

织的运转、分布良好,全部脏器几乎均可获得与血清浓度接近或更高的组织内浓度。这种较高的组织浓度和长的 PAE 是喹诺酮药物治疗取得良好效果的关键。24 h AUC 是决定氟喹诺酮药物治疗的最重要参数。抗菌效果主要取决于药物总量,而不是作用频率,临床静脉应用环丙沙星治疗严重感染 AUC  $\geq$  250 时,可取得最满意疗效,避免细菌耐药。美国 FDA 批准在重症感染时应用环丙沙星的剂量可提高到  $0.8 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[12]</sup>,国外已对尿路感染和膀胱炎采用口服诺氟沙星 0.8 g、环丙沙星 0.5 g、依诺沙星 0.4 g, qd, 疗程 3 ~ 5 d。目前国内对氟喹诺酮类药物每日 1 次给药方案有争议,有待进一步研究。

#### 4 大环内酯类药物

20 世纪 80 年代后相继开发的罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等新的大环内酯类抗生素,拓展了抗菌谱和胞内杀菌能力,延长了半衰期。如红霉素的半衰期 1.5 ~ 3.0 h,而罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素半衰期分别为 10.5 ~ 11.9, 4.7 ~ 5.9, 27 ~ 41 h,且有好的 PAE 作用。罗红霉素 1 倍 MIC 浓度时对流感嗜血杆菌、化脓性链球菌 PAE 分别为 6.0, 5.0 h,比红霉素大 3 倍。阿奇霉素对肺炎球菌的 PAE 为 3 h,克拉霉素对结核杆菌的 PAE 为 5.5 h,对大环内酯类 PAE 研究发现,药物浓度  $\geq$  MIC 时才会出现 PAE 效应,且在 5 ~ 10 MIC 时 PAE 最长,药物在体内代谢过程中,从峰浓度到低浓度与 MIC 产生叠加的 PAE。大环内酯类药物还能增强中性粒细胞吞噬能力,有免疫协同作用,预测其在感染组织中将会产生较长体内 PAE。因此临床每日 1 次给药同样能收到良好效果<sup>[13]</sup>。但对于半衰期和 PAE 较短的红霉素,临床应按半衰期推荐的给药时间间隔给药 (q 8 h),才能使药物浓度高于 MIC。

#### [参考文献]

- [1] 方翼,王睿.  $\beta$ -内酰胺类药物抗生素后效应研究概况[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(4):170-172.
- [2] 梅开城,刘又宁,方翼,等. 国产美罗培南体外抗菌活性及抗生素后效应[J]. 解放军药理学学报,1999,15(5):13-15.
- [3] 胡皓夫. 抗生素静脉给药的间隔时间问题[J]. 中国实用儿科杂志,1998,13(1):39-40.
- [4] 王睿. 抗生素后效应与合理用药[J]. 药物与临床,1999,14(4):30-33.
- [5] 梅开城,王睿. 碳青霉烯类药物抗生素后效应研究概况[J]. 中国新药杂志,1999,8(11):727-729.
- [6] 马季娜,雷振之. 亚胺培南/西司他丁的抗生素后效应及其影响因素的研究[J]. 中国抗生素杂志,1998,23(6):443-448.
- [7] 张沂,王洪武,王睿,等. 阿米卡星的临床药理学与体内抗生素后效应[J]. 中国药理学杂志,2000,35(5):321-323.
- [8] 杨福荫,刘法永,曲晓华,等. 阿米卡星全日剂量单次用药治疗下呼吸道感染的评价[J]. 中国抗生素杂志,1999,24(1):32-34.
- [9] 孙淑娟,李宏健,苏乐群,等. 奈替米星两种给药方案的临床疗效比较[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(5):279-280.
- [10] 王京鹰,李蔚,张媛媛. 氨基苷类抗生素后效应及临床观察(附 400 例报告)[J]. 中国医师杂志,2000,2(7):434-435.
- [11] 雷军,王浴生. 氟喹诺酮类药物每日 1 次疗法[J]. 国外医药抗生素分册,1996,17(1):56-57.
- [12] 何礼贤. 应用药代动力学/药效学原理指导肺部感染的抗菌治疗[J]. 医药导报,2001,20(1):13-14.
- [13] 刘庆峰. 大环内酯类药物的抗生素后效应[J]. 国外医药抗生素分册,1997,18(3):229-231.

