

基于肾功能情况的左氧氟沙星合理用药分析

叶晓兰, 叶强, 张国兵, 吴志强, 杨秀丽, 方晴霞^{*}(浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院药学部, 杭州 310014)

摘要: 目的 结合肾功能情况分析住院患者左氧氟沙星的用药合理性。方法 检索 2016 年 7 月 1 日—2017 年 6 月 30 日住院部使用左氧氟沙星的病例, 等距抽样法随机抽查 200 例进行详细分析。结果 男女各 100 例, 年龄(69.1±17.3)岁, 不合理用药 43 例, 发生不良反应 22 例, 多发于老年人和慢性肾功能不全患者。估算肾小球滤过率 $<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的患者 31 例, 平均年龄(80.3±16.1)岁。超剂量给药 30 例, 其中 8 例血肌酐仍在正常范围内。结论 左氧氟沙星仍未能很好地按照肾功能情况调整剂量, 特别是高龄人群。临床药师可借助计算机系统开展多学科合作模式, 提高左氧氟沙星的用药合理性。

关键词: 左氧氟沙星; 老年人; 肾功能; 肾小球滤过率; 剂量调整

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)07-0855-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.017

引用本文: 叶晓兰, 叶强, 张国兵, 等. 基于肾功能情况的左氧氟沙星合理用药分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 855-858.

Evaluate the Rationality of Levofloxacin Based on Renal Function

YE Xiaolan, YE Qiang, ZHANG Guobing, WU Zhiqiang, YANG Xiuli, FANG Qingxia^{*}(Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital/People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the rationality of levofloxacin in the inpatient department according to the renal function. **METHODS** Two hundred cases of patients treated with levofloxacin in the inpatient department from 2016.7.1—2017.6.30 were checked for detailed analysis in random using interval sampling method. **RESULTS** There were 100 cases of male and 100 cases of female patients, with the age of (69.1±17.3) years, 43 cases of irrational drug use, 22 cases of adverse reactions, elderly patients and patients with chronic renal insufficiency were more common. There were 31 patients whose estimated glomerular filtration rate $<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$, with an average age of (80.3±16.1) years, 30 cases was overdose and 8 cases' serum creatinine remained within the normal range. **CONCLUSION** In 2017, the dose of levofloxacin was not adjusted well according to the renal function, especially in the elder patients. Clinical pharmacists shall develop multidisciplinary cooperation models with the aid of computer to improve the rational use of levofloxacin.

KEYWORDS: levofloxacin; elder; renal function; GFR; dose adjustment

左氧氟沙星为氟喹诺酮类抗菌药物, 对肺炎链球菌、A 组溶血性链球菌等革兰阳性球菌, 衣原体属、支原体属、军团菌等细胞内病原菌或厌氧菌的作用强。因其抗菌谱广、不需要做药敏试验, 在临床上广泛用于泌尿生殖系统、呼吸系统、消化系统和皮肤系统等部位的感染^[1-2]。左氧氟沙星主要通过肾脏排泄, 当患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ ^[3]时需要调整剂量。而临床应用中往往容易忽视患者的 GFR, 特别是在血肌酐(serum creatinine, Scr)正常或轻度升高的老年患者用药过程中, 医师可能会误认为肾功能正常而超量用药, 增加药物不良反应的发生。目前尚无文献对左氧氟沙星的使

用与肾功能相关性进行系统分析。本研究结合患者的肾功能情况, 考察左氧氟沙星在肾功能不全患者中的用药合理性, 为临床药师干预合理用药提供依据和参考。

1 方法

1.1 等距抽样

以“左氧氟沙星片”“左氧氟沙星注射液”为检索词, 检索 2016 年 7 月 1 日—2017 年 6 月 30 日浙江省人民医院住院部使用左氧氟沙星的病例, 将病例依次排序后, 按照等距抽样法进行抽查, 共纳入合格样本量 200 例。剔除使用左氧氟沙星前 1 周内没有 Scr 检测值的病例。最后以 Excel 形式详细登记患者住院号、姓名、诊断、性别、

