

4 讨论

湿疹是一种常见的由多种内外因素引起的与变态反应有密切关系的皮肤病。其临床特点为皮疹多见于头面部,并向颈、肩、背、臀、四肢扩散乃至泛发全身;皮疹为多形性(红斑、丘疹、水疱、脓疱、糜烂、渗液、结痂等)、边界不清楚,常有2~3种以上形式的皮疹同时存在;自觉瘙痒,可因强抓而发生继发感染,常对称分布和反复发作。婴儿湿疹最为常见,其次是儿童湿疹。大多在出生后1~3月易发病,6个月以后逐渐减轻,1.5岁后可逐渐自愈^[1]。

湿疹的治疗宗旨是:尽快控制皮肤炎症,缓解瘙痒症状,延缓和减轻发作,改善和提高患者和家庭的生活质量。在确诊为湿疹后,除了尽可能祛除诱发湿疹的病因和全身药物治疗外,需要药物局部对症治疗^[2]。

目前,临床常局部外用糖皮质激素或氧化锌软膏。长期外用糖皮质激素可引起局部皮肤萎缩、毛细血管扩张、痤疮及毛囊炎等。故面部及婴儿不宜长期用药,且长期大量外用糖皮质激素还可引起全身性不良反应。外用氧化锌软膏安全、有效,但易对皮肤继发感染无效。所以,我们在氧化锌软膏处方基础上根据临床经验增加了硼酸和氯霉素,从而配制了复方氧化锌软膏。

氧化锌具有弱的收敛及抗菌作用,用于湿疹、溃疡及亚急性皮炎的治疗;硼酸有保护皮肤、软化痂皮

及轻度抑菌作用,且刺激性小,用于皮肤表面创伤、溃疡及褥疮等的治疗^[6];氯霉素是广谱抑菌性抗生素,外用可治疗湿疹引起的黏膜及皮肤的继发感染。因此,氯霉素、氧化锌、硼酸组成的复方氧化锌软膏具有消炎、保护和轻度收敛作用。选用黄凡士林作基质,使软膏具有油性大、渗透性强而起到软化增厚的皮肤、保护创面、防止干裂的作用,能提高治疗慢性湿疹的疗效。该复方制剂不但省去了内用抗生素,而且降低了患者医疗费用,其治疗湿疹的临床疗效优于单纯的氧化锌软膏。可见,复方氧化锌软膏为一制备简单、质量可控的治疗湿疹的医院制剂。

参考文献:

- [1] 邢 炜, 婴儿湿疹. 见:邢 炜, 周英杰主编. 小儿皮肤病防治[M]. 北京:金盾出版社, 2000:110.
- [2] 岳丽爽. 湿疹[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2007, 14(4): 10.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:化学工业出版社. 2005:604, 813, 777, 附录 8
- [4] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 中国人民解放军医疗单位制剂规范[M]. 北京:人民军医出版社, 1993:189.
- [5] 方 丽, 卞宗沛, 乐嘉豫, 等. 艾洛松乳膏治疗湿疹皮炎类皮肤病的临床报告[J]. 临床皮肤病杂志, 1996, 6:382.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范(第2版)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1995:130.

收稿日期:2008-04-24

氟喹诺酮类药物抗生素后效应与合理应用

张守堂¹, 宋广群¹, 李 荣² (1. 武警黑龙江省总队医院药剂科, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 哈尔滨医科大学附属一院药剂部, 黑龙江 哈尔滨 150010)

中图分类号:R978.1

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2008)06-0453-02

抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE)系指细菌与敏感抗菌药物接触后生长繁殖受到抑制,当抗菌药物在体内浓度低于最低抑菌浓度(MIC)时,细菌的生长繁殖在一定时间内仍然受到抑制的现象。PAE是细菌对药物敏感性的结构特征性指标。

氟喹诺酮类药物是近代化学合成抗感染药物中发展最为迅速的,临床常用有氧氟沙星、依诺沙星、洛美沙星、培氟沙星、司帕沙星、左氧氟沙星、加

替沙星和莫西沙星等。其抗菌的主要作用机制为抑制细菌拓扑异构酶,阻碍细菌DNA复制,从而产生快速杀菌作用。由于其具有抗菌谱广、抗菌活性高、半衰期长及具有明显的抗生素后效应等特点,深得临床医师的青睐而得到广泛的应用,因此有指征的合理应用氟喹诺酮类药物,能够达到减少给药次数、提高疗效、减少不良反应发生、降低病人经济负担的目的。

