%^[3]。在所抽取的 100 份病历中未见使用。在氟喹诺酮类药物联合用药中,从药动学角度看,联合治疗应当尽量避免以下几种情况^[1]:①两种药物药动力学力图不完全重叠而使 MSW 开放,两种药物浓度在不同时间内大于各自 MIC;②药物浓度波动而使 MSW 开放:一种药物浓度暂时低于其 MIC,而另一种药物仍在其 MIC 之上;③药物 MIC 提高或组织/血浆药物浓度波动而使 MSW 开放;④由于一种耐药突变而导致细菌多药耐药,如外排系统突变可导致对多种不同类型抗菌药物同时耐药。因此,当几种不同作用机制的药物有类似的药动学时,通过剂量和处方管理,使几种药物在治疗过程中一直保持在各自的 MIC 之上,才能达到理想的治疗效果。国际细菌耐药监测研究组 1998 ~ 2000 年的调查报告显示^[7],肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药 + 中介)在非洲、中东地区和远东地区(不含我国大陆)分别高达 52.2%,54.5% 和 54.7%,在美洲也超过 30%。比较而言,我国肺炎链球菌对青霉素的耐药率绝大多数属于低水平耐药菌株(IBP),因此,青霉素和氨基青霉素等 β-内酰胺类抗生素仍应作为我国社区获得性肺炎(CAP)治疗的一线药物。但 β 内酰胺类抗菌药物为时间依赖型而氟喹诺酮类为浓度依赖型药物,而它们的 MIC 和 t_{1/2} 相差较大,头孢哌酮稳态时,成年男性、女性和老年人的 CL 分别为(5.7 ± 1.2), (4.8 ± 1.3), (4.2 ± 1.2) L · h⁻¹; V_d 分别为(11.7 ± 2.7), (11.7 ± 4.6), (12.8 ± 3.8); t_{1/2} 分别为(1.5 ± 0.5), (1.7 ± 0.4), (2.2 ± 0.6) h; C_{max} 分别为(89.4 ± 10.7), (110.8 ± 24.7), (102.0 ± 15.3) mg · L⁻¹; AUC 分别(182.3 ± 49.6), (224.7 ± 60.7), (256.3 ±

72.0) mg · h · L⁻¹^[8,9]。用 MSW 理论分析氟喹诺酮类与 β 内酰胺类药物的联合用药不能关闭 MSW。β 内酰胺类抗菌药物与氟喹诺酮类联合应用在药理上是否有协同作用尚未可知,但使细菌容易产生多重耐药。对其联合用药应作进一步论证。

MSW 理论是近年来提出的一种遏制细菌耐药的新策略,通过利用 MSW 理论对呼吸科 100 份病历使用氟喹诺酮类抗菌药物及与其他抗菌药物联合应用的分析,认为临床对氟喹诺酮类抗菌药物的使用合理。但左氧氟沙星还应注意用药剂量和用药频率。尽量联合用药以减少耐药菌的产生。因 MSW 理论是近年来提出,所以应用 MSW 理论对医院抗菌药物使用进行分析性研究还很少。如果加大剂量保持血液浓度在 MPC 之上,将引起患者严重的毒性反应。如何应用 MSW 理论来解决临床面临的广泛而严重的耐药问题,还需做大量的研究工作^[10]。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.05.053

[参考文献]

[1] DRILICA K. A strategy for fighting antibiotic resistance[J]. *ASM News*, 2001, 67(1):27-33.

[2] ZHAO X, DRILICA K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolones studies [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33 (Suppl):147-156.

[3] 许建成,周琪. 我院连续 5 a 临床常见病原菌对喹诺酮类药物耐药的变迁[J]. *中国药房*, 2009, 20(5):347.

[4] 李朝霞,刘又宁. 氟喹诺酮类药物对金黄色葡萄球菌及其耐药突变体的耐药性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(6):671-696.

[5] 李朝霞,刘又宁. 左氧氟沙星联合万古霉素缩小金黄色葡萄球菌耐药突变选择窗的初步研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(8):911-914.

[6] 崔俊昌,陈良安. 细菌耐药突变选择窗与合理用药[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2007, 6(5):293-295.

[7] 戴月华. 浅谈细菌耐药性的产生与防治[J]. *安徽医药*, 2008, 12(12):1227.

[8] 魏敏吉,赵彩芸. 头孢哌酮/舒巴坦(1:1)在健康成年与老年人的药动学[J]. *中国临床药理学杂志*, 2007, 23(1):28-32.

[9] 李晔. 喹诺酮类药物在妇产科医院的应用[J]. *医药导报*, 2008, 27(6):651-653.

[10] DONG Y, ZHAO X, DOMAGA J, et al. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43:1756.