

盐酸莫西沙星氯化钠注射液治疗下呼吸道感染的药动学和药效学研究

朱文静^{1*}, 王少华^{2#}, 张淑立², 赵艳², 张文竹², 孙韬华²(1.大连医科大学药学院, 辽宁大连 116044; 2.青岛市市立医院, 山东青岛 266011)

中图分类号 R969.3;R378.2;R446.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)22-2065-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.18

摘要 目的:研究盐酸莫西沙星氯化钠注射液在下呼吸道感染患者体内的药动学、临床疗效及病原学疗效。方法:选取符合条件的下呼吸道感染患者18例,给予莫西沙星氯化钠注射液400 mg/d静脉滴注。采用高效液相色谱法测定莫西沙星的血药浓度,观察并记录临床及病原学疗效。在治疗前、后留取患者的痰标本进行细菌培养,采用肉汤稀释法进行细菌最低抑菌浓度(MIC)的测定。结果:莫西沙星的峰浓度、谷浓度、稳态血药浓度分别为(3.69±0.05)、(1.43±0.10)、(4.25±0.06)mg/L。经莫西沙星氯化钠注射液治疗的18例下呼吸道感染患者,15例治愈,1例显效,2例进步,总有效率达到88.89%。临床各项症状体征大多在用药3 d后得到明显改善。病原菌清除率为88.89%。结论:盐酸莫西沙星氯化钠注射液在治疗下呼吸道感染时可以达到有效的治疗浓度,并取得良好的治疗效果。

关键词 莫西沙星;下呼吸道感染;药动学;药效学

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Moxifloxacin in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infection

ZHU Wen-jing¹, WANG Shao-hua², ZHANG Shu-li², ZHAO Yan², ZHANG Wen-zhu², SUN Tao-hua²(1. College of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 2. Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics, clinical and bacteriological efficacies of moxifloxacin in the treatment of lower respiratory tract infection. METHODS: 18 cases of lower respiratory tract infection were collected and treated with moxifloxacin 400 mg/d intravenously. The blood concentration of moxifloxacin was determined by HPLC. Both clinical and bacteriological efficacies were both recorded. The sputum specimens collected before and after the therapy were cultured to measure the MIC by broth dilution method. RESULTS: The peak concentration, trough concentration and steady state blood concentration of moxifloxacin reached (3.69±0.05)mg/L, (1.43±0.10)mg/L and (4.25±0.06)mg/L, respectively. Among 18 cases of lower respiratory tract infection treated with Moxifloxacin sodium chloride injection, 15 cases were cured, 1 case was significantly effective and 2 cases improved. The total effective rate was 88.89%. Most of the clinical symptoms and signs improved obviously after 3 days. Bacteria clearance was 88.89%. CONCLUSIONS: Treating lower respiratory tract infection, Moxifloxacin sodium chloride injection can achieve effective therapeutic concentration and get good curative effect.

KEY WORDS Moxifloxacin; Lower respiratory infection; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

莫西沙星是人工合成的含有8-甲氧基的第4代氟喹诺酮类抗菌药物,其抗菌谱广、抗菌能力强,在保留了第3代抗革兰阴性菌活性的基础上,增强了抗革兰阳性菌、厌氧菌的活性。在中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》、中国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》和中国《成人支原体肺炎诊治专家共识》中莫西沙星均被列入一线抗感染用药^[1]。国外文献曾报道了莫西沙星在健康志愿者、患者体内的药动学,以及食物、抗酸剂、矿物质等对其药动学的影响,国内仅有少数在健康人体内的药动学研究资料。目前,国内尚未见莫西沙星在患者体内的药动学与药效学的研究。笔者建立了以高效液相色谱法测定莫西沙星血药浓度的方法,并对下呼吸道感染患者静脉滴注莫西沙星注射液后的药动学和药效学进行了研究,旨在为临

床用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

HP1100 高效液相色谱仪,包括 G1322A 四元泵、G1322A 真空脱气机、G1316A 柱温箱、G1313A ALS 自动进样器、Agilent G1314A 紫外检测器(美国 Agilent 公司);MP220 pH 计(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);比浊仪(碧迪医疗器械有限公司);恒温培养箱(上海玺恒实业有限公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸莫西沙星氯化钠注射液(德国拜耳医药保健有限公司,批号:BXG 4KB1,规格:250 ml:0.4 g);莫西沙星标准品(德国拜耳医药保健股份公司,标示含量:96.2%,批号:BXR2DWF R-1004-01G,规格:2 g);内标:加替沙星(中国食品药品检定研究院,标示含量:97.2%,批号:130518-200402,规格:100 mg);甲醇、乙腈为色谱纯,三乙胺、磷酸二氢钾为分析纯。

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0532-82789192。E-mail: zhuwenjingsv@163.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:药理学。电话:0532-82789191。E-mail: wsh_pharm@yahoo.com.cn