氟喹诺酮类药物PAE:氟喹诺酮类对革兰阳性菌和革兰阴性菌的PAE在1.5~2.5h之间。

作者简介:张守堂(1963-),男,副主任药师。

环丙沙星对金黄色葡萄球菌的 PAE 为 1.9 h。Meng 等报道,环丙沙星对大肠杆菌体外和体内 PAE 在 $3 \times \text{MIC}$ 和 MIC 时均接近 $2 \text{ h}^{[1]}$; Fuchs 等研究了左氧氟沙星和环丙沙星对肺炎链球菌的 6 种菌株的 PAE,在 $2 \sim 4 \times \text{MIC}$ 时,两者的 PAE 平均值分别为 1.2 和 1.0 h。另据报道,环丙沙星、氧氟沙星、培氟沙星、氟罗沙星和洛美沙星的浓度在 MIC 时,其 PAE 为 $1 \sim 2 \text{ h}$,各药对大肠杆菌的 PAE 比对金葡菌长,其中尤以环丙沙星和氧氟沙星最长,如果浓度为 6 mg/mL 时,各药的 PAE 可持续 $2 \sim 5 \text{ h}^{[2]}$; Boswell 等报道,莫西沙星 (moxifloxacin) 对肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、金葡球菌和大肠杆菌的 PAE 与其他氟喹诺酮相似,且随浓度的增加而增加,但未发现莫西沙星的杀菌作用与 PAE 持续时间之间的相关性^[3]。加替沙星对肺炎双球菌、MSSA、MRSA 的 PAE 持续时间不同,粪杆菌及肺炎双球菌暴露于 10 倍 MIC 的加替沙星,其抗生素后效应持续 $0.5 \sim 4.0 \text{ h}$ 。司帕沙星 (sparfloxacin) 对金葡菌和大肠杆菌的 PAE 可长达 $3 \sim 4 \text{ h}$,远长于洛美沙星 (lomefloxacin),而洛美沙星对绿脓杆菌的 PAE 可达 4 h ,远长于司帕沙星;对粪肠球菌的 PAE,两药相似,因此,体外 PAE 可为临床设计合理的给药方案提供实验依据^[4]。

氟喹诺酮类药物 PAE 可能与药物-DNA 回旋酶复合物的持续存在有关。PAE 反映了药物-DNA 回旋酶复合物解离或新的 DNA 回旋酶合成所需的时间,或细菌受到非致命性损伤,短时间难以恢复,又容易被白细胞攻击等多种因素;抗生素后促白细胞效应 (PALE) 也是产生体内 PAE 的主要机制之一。在一定范围内,氟喹诺酮类药物的抗菌后效应随着浓度的增加而增大,由于氟喹诺酮类药物作用机制独特,使细菌很难产生耐药性。但现在发现细菌可改变靶位结构和通过主动外排系统等多种方式产生耐药性。因此根据氟喹诺酮类药物的半衰期和 PAE 来调整用药方案尤为重要。

由于喹诺酮类药物属于浓度 (剂量) 依赖型抗菌药物,当药物峰浓度 C_{max} 与菌株 MIC 之比大于 10 时,即可发挥药效,又降低细菌耐药的发生,所以大剂量单次给药可以提高 C_{max} 与 MIC 之比,更有效发挥杀菌作用。美国 FDA 已根据大规模临床试验结果批准左氧氟沙星和加替沙星、莫西沙星采用日剂量单次给药的方案,该方案已在发达国家取得了明显成效,并明显的减少副作用。我们国家在《抗菌药物临床应用指导原则》中,已明确

了氟喹诺酮类药物可一日给药一次 (重症感染者例外)。

氟喹诺酮类药物应尽量短期使用,不宜采取大剂量、长疗程使用,且老年患者及肾功能不全者应用时应经常监测肝肾功能的改变,故应使用最小有效剂量,以避免药物蓄积中毒^[5]。同时,喹诺酮类药物用量与细菌对其的耐药性密切相关,用药量的上升,必然加速细菌耐药性的增加^[6]。

氟喹诺酮类药物的抗菌活性比较:加替沙星对 G+ 需氧细菌抗菌活性略强于左氧氟沙星,约为氧氟沙星和环丙沙星的 $2 \sim 4$ 倍。对表皮葡萄球菌的作用加替沙星与左氧氟沙星相近,对环丙沙星敏感性下降的表皮葡萄球菌的抗菌活性加替沙星是左氧氟沙星的 2 倍。对敏感链球菌的作用加替沙星类似于左氧氟沙星,强于环丙沙星。莫西沙星保持了对革兰阴性菌良好的抗菌活性,又增强了对革兰阳性菌、厌氧菌及非典型微生物如支原体、衣原体、嗜肺军团菌的抗菌活性^[7],所以应该根据药物敏感结果合理选择喹诺酮类药物。

总之,随着抗菌药物 PAE 的深入研究及其机制进一步的探索,必将对提高抗菌药物的抗菌效果、降低不良反应发生起着重要的作用;同时,临床要高度关注喹诺酮类药物耐药菌株的动态变化,合理选用品种,对提高防治感染性疾病的治疗水平,降低医疗费用具有十分重要意义。

参考文献:

- [1] Fuchs PC, Barry AL, Brown SD, et al. Streptococcus pneumoniae killing rate and postantibiotic effect of levofloxacin and ciprofloxacin [J]. J Chemother, 1997, 9(6): 391.
- [2] 雷 军. 氟喹诺酮类药物每日一次疗法 [J]. 国外医药抗生素分册, 1996, 17(1): 56.
- [3] Boswell FJ, Andreews JM, Wise R, et al. Bactericidal properties of moxifloxacin and Postantibiotic effect [J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 43(suppl. B): 43.
- [4] 方 翼, 王 睿, 裴 斐, 等. 司帕沙星与洛美沙星的抗生素后效应 [J]. 中国新药杂志, 1999, 8(9): 667.
- [5] 苟静玲, 张明华, 宦定才, 等. 根据《抗菌药物临床应用指导原则》分析我院门诊抗菌药物使用情况 [J]. 中国药房, 2007, 18(7): 556.
- [6] 张顺国, 毛五妹, 徐敏弘. 长江流域 6 城市 156 家医院 2000 年 - 2003 年喹诺酮类药物利用分析 [J]. 中国药房, 2005, 16(2): 118.
- [7] 蒋丽娟, 蔡冬梅, 王涤非, 等. 莫西沙星治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性下呼吸道感染临床评价 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(5): 291.

收稿日期: 2008-10-20