基金项目: 浙江省医药卫生科研项目(2015KYA013)

作者简介: 叶晓兰, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)85893117
药师 Tel: (0571)85893117 E-mail: fangqingxia66@126.com

E-mail: yexl1120@126.com ^{*}通信作者: 方晴霞, 女, 硕士, 主任

年龄、Scr、用法用量、给药途径、用药疗程、既往病史和相关药物不良反应等。

1.2 肾功能评估

Scr 正常值参考范围：男 44~133 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，女 35~123 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；以 Scr 为基础，用 CKD-EPI 肌酐公式^[4]估算 GFR(estimated GFR, eGFR)： $\text{eGFR}=\text{a}\times(\text{Scr}/\text{b})^{\text{c}}\times(0.993)^{\text{年龄}}$ 。其中，a 根据性别和人种取值如下，黑人女性 a=166，黑人男性 a=163；其他人种，女性 a=144，男性 a=141。b 根据性别取值如下，女性 b=0.7，男性 b=0.9。c 根据性别与 Scr 值取值如下，女性， $\text{Scr}\leq 0.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ，c=-0.329； $\text{Scr}>0.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ，c=-1.209；男性， $\text{Scr}\leq 0.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ，c=-0.411； $\text{Scr}>0.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ，c=-1.209。根据 eGFR 水平，按照慢性肾脏病分期标准^[5]，评估患者用药风险。

1.3 统计学处理方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行处理，计数资料的比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

200 份病例中，男：女=1：1，年龄(69.1±17.3)岁。使用的左氧氟沙星规格为 0.5 g，不合理用药 43 例(21.5%)，主要表现为剂量过大和围手术期预防用药；发生药物不良反应 22 例(11.0%)，17 例合并慢性肾功能不全，主要集中在中枢神经系统，其中 6 例既往有癫痫和中枢神经系统基础疾病。年龄≥80 岁者不良反应发生率高于年龄<60 岁者($P<0.05$)。结果见表 1~2。

表 1 左氧氟沙星用药调查的整体情况

Tab. 1 Overall situation of levofloxacin investigation

项目	总例数/例(%)	不良反应/例(%)
性别	男	100/50.0
	女	100/50.0
年龄	<60 岁	54/27
	60~79 岁	70/35.0
	≥80 岁	76/38.0
给药途径	ivgtt	185/92.5
	ivgtt+po	13/6.5
	po	2/1.0
给药天数	1~3 d	43/21.5
	4~7 d	104/52.0
	8~14 d	42/21.0
	>14 d	11/5.5
合计	200(100.0)	22(11.0)

注：与 60~79 岁组比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with 60~79 years group, ¹⁾ $P>0.05$.

表 2 左氧氟沙星不良反应及不合理用药表现

Tab. 2 Adverse reaction and irrational use of levofloxacin

项目	表现	例数/例	合计/例
不良反应	泌尿系统(表现为肌酐升高)	1	22
	皮肤系统(表现皮疹瘙痒)	1	
	神经系统(表现为睡眠障碍、兴奋躁狂、癫痫发作)	19	
	循环系统(表现为心前区不适)	1	
不合理用药	剂量过大	25	43
	剂量过大+用药禁忌症	4	
	用药禁忌症	3	
	抗菌药物选择不合理	1	
	围手术期预防用药不合理	10	

2.2 $\text{eGFR}<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 患者左氧氟沙星的给药剂量

200 例患者中 $\text{eGFR}<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 者 31 例(10.5%)，男：女=18：13，平均年龄(80.3±16.1)岁，其中 Scr 正常 8 例。超剂量给药 30 例(96.8%)，其中 $\text{eGFR}<19\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 6 例。结果见表 3。