## 口服诺氟沙星给药方案分析

孟祥锐,张晓曼

(内蒙古包头钢铁公司第三职工医院药械科,014010)

**[摘要]** 目的:找出诺氟沙星 3 种给药方案中最高稳态血药浓度与平均抑菌浓度(MIC)的比值,选择最佳给药方案。方法:运用药动学和抗菌后效应理论对各种给药方案进行计算。结果:诺氟沙星片 0.4 g, bid, po 优于 0.1 或 0.2 g, tid, po。结论:随着耐药菌的逐年增加,给药方案也应相应调整。

**[关键词]** 诺氟沙星;口服;给药方案

**[中图分类号]** R969.3;R978.11

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2004)01-0059-02

在处方调查与分析工作中笔者发现,临床医师对诺氟沙星片的给药方案与某些药物手册不同,各药物手册推荐的给药方案亦不一致。常见的有 0.1 或 0.2 g, tid, po 及 0.4 g, bid, po 3 种方案。为探讨哪种方案更合理,用药动学方法进行了如下计算。

#### 1 口服诺氟沙星 0.1 或 0.2 g, tid, po 的最高稳态血药浓度

诺氟沙星的药动学参数为: $t_{1/2}$  3.5 h,  $K$  0.198  $\text{h}^{-1}$ <sup>[1]</sup>,  $F$  0.4,

**[收稿日期]** 2003-01-18

**[修回日期]** 2003-02-20

**[作者简介]** 孟祥锐(1961-),男,辽宁营口人,副主任药师,学

士,主要从事药剂学工作。

$T_{\max}$  1.2 h,由  $T_{\max}$  和  $K$  可算出  $K_a$  为  $2.09 \text{ h}^{-1}$ ,由口服 400 mg 后  $AUC < 8 \text{ h} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  可算出  $V_d = FX_o / AUC \times K = 0.4 \times 400 / 7.99 \times 0.198 = 101 \text{ L}$ <sup>[2]</sup>。成人空腹口服 400 mg,  $C_{\max}$  为  $1.01 \sim 1.55 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[3]</sup>,用上述药动学参数计算,  $C_{\max} = FX_o \times e^{-kT_{\max}} / V_d = 0.4 \times 400 \times e^{-0.198 \times 1.2} / 101 = 1.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,正好在  $1.01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $1.55 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  之间,看来这组药动学参数值可粗略作为大多数人的平均值使用。用这组药动学参数计算,0.1 和 0.2 g 诺氟沙星片, tid, po, 最高稳态血药浓度 ( $C_{\max,ss}$ ) ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 分

别为 0.39, 0.78; 最低稳态血药浓度 ( $C_{\min,ss}$ ) 为 0.11, 0.22; 平均稳态血药浓度 ( $C_{av,ss}$ ) 为 0.25, 0.50。

### 2 $C_{\max}$ 与 MIC 的比值

研究表明, 血药峰浓度 ( $C_{\max}$ ) 或  $C_{\max,ss}$  与 MIC 比值 5 ~ 10 (至少 2 ~ 10) 为抗菌药疗效成功的标志<sup>[4,5]</sup>。当抗生素浓度 MIC 时, 每毫升菌落形成单位下降 99.9%<sup>[2]</sup>。比如氨基苷类抗生素治疗的剂量-效应随着  $C_{\max,ss}/MIC$  比值的增加而呈台阶式增加, 当  $C_{\max,ss}/MIC$  比值高于 4 和 8 时, 感染患者的治愈率分别为 67% 和 100%<sup>[2]</sup>。近年发现, 氨基苷类药几乎对各种敏感菌均具有显著的抗菌后效应 (PAE), 亦证实此类药为剂量 (浓度) 依赖性抗生素 (相对于时间依赖性抗生素而言)。因此, 现在提倡此类抗生素每天给药 1 次<sup>[6]</sup>; 日剂量集中在 1 次给予, 产生的  $C_{\max}$  通常达 8 ~ 10 倍 MIC, 大大提高了杀菌力, 减少细菌产生耐药性的机会<sup>[7]</sup>。喹诺酮类药与氨基苷类药相似, 大体上属于剂量依赖性抗菌药, 即抗菌效果依赖于给药剂量而不是频繁给药。喹诺酮类药有较长的 PAE 时间, 可视消除半衰期的长短, 适当减少给药次数, 既可避免因用药较频造成细菌耐药性的增加, 保持其对致病菌的高敏性, 又可使日剂量相等时每次剂量增大, 提高  $C_{\max}/MIC$  比值, 增强疗效。

### 3 诺氟沙星片给药方案

前些年诺氟沙星片的给药方案用 0.2 g, tid, po, 因为当时此药上市不久, 耐药菌很少, MIC<sub>90</sub> 为 0.03 ~ 0.25  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 对大肠埃希菌的 MIC<sub>90</sub> 为 0.125  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。现在诺氟沙星对产气杆菌、枸橼酸杆菌、普通变形杆菌等许多革兰阴性菌的 MIC<sub>90</sub> 为 0.4  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[8]</sup>, 对大肠埃希菌的 MIC<sub>90</sub> 为 1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[9]</sup>, 如 MIC 按 0.4 ~ 1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  算, 再用 0.1 ~ 0.2 g, tid, po, 就显得剂量不足了 (诺氟沙星对 G<sup>+</sup> 菌作用较差, 对金黄色葡萄球菌、链球菌及肠球菌的 MIC<sub>90</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 分别为 2, 2, 4<sup>[3]</sup>), 因此本文只讨论该药用于 G<sup>-</sup> 菌的情况)。从前面的计算结果可看出, 0.1 g, tid, po,  $C_{\max,ss}$  为 0.39  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 还未达到 MIC 0.4  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 而 0.2 g, tid, po,  $C_{\max,ss}$  0.78  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 也未达到 MIC 1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 更不要说 5 ~ 10 倍 MIC 了。有报道说, 诺氟沙星在 1 MIC 时几乎没有 PAE<sup>[10]</sup>, 显然需要增大剂量。近几年新出版的药物手册诺氟沙星片的给药方案多用 0.4 g, bid, po, 经计算, 其  $C_{\max,ss}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 可达 1.38,  $C_{\min,ss}$  为 0.18,  $C_{av,ss}$  为 0.67。这种给药方案  $C_{\max,ss}/MIC = 1.38/0.4 = 3.4$ , 可看出此法绝对优于 0.1 或 0.2 g, tid, po 给药法。