2 方法

2.1 莫西沙星的药动学研究

2.1.1 色谱条件:色谱柱为 Diamonsil C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.02 mol/L 磷酸二氢钾 (含 0.1% 三乙胺, pH3)-乙腈-甲醇 (65:15:20, V/V/V), 流速为 1 ml/min, 柱温为 30 °C, 检测波长为 296 nm, 进样量为 40 μl, 定量方法为内标法。

2.1.2 受试者选择:随机选取 18 名下呼吸道感染患者, 男、女不限, 年龄 18~45 周岁, 体质量 50~75 kg, 体质量指数在 19~24 之间。经体检, 心电图、血常规、肝肾功能等均正常。研究前 2 周末使用过其他抗菌药物, 无药物过敏史 (特别是喹诺酮类药), 试验前 3 个月未参加过其他临床试验。

2.1.3 给药方法和标本采集:18 名受试者给予莫西沙星氯化钠注射液 400 mg, 每日 1 次, 静脉滴注给药, 滴注时间 90 min。试验期间忌酒、茶及含咖啡因的饮料, 避免剧烈活动, 避免长时间在强光下暴露。整个试验期间进行药物安全性及耐受性监测。给药后 0 h、次日给药前 0 h 及第 3 日给药后 0 h 抽取另侧肘静脉血 5 ml 置肝素抗凝管中^[2], 密封标记后, 3 000 r/min 离心 15 min。取血浆置 EP 管中, 密封, 标记, -20 °C 保存, 备用。

2.1.4 样品的处理与测定:将血浆样品置于室温下至自然解冻, 涡旋混合 30 s。用移液枪精密吸取 0.25 ml 置于 1.5 ml EP 管中, 加入 10 mg 的加替沙星内标溶液 40 μl, 加入甲醇 0.75 ml 沉淀血浆蛋白。涡旋混合 5 min, 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 40 μl 进样。同时, 取不同浓度的莫西沙星系列溶液, 按照上述方法操作, 制备标准曲线, 并进行特异性、回收率、精密度和稳定性试验。

2.2 莫西沙星的药效学研究

本试验从临床和病原学两方面对莫西沙星静脉滴注给药后的疗效进行评价。

2.2.1 临床疗效:按卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》对其疗效进行分级评价^[9], 将治愈和显效合计为总有效数, 计算总有效率。治愈:患者症状、体征、实验室检查和病原菌检测等均已恢复正常;显效:患者病情有明显好转, 但以上 4 项中有任意 1 项未恢复正常;进步:患者用药后病情有所好转;无效:患者用药 72 h 后, 病情仍无进步或病情加重。总有效率=(痊愈+显效)/病例数×100%。

2.2.2 病原学疗效:患者治疗前、治疗结束后, 清晨漱口咳深部痰进行培养, 根据痰培养结果, 按病原菌清除、假定清除、部分清除、未清除、替换 5 级进行评定。将清除和假定清除合计为总清除数, 计算细菌清除率;将未清除和替换合并为未清除。

2.3 下呼吸道感染患者痰标本中常见致病菌最低抑菌浓度 (MIC) 的测定

对 2011 年 7 月—2012 年 3 月因下呼吸道感染入院患者痰液中的流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、肺炎支原体进行分离、培养 (共 60 株, 排除同一患者同一部位分离的菌株)。采用倍比稀释法配制含药物依次为 128、64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.12、0.06、0.03 mg/L 的肉汤溶液, 各取 2 ml 于环氧乙烷灭菌的一次性无菌试管中, 依次编号 1~13 号。从过夜新鲜培养的细菌平板上挑取 4~5 个菌落, 接种于 MH 肉汤中增菌 6 h, 菌悬液用肉汤调至 0.5 麦氏比浊度后稀释 100 倍。取稀释后的菌液 0.1 ml 加入 1~13 号不同药物浓度的试管中, 最终接种菌量为 5×10⁷ CFU/ml。置于 35 °C 培养箱中孵育, 24 h 后记录 MIC 结果。

2.4 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件包进行分析, 试验数据用均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

3 结果

3.1 方法学验证结果

按照选定的色谱条件测得空白血浆、莫西沙星血浆样品、加替沙星血浆样品、莫西沙星与加替沙星混合血浆样品的色谱, 见图 1。

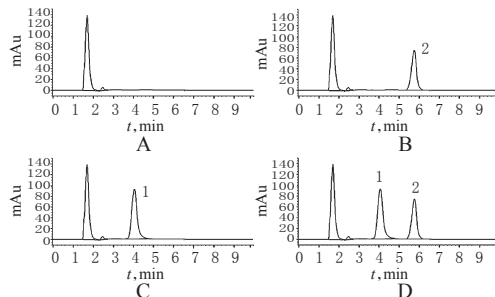


图 1 高效液相色谱图

A. 空白血浆; B. 空白血浆+莫西沙星标准溶液; C. 空白血浆+内标溶液; D. 空白血浆+内标溶液+莫西沙星标准溶液; 1. 加替沙星; 2. 莫西沙星

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+moxifloxacin control; C. blank plasma+internal standard; D. blank plasma+internal standard+moxifloxacin control; 1. gatifloxacin; 2. moxifloxacin

