

高剂量左氧氟沙星在 ICU 治疗医院获得性肺炎的疗效与安全性评价

尹辛大, 马 爽, 王世富, 张汝敏

(淄博市中心医院, 山东 淄博 255036)

[摘要] **目的** 评价高剂量左氧氟沙星在重症监护室(ICU)治疗医院获得性肺炎(HAP)的疗效与安全性。**方法** 将 2007 年 9 月—2008 年 12 月入住某院 ICU 符合 HAP 诊断的 84 例患者, 随机分为左氧氟沙星高剂量组($n=50$)和常规剂量组($n=34$)。高剂量组给予左氧氟沙星注射液 500 mg 静脉滴注, 1 次/16 h; 常规剂量组给予左氧氟沙星注射液 500 mg 静脉滴注, 1 次/24 h。观察两组疗效及不良反应。**结果** 高剂量组与常规剂量组临床总有效率分别为 88.00% 和 76.47%, 差异无显著性($\chi^2=1.94, P>0.05$); 临床显效时间分别为 (4.18 ± 2.62) d 和 (5.64 ± 2.72) d, 疗程分别为 (7.87 ± 3.66) d 和 (9.64 ± 3.52) d, 细菌清除率分别为 86.00% 和 64.71%, 差异均有显著性(分别 $t=2.47, P<0.01; t=2.19, P<0.05; \chi^2=4.10, P<0.05$); 不良反应发生率分别为 12.00% 和 8.82%, 差异无显著性($\chi^2=0.01, P>0.05$)。**结论** 高剂量左氧氟沙星在 ICU 治疗 HAP 的疗效确切、安全, 且能够为危重患者的抢救赢得时间, 可以推广应用。

[关键词] 左氧氟沙星; 高剂量; 医院获得性肺炎; 重症监护室; 医院感染

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)01-0028-03

Efficacy and safety of high dosage levofloxacin injection in the treatment of hospital-acquired pneumonia in intensive care unit

YIN Xin-da, MA Shuang, WANG Shi-fu, ZHANG Ru-min (The Central Hospital of Zibo, Zibo 255036, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of high dosage levofloxacin injection in the treatment of hospital-acquired pneumonia(HAP) in intensive care unit (ICU). **Methods** Eighty-four patients with HAP in ICU from September, 2007 to December, 2008 were randomly divided into high dosage (HD group, $n=50$) and routine dosage levofloxacin injection treated group (control group, $n=34$), HD and control group both received intravenous drip of levofloxacin 500mg, once per 16 hours and once per 24 hours respectively, therapeutic efficacy and adverse reactions in both groups were observed. **Results** The total efficacy rate of HD and control group was 88.00% and 76.47% respectively, there was no significant difference between the two ($\chi^2=1.94, P>0.05$); The effective time were (4.18 ± 2.62) d and (5.64 ± 2.72) d, the course of treatment were (7.87 ± 3.66) d and (9.64 ± 3.52) d, bacterial eradication rate was 86.00% and 64.71%, respectively, there were significant difference between two groups ($t=2.47, P<0.01; t=2.19, P<0.05; \chi^2=4.10, P<0.05$); adverse reactions were observed in 12.00% and 8.82% of patients in two groups respectively, there was no statistical significance ($\chi^2=0.01, P>0.05$). **Conclusion** High dosage levofloxacin is effective and safe for HAP in patients in ICU, and can save time for saving life, maybe widespread used.

[Key words] levofloxacin; high dosage; hospital-acquired pneumonia; intensive care unit; nosocomial infection

[Chin Infect Control, 2010, 9(1): 28-30]