### 4 口服诺氟沙星片每日 2 次给药是否合适

诺氟沙星的消除半衰期为 3 ~ 5.5 h, 按照 PAE 理论, 对于有 PAE 的抗菌药而言, 最佳给药间隔应为维持 MIC 的时间加上 PAE 时间。诺氟沙星对大肠埃希菌的体内 PAE 为 3.4 h, 对铜绿假单胞菌为 3.7 h<sup>[10]</sup>。用上述药动学参数可计算 1 次口服 0.4 g, 能维持 MIC 0.4  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  多长时间。  $C = kaFX_0 / (ka - k) \cdot (e^{-kt} - e^{-kat}) / (ka - k) Vd$ , 本式中  $e^{-kat} \approx 0$ 。当  $C = 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时,  $0.4 =$

$2.09 \times 0.4 \times 400 (e^{-0.198t}) / (2.09 - 0.198) \times 101$ , 可解出  $t = 7.4$  h, 即 1 次口服 0.4 g 诺氟沙星片到 7.4 h 时血浓度降到 0.4  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。给药间隔时间等于维持 MIC 时间 7.4 h 加上 PAE 时间, 接近 12 h, 因此 0.4 g, bid, po 给药是可行的。

### 5 口服诺氟沙星 0.4 g 每日 2 次患者是否能耐受

如果给药剂量从每次 0.1 ~ 0.2 g 增至 0.4 g, 是否会增加不良反应发生率和不良反应发生的严重程度, 笔者查阅了有关文献, 据报道治疗细菌性痢疾时, 成人单次口服诺氟沙星 0.8 g 与服用复方磺胺甲 唑 5 d 的疗效相同, 对淋病一般单次口服 0.8 g 即愈, 不愈者再服 0.8 g; 治疗伤寒可用 0.4 g, qid, 平均退热时间约 5 d<sup>[3]</sup>。由此看来 0.4 g, bid, po, 应该是可以耐受的。

综上所述, 诺氟沙星对多数 G<sup>-</sup> 菌的 MIC<sub>90</sub> 为 0.4 ~ 1  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 用药动学参数计算后得知, 0.1 或 0.2 g, tid, po  $C_{\max,ss}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 分别为 0.39 和 0.78,  $C_{\min,ss}$  为 0.11 和 0.22,  $C_{av,ss}$  为 0.25 和 0.50。这两种给药方案血浓度太低, 还未到 MIC<sub>90</sub>, 应改 0.4 g, bid, po。这种给药方案  $C_{\max,ss}$  可达 1.38,  $C_{\min,ss}$  为 0.18,  $C_{av,ss}$  0.67。从计算结果看, 第 3 种给药方案 (0.4 g, bid, po) 的  $C_{\max,ss}/MIC$  比值也只达到 1.4 ~ 3.4。此比值虽未到 5 ~ 10 倍 MIC, 但该药脂溶性高, 可广泛分布于全身组织和体液中, 在肝、肾、膀胱、胰、脾、扁桃体、淋巴结及支气管黏膜中的浓度均高于血药浓度, 尤其在肾、膀胱和前列腺中的浓度可达血浓度 4 ~ 12 倍<sup>[3]</sup>, 因此, 可有选择地用于某些部位的感染。若考虑本品口服吸收少, 血浓度低, 中、重度感染应选静脉给药剂型。

#### [参考文献]

- [1] 徐叔云. 临床药理学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 346 - 347.
- [2] Kummerle H P, 北京协和医院药剂科. 抗微生物药物的药理学: 原理、方法、应用[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997. 155.
- [3] 解 斌. 实用新药手册[K]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 127 - 130.
- [4] 宁美诚, 王开翔. 抗菌药物后效应与临床合理用药[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(4): 238 - 239.
- [5] 王永铭, 李 端. 临床药理学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1991. 188 - 190.
- [6] 孙淑娟, 李宏建, 苏乐群, 等. 奈替米星两种给药方案的临床疗效比较[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(5): 279 - 280.
- [7] 祝永明, 潘学仙. 氨基苷类新给药方案的探讨[J]. 医药导报, 1999, 18(5): 357 - 358.
- [8] 朱才荣. 抗生素临床应用手册[K]. 成都: 四川科学技术出版社, 1987. 255 - 258.
- [9] 郭燕燕, 周世梅. 实用妇产科药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 103.
- [10] 周 亮, 王 睿. 喹诺酮类抗菌后效应[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(2): 76 - 77.