由图 1 可知, 血浆中的内源性物质不干扰莫西沙星和内标加替沙星的测定, 色谱峰的对称性较好。在此色谱条件下, 莫西沙星的保留时间为 5.7 min, 内标的保留时间为 4.0 min。通过制备标准曲线, 得莫西沙星的典型回归方程为 $y=0.061\ 011x-0.000\ 53$ ($r=0.997\ 8$), 结果证实莫西沙星的血药浓度在 0.1~12.8 mg/L 范围内线性关系良好, 取标准曲线上的浓度点 0.1 mg/L 作为定量下限的信噪比应该 ≥ 10 (信噪比为 3)。通过回收率、精密度试验, 测得回收率在 99.11%~103.09% 之间; 低、中、高浓度的精密度 RSD < 15%; 冷冻、冻融及室温放置的稳定性试验均符合《药动学研究技术指导原则》的要求。

3.2 药动学结果

18 例入选受试者在给药后 0 h、次日给药前 0 h 及第 3 日给药后 0 h 抽取静脉血 5 ml, 用所建方法测定血浆中莫西沙星的浓度。试验结果显示, 单剂量给药后, 药物在患者体内平均的峰浓度、谷浓度、稳态血药浓度分别为 (3.69±0.05)、(1.43±0.10)、(4.25±0.06) mg/L, RSD 分别为 1.4%、7.1%、1.5%。莫西沙星对大多数致病菌的 MIC 为 0.25 mg/L, 盐酸莫西沙星氯化钠注射液给药后的峰、谷浓度远高于其对常见致病菌的 MIC 值。

3.3 药效学结果

本试验从临床和病原学两个方面对莫西沙星静脉滴注给药后的疗效进行评价。

3.3.1 临床疗效:18 例临床试验患者中, 肺炎患者居多, 其次是支气管哮喘合并感染患者。静脉滴注莫西沙星后, 总有效率达 88.89%, 其中肺炎患者的治疗有效率达 100%。莫西沙星对试验患者的临床疗效见表 1。

3.3.2 病原菌清除率:从 18 例患者体内共检出 18 株病原菌, 其中有 6 例患者的病原学检查为 2 种病原菌感染, 6 例患者的病原学检查为阴性, 病原菌检出率为 66.67%。所感染病原菌主要为肺炎克雷伯杆菌、肺炎支原体, 占病原菌的检出率为

表1 18例患者用药后的临床疗效

Tab 1 Clinical efficacies of 18 patients after medication

病种	病例数	痊愈,例	显效,例	进步,例	无效,例	总有效率, %
肺炎	10	9	1	0	0	88.89
支气管哮喘合并感染	5	4	0	1	0	
慢性支气管炎	3	2	0	1	0	

38.89%、33.33%。经过盐酸莫西沙星氯化钠注射液静脉滴注治疗后,病原菌的总体清除率达88.89%,取得了良好的治疗效果。18例患者用药后的病原学疗效见表2。

表2 18例患者用药后的病原学疗效

Tab 2 Pathogenic effect of 18 patients after medication

菌种	检出,株	清除,株
肺炎链球菌	1	1
肺炎克雷伯杆菌	7	6
肺炎支原体	6	6
金黄色葡萄球菌	3	2
流感嗜血杆菌	1	1
合计	18	16
清除率, %		88.89

3.4 莫西沙星对下呼吸道感染患者痰标本中常见致病菌的MIC值

莫西沙星对常见致病菌的MIC值见表3。

表3 莫西沙星对常见致病菌的MIC值

Tab 3 MIC of moxifloxacin to common pathogenic bacteria

细菌	澄清管	浑浊管	生长对照	MIC, mg/L	稳态血药浓度/MIC
流感嗜血杆菌	1~9	10~13	浑浊	0.5	8.5
肺炎克雷伯杆菌	1~9	10~13	浑浊	0.5	8.5
金黄色葡萄球菌	1~8	9~13	浑浊	1	4.25
肺炎链球菌	1~9	10~13	浑浊	0.25	17
肺炎支原体	1~9	10~13	浑浊	0.25	17

由表3可知,莫西沙星对引起下呼吸道感染的常见致病菌的MIC值较低,多剂量给药后的稳态血药浓度与常见致病菌的MIC比值除金黄色葡萄球菌外均达8以上。莫西沙星对肺炎链球菌和肺炎支原体的体外抗菌作用最好,在0.25 mg/L时即可对其生长产生抑制作用;其次是流感嗜血杆菌和肺炎克雷伯杆菌;而对金黄色葡萄球菌的敏感性稍差,在浓度达到1 mg/L才能对其生长产生抑制作用。