2005 美国胸科学会/美国感染病学会(ATS/IDSA)关于医院获得性肺炎(HAP)指南^[1]的颁布使临床医师对氟喹诺酮类抗菌药物的治疗地位有了

新的认识, 并建议大剂量(如左氧氟沙星 750 mg/d)应用。喹诺酮类抗菌药物为浓度依赖型, 具有良好的药理学/药效学(PK/PD)特性和强大的组织渗透

[收稿日期] 2009-03-19

[作者简介] 尹辛大(1974-), 女(汉族), 山东省淄博市人, 主治医师, 主要从事危重医学研究。

[通讯作者] 尹辛大 E-mail: cpums2008@163.com

力,肺内组织浓度高,其中左氧氟沙星的安全性相对较好,但其大剂量应用在国内特别是对危重病患者的疗效与安全性还需要更多的临床实验证实。本研究拟通过评价大剂量左氧氟沙星在重症监护室(ICU)治疗 HAP 的疗效与安全性,为指南的推广提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2007 年 9 月—2008 年 12 月间入住本院 ICU 的患者,其中符合 HAP 诊断^[1]者 84 例,胸片出现新的或进展性浸润影,合并 2 个以上临床指征(发热、白细胞增加或减少、脓性分泌物)作为开始抗菌药物治疗的指征。排除标准:严重肝肾功能不全、中枢神经系统病变或癫痫发作史、妊娠和哺乳期妇女、入院前 72 h 应用过喹诺酮类抗菌药物、具有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染高危因素或痰培养证实为 MRSA 感染的患者。根据感染发生的时间,其中早发性肺部感染(入院 4 d 内的 HAP)30 例,晚发性肺部感染(入院 5 d 后的 HAP)54 例,存在多重耐药危险因素的 HAP 不管感染时间早晚,均视为晚发性 HAP。

1.2 研究设计与治疗方法 将上述患者随机分为左氧氟沙星高剂量组($n = 50$):左氧氟沙星注射液 500 mg 静脉滴注,1 次/16 h;常规剂量组($n = 34$):左氧氟沙星注射液 500 mg 静脉滴注,1 次/24 h。左氧氟沙星注射液为北京第一制药有限公司生产,规格为 500 mg/100 mL,静脉滴注时间不少于 60 min。晚发性 HAP 同时给予哌拉西林/他唑巴坦联合治疗。

1.3 观察指标 用药期间每天观察患者症状、体征;治疗前、疗程的第 3 天与第 5 天、疗程结束后分别进行血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血清电解质、血气分析及胸部 X 线片或 CT 检查;治疗前和疗程第 7 天留取痰液做细菌培养。记录两组治疗显效时间及用药疗程;同时进行肺部感染评分(CPIS), ≤ 6 分作为停用抗菌药物的依据,但总疗程不超过 14 d。

1.4 临床疗效评价标准 根据卫生部 1993 年颁布的《抗菌药物临床研究指导标准》将疗效按痊愈、有效、无效 3 级评定。痊愈:症状、体征完全恢复,病原菌转阴;有效:症状、体征、血象、胸部影像及痰菌检查等 5 项中有 3 项以上恢复正常或明显好转;无效:治疗 72 h 后症状无改善或反而加重,改用其他抗菌

药物治疗者。痊愈 + 有效 = 总有效率。

1.5 安全性评价 对治疗过程中出现的不良反应及实验室检查异常与所用抗菌药物的因果关系判断:按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关 5 级进行评定,前 3 项为药物不良反应。

1.6 统计分析 应用 SPSS 软件进行统计分析,计量资料采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组基本情况比较 对影响预后的重要因素如年龄、性别、是否开放气道、基础疾病、肺部感染发生时间在两组进行比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 左氧氟沙星高剂量组与常规剂量组基本情况比较
Table 1 Comparison in general condition between HD and control groups

变量	高剂量组	常规剂量组	t 或 χ^2	P
平均年龄(岁)	67.32 ± 9.25	65.87 ± 10.32	0.67	>0.05
性别(男/女,例)	30/20	22/12	0.19	>0.05
气管插管或切开(例)	38	23	0.71	>0.05
肺部感染发生时间(例)				
早发性 HAP	18	12	0.01	>0.05
晚发性 HAP	32	22	0.01	>0.05
基础疾病(例)				
慢性阻塞性肺病	22	14	0.07	>0.05
糖尿病	11	8	0.03	>0.05
冠心病	9	6	0.01	>0.05
其他	8	6	0.01	>0.05

2.2 两组临床疗效比较 见表 2。左氧氟沙星高剂量组与常规剂量组总有效率分别为 88.00% 和 76.47%,差异无显著性;显效时间分别为(4.18 ± 2.62)d、(5.64 ± 2.72)d,疗程分别为(7.87 ± 3.66)d、(9.64 ± 3.52)d,差异均有显著性。痰细菌培养及药敏试验:30 例早发性 HAP 患者分离出肺炎链球菌 10 株,大肠埃希菌 8 株,流感嗜血杆菌 4 株,沙雷菌属 3 株,克雷伯菌属 2 株,铜绿假单胞菌 1 株,变形杆菌属 1 株,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 1 株,均对左氧氟沙星敏感;54 例晚发性 HAP 患者分离出大肠埃希菌 17 株,铜绿假单胞菌 11 株,沙雷菌属 8 株,克雷伯菌属 6 株,不动杆菌属 5 株,嗜麦芽窄食单胞菌 5 株,洋葱伯克霍尔德菌 2 株,其中对左氧氟沙星耐药菌株 9 株。左氧氟沙星高剂量组细菌清除率明显高于常规剂量组。