表 3 $\text{eGFR}<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 患者左氧氟沙星的给药剂量

Tab. 3 Dosage of levofloxacin in patients with $\text{eGFR}<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$

eGFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	例数/ 例	推荐给药剂量	临床给药剂量	不良反 应数/例
20~49	25	首剂不变，维持剂量 为常用剂量的一半	500 mg qd(其中 1 例 300 mg qd)	5
<19	6	首剂不变，维持剂量 为常用剂量的 1/4	500 mg qd(其中 1 例 400 mg qd)	2

3 讨论

3.1 左氧氟沙星在临床的应用

左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体，通过抑制细菌 DNA 螺旋酶而阻碍细菌 DNA 的复制。由于其抗菌谱广及无需皮试的优势，临床上有滥用倾向。为进一步加强氟喹诺酮类药物的临床应用管理，卫生部于 2009 年明确提出氟喹诺酮类药物的经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染，应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防用药^[2]。而在本调查中，有 10 例围手术期预防用药不合理，均使用左氧氟沙星来预防宫腔镜下泌尿生殖系统的感染，应加强管控。左氧氟沙星不良反应比较常见，特别是肾功能减退者或老年人，一般比较轻微，表现为兴奋失眠、皮肤瘙痒等，偶可出现严

重不良反应,表现为抽搐、癫痫、意识改变^[6]、呼吸困难^[7]等,本类药物不宜用于有癫痫或其他中枢神经系统基础疾病的患者^[3]。在本研究中,有 22 例患者使用左氧氟沙星后出现药物不良反应,其中合并慢性肾功能不全者 17 例(占 77.3%),年龄 ≥ 80 岁者不良反应发生率明显高于年龄 < 60 岁者,集中表现在中枢神经系统,与上述报道一致。因此,对于慢性肾功能不全者和老年人,应谨慎使用左氧氟沙星,尤其是不能超量使用。

3.2 Scr 与肾功能的评估

Scr 正常不代表肾功能正常,特别对于老年人和瘦小者。Scr 受年龄、性别、种族和肌肉容积、肉类食物摄入量、整体健康状况和某些药物影响^[4],随着年龄的增加,40 岁以后人体的 GFR 几乎呈线性下降。老年人虽然 Scr 正常,但其 GFR 可能下降至较低水平^[8]。在日本所做的一项普查中,超过 80% 的 70 岁以上受试者计算出的 $eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ^[9]。另外,Scr 敏感性较低,当 $eGFR$ 下降 $> 50\%$ 时,Scr 才会升高。因此,美国肾脏患者生存质量指南(KDOQI)认为 Scr 不能作为肾脏损伤的早期生物标志物,建议采用 $eGFR$ 进行肾功能评估^[4]。肾功能评估公式较多,包括 Cockcroft-Gault 公式、MDRD 公式及 CKD-EPI 公式。MDRD 公式广泛应用后,发现以 Scr 为基础的 GFR 评估公式偏倚较大,普遍低估总体人群的 GFR,在 $GFR > 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的人群中尤为突出^[10-11]。2009 年 CKD-EPI 肌酐公式旨在改善 MDRD 公式的不足,对于 GFR 正常或轻度降低 $> 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 更合适,应用于老年人群更有优势^[12-13]。所以本调查采用 CKD-EPI 公式进行评估肾功能。

3.3 左氧氟沙星剂量调整

左氧氟沙星主要通过肾脏排泄,肾功能损伤的患者 $[GFR < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 左氧氟沙星的清除率显著降低,血浆清除半衰期明显延长。参照左氧氟沙星药品说明书^[3]、《马丁代大药典》《英国国家处方集》及《肾衰处方手册》等, $GFR 20 \sim 49 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时,维持剂量减至正常剂量的一半; $GFR < 20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时,维持剂量减至正常剂量的 1/4。在本调查的 200 例患者中, $eGFR < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 者 31 例(10.5%),超剂量给药 30 例(96.8%),只有 1 例根据 $eGFR$ 水平正确调整左氧氟沙星用药剂量。