4 讨论

下呼吸道感染是一组临床常见的感染性疾病,严重危害人体健康。引起下呼吸道感染的病原菌检出阳性率较低,患者中有明确病原菌感染者一般仅达50%左右。有文献报道^[9],在收集的1537份痰标本中仅有672份培养阳性,阳性率为43.72%。在对下呼吸道感染病原菌的分布及耐药性分析中发现,革兰阴性杆菌是引起下呼吸道感染的主要病原菌,其中肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌最为常见;其次是革兰阳性球菌,主要为肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌,革兰阳性球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的比例已达71.2%~74%,近年来革兰阳性球菌所占病原菌的比例有逐渐增高的趋势^[3-4]。

本文建立了以高效液相色谱法测定莫西沙星浓度的方法,并对下呼吸道感染患者静脉滴注盐酸莫西沙星氯化钠注射液后的药动学和药效学进行了研究。莫西沙星是酸碱两性化合物,其酸性较强,参考文献^[9],综合考虑检测的灵敏度、保留时间及选择性,流动相为0.02 mol/L磷酸二氢钾(含0.1%三乙胺, pH3)-乙腈-甲醇(65:15:20, V/V/V)时峰形较好且与内标完全分离,内标和莫西沙星的保留时间分别为4.0、5.7 min。以

三乙胺作为扫尾剂调节峰形和灵敏度,在180~360 nm的紫外波长范围内进行紫外扫描,确定莫西沙星的最大吸收波长为296 nm。并对该方法进行了特异性、线性范围、定量下限、精密度、回收率、稳定性等方面的考察,最终确立了峰形较好、分离度较高的色谱条件。

莫西沙星用于抗感染治疗具有多种优点,其抗菌活性强,临床治愈率高。本试验中,莫西沙星的稳态血药浓度对肺炎链球菌、肺炎支原体可达到15倍以上的MIC,对流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌可达到9倍的MIC,有利于感染的治疗。治疗结束后,18例临床下呼吸道感染患者,痊愈和显效患者占16例,临床总有效率达88.89%,病原菌的总体清除率达88.89%,临床有效率与病原菌清除率与资料报道相符^[6]。莫西沙星的血浆蛋白结合率较低,用药后在血浆及支气管分泌物中可迅速达到并维持较高的浓度,严重肺部感染患者应用莫西沙星1~2 h后,在支气管分泌物中即可达到峰浓度。试验中18例患者的平均峰、谷浓度为(3.69±0.05)、(1.43±0.10) mg/L。患者对莫西沙星耐受性好,试验期间18例受试者均未出现不良反应。在对莫西沙星的群体药动学研究发现,稳态血药浓度的峰浓度在4.47~9.00 μg/ml时,耐受性良好^[7]。另外,莫西沙星与左氧氟沙星相比不易引起细菌耐药,有文献^[8]模拟老年人口服给药的药动学过程,左氧氟沙星500 mg可诱使肺炎链球菌发生后天获得性的gyrA基因突变;而给予400 mg的莫西沙星治疗,其浓度降低至MIC的4倍时,仍未引起gyrA基因突变。

因此,临床采用莫西沙星治疗下呼吸道感染,具有较显著的疗效,对引起下呼吸道感染的致病菌清除率高,推荐用于敏感菌引起的下呼吸道感染患者的治疗。

参考文献

- [1] 徐作军.《成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识》浅析[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(12):1146.
- [2] Respaud R, Grayo S, Singlas E, et al. High-performance liquid chromatography assay for moxifloxacin in brain tissue and plasma: validation in a pharmacokinetic study in a murine model of cerebral listeriosis[J]. *J Anal Methods Chem*, 2012(2012):436-439.
- [3] 杜飞, 马筱玲, 耿先龙, 等. 引起医院下呼吸道感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(10):1444.
- [4] 陈慧敏, 赵建波, 刘涛, 等. HPLC-UV法检测人血浆中莫西沙星的浓度[J]. 浙江实用医学, 2010, 15(5):402.
- [5] 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.
- [6] 李玉光, 张爱兰, 作荣会, 等. 莫西沙星治疗下呼吸道感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(11):1430.
- [7] Peloquin CA, Hadad DJ, Molino LP, et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(3):852.
- [8] Deryke CA, Du X, Nicolau DP. Evaluation of bacterial kills when modelling the bronchopulmonary pharmacokinetic profile of moxifloxacin and levofloxacin against parC-containing isolates of *Streptococcus pneumoniae*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(3):601.

(收稿日期:2013-03-11 修回日期:2013-04-02)