表 2 左氧氟沙星高剂量组与常规剂量组临床疗效比较

Table 2 Comparison in clinical efficacy between HD and control groups

	高剂量组			常规剂量组			<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
	早发性 HAP	晚发性 HAP	合计	早发性 HAP	晚发性 HAP	合计		
病例数(例)	18	32	50	12	22	34		
有效率(%)	94.44	84.38	88.00	83.33	72.73	76.47	1.94	>0.05
显效时间(d)	3.55 ± 1.52	4.83 ± 2.16	4.18 ± 2.62	4.72 ± 1.63	6.15 ± 2.26	5.64 ± 2.72	2.47	<0.01
疗程(d)	5.81 ± 2.72	9.53 ± 2.42	7.87 ± 3.66	7.82 ± 2.54	10.83 ± 1.85	9.64 ± 3.52	2.19	<0.05
细菌清除率(%)	88.89	84.38	86.00	66.67	63.64	64.71	4.10	<0.05

2.3 不良反应观察 左氧氟沙星高剂量组在治疗过程中有 6 例发生不良反应,其中 2 例出现皮疹,1 例表现为胃肠道反应,3 例出现肝脏酶学轻度升高;常规剂量组有 3 例发生不良反应,其中 2 例出现胃肠道反应,1 例表现为肝脏酶学升高。两组不良反应发生率分别为 12.00% 和 8.82%,差异无显著性 ($\chi^2 = 0.01, P > 0.05$)。其不良反应均未影响治疗,疗程结束后逐渐好转。

3 讨论

ATS/IDSA 2005 年发布的 HAP 处理指南推荐对早发性、无多重耐药菌株感染危险因素 HAP 患者,单独使用喹诺酮类包括环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星治疗;而有多重耐药菌株感染危险因素、晚发性 HAP,针对多重耐药革兰阴性杆菌(铜绿假单胞菌、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌、不动杆菌属等)可选择抗假单胞菌 β -内酰胺类联合氟喹诺酮类抗菌药物如环丙沙星或左氧氟沙星治疗。结合氟喹诺酮类抗菌药物的 PK/PD,指南还建议高剂量静脉滴注(如环丙沙星 400 mg,1 次/8 h;或左氧氟沙星 750 mg/d)。指南的建议为临床治疗提供了重要依据,而国内未提出相应的剂量调整,常规剂量为 500 mg/d,主要是考虑国人较欧美人种体重偏轻及大剂量应用的不良反应;但在我国,由于喹诺酮类抗菌药物在畜牧业广泛应用及临床的不合理应用,使其耐药率逐年上升。氟喹诺酮类为浓度依赖型抗菌药物,随着剂量的增加,药物时间-浓度曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC/MIC)提高,肺组织药物浓度提高,使临床显效率增加,并且能增加药物浓度超越防突变浓度的时间,即不仅可以清除细菌、治愈感染,还能减少细菌耐药的发生^[2]。由于危重患者病情复杂而可能改变了抗菌药物的药动学,另一方面病原菌更多可能为耐药菌,所以 ICU 严重感染的患

者更需要高剂量的治疗^[3]。本资料显示,左氧氟沙星 500 mg,1 次/16 h 与常规剂量组比较,不管是早发性肺炎还是晚发性肺炎,临床显效率均无差异($P > 0.05$),但高剂量组显效时间缩短,较短的疗程和较高的细菌清除率为重症患者的抢救赢得时间并能有效防止细菌感染的复燃。对于晚发性肺炎,由于多数为多重耐药菌株感染,我们经验性选择哌拉西林/他唑巴坦与左氧氟沙星联合治疗,以求达到高水平的临床成功率,减少耐药菌的发生。

左氧氟沙星在氟喹诺酮类抗菌药物中安全性亦相对较好,不良反应发生率低,一般均能耐受,疗程结束后很快消失。国内氟喹诺酮类抗菌药物既往常规用法为 200 mg,2 次/d,受所选左氧氟沙星剂型(500 mg/瓶)的限制,高剂量组我们选择 500 mg 静脉滴注,1 次/16 h。本组观察中,高剂量左氧氟沙星静脉滴注较常规剂量组不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。

左氧氟沙星 750 mg/d 与 500 mg/16 h,每天的总剂量相同。我们观察左氧氟沙星 500 mg/16 h 治疗危重患者的下呼吸道感染,临床疗效确切,不良反应少,但二者的药代动力学、药效学存在一定差异,下一步将进行此方面的深入研究,为国内左氧氟沙星的合理应用提供理论依据。

[参考文献]

[1] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4):388-416.

[2] 陈军. 左氧氟沙星治疗的几点新见解[J]. 国外医药抗生素分册, 2005, 26(3):122.

[3] 曲光. 左氧氟沙星对严重感染的临床应用[J]. 国外医药抗生素分册, 2005, 26(3):124.