在这 31 例患者中,8 例 Scr 仍在正常范围。比如 1 例高龄 88 岁女性患者,Scr $91 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,属于正常范围内,但是根据评估公式计算 $eGFR$ 为 $49 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。这 8 例患者均为老年患者,平均年龄 (80.3 ± 16.1) 岁。老年和肾功能不全均为左氧氟沙星使用的高风险人群,这些患者未予剂量调整发生不良反应的几率大大增加。左氧氟沙星片说明书指出,左氧氟沙星引起消化系统、皮肤系统、神经系统、肾脏系统等不良反应的几率是 0.1%~5%,而在该 31 例患者中共有 7 例出现不同程度的不良反应,发生率达 22.6%,是一般人群的 4 倍以上。所以对于老年人,更应注重 $eGFR$ 水平,及时调整用药剂量,特别是非肾内专科医师更应关注 $eGFR$ 水平。

4 对左氧氟沙星管控的措施及初步成效

为更好地管控左氧氟沙星的应用,浙江省人民医院在原有基于智能推理机原理构建的合理用药监测系统的基础上,于 2018 年起开展以临床药理学为中心,以肾内科、信息科、检验科、医务科等多学科合作模式,建立 PDCA 项目,通过在合理用药软件设置左氧氟沙星的提醒界面提醒“年龄 ≥ 80 岁患者请按照肌酐清除率调整剂量”,门诊发药和出院带药窗口再次跟患者确认肾功能情况,临床药师加强实时处方审核和事后处方点评、对医务人员进行合理用药培训等方式,多渠道管控左氧氟沙星,对药品适应证、药物剂量调整、药品不良反应等实现一体化管理,全面提高药物使用的安全性和有效性。至 2018 年 7 月,左氧氟沙星的总合理用药率提高到 85%,剂量调整正确率提高到 95%。但因为时间比较短,干预后的长期改善状况还有待进一步分析。

5 结论

2017 年该院左氧氟沙星未能很好地根据肾功能情况去调整,特别在老年人群,误认为 Scr 正常就是肾功能正常,致使左氧氟沙星超量使用,相应的不良反应发生率也大大增加。经过多学科合作和多方面管控后,用药情况得到一定程度改善,但仍需进一步探索和实践。临床药师应切实发挥自身作用,实行多学科合作,以提高左氧氟沙星的用药安全性。

REFERENCES

- [1] 卫生部办公厅.关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知

- [B]. 卫办医政发[2009]38 号.
- [2] 国家卫生计生委. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版) [B]. 国卫办医发[2015]43 号附件.
- [3] Product Information: LEVAQUIN® oral tablets, oral solution, injection, levofloxacin oral tablets, oral solution, injection [K]. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ, 2006.
- [4] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A New equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [5] KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150.
- [6] 奚彩萍, 张新红, 章小燕. 左氧氟沙星致严重精神障碍 1 例 [J]. *中国现代应用药学*, 2008, 25(5): 473.
- [7] 李波, 姜黎, 罗军, 等. 乳酸左氧氟沙星注射液致呼吸困难伴嘴唇肿胀[J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(6): 755.
- [8] CORESH J, ASTOR B C, GREENE T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1): 1-2.
- [9] ISEKI K, KINJO K, ISEKI C, et al. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan [J]. *Am J Kidney Dis* 2004, 44(5): 806-814.
- [10] STEVENS L A, CORESH J, FELDMAN H I, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(10): 2749-2757.
- [11] MA Y C, ZUO L, CHEN J H, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [12] STEVENS L A, SCHMID C H, GREENE T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m² [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(3): 486-495.
- [13] KILBRIDE H S, STEVENS P E, EAGLESTONE G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1): 57-66.

收稿日期: 2018-07-17

(本文责编: 曹粤锋)