

· 喹诺酮类抗菌药物临床应用专题报道 ·

从指南看呼吸喹诺酮类药物在下呼吸道感染中的治疗地位

孙铁英

(北京医院 呼吸与危重症医学科 国家老年医学中心, 北京 100730)

【摘要】 喹诺酮类药物经历了近60年的发展, 呼吸喹诺酮类药物已经成为临床中最常用的抗感染药物之一, 其在化学结构上的优化, 使得这类药物与其他类抗菌药物相比, 在抗菌谱、抗菌活性、耐药机制、药代动力学/药效学中均有不同程度的差异, 而不同呼吸喹诺酮药物在上述药物特点上也存在差异, 从而决定了在疗效上也有所不同。近十年来, 由于病原菌耐药谱发生变化、抗感染治疗药物循证证据不断积累, 国内外关于下呼吸道感染的指南和共识对于临床药物的推荐和建议也不断发展更新。本文综述了呼吸喹诺酮类药物特点及国内外指南对呼吸喹诺酮类药物治疗下呼吸道感染的推荐建议以及临床疗效, 以便于临床医师、药师了解呼吸喹诺酮类药物, 从而在临床治疗下呼吸道感染中能够优化管理, 对临床工作有所助益。

【关键词】 喹诺酮; 呼吸喹诺酮; 下呼吸道感染; 社区获得性肺炎; 莫西沙星; 左氧氟沙星

【中图分类号】 R978.19; R562.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)12-0029-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.12.007

The role of respiratory quinolones in the treatment of lower respiratory tract infection through the view of guideline

SUN Tie-ying

(Department of Respiratory and Critical Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Quinolone drugs have undergone nearly 60 years of development. Respiratory quinolone has become one of the most commonly used anti-infective drugs in the clinic. In terms of antibacterial spectrum, antibacterial activity, drug resistance mechanism, pharmacokinetics / pharmacodynamics, because of the chemical structure optimization of respiratory fluoroquinolones, there are different degrees of differences compared with other types of antibacterial drugs, and there are also differences among quinolone drugs. The characteristics of the drug itself determine that the efficacy of respiratory fluoroquinolones is different from other drugs and among respiratory fluoroquinolones. In the past decade, due to the change of drug resistance spectrum of pathogenic bacteria and the accumulation of evidence-based evidences of anti-infective drugs, the domestic and foreign guidelines and consensus on lower respiratory tract infection for clinical drug recommendations are also constantly updated. This article reviews the characteristics of respiratory quinolones and the recommendations and clinical effects of domestic and foreign guidelines on the treatment of lower respiratory tract infection with respiratory quinolones. In order to promote clinicians and pharmacists to understand respiratory quinolones, so as to optimize the management of clinical lower respiratory tract infection and provide help for clinical work.

【Key words】 quinolone; respiratory quinolones; lower respiratory tract infection; community acquired pneumonia; moxifloxacin; levofloxacin

自1960年至今, 已有4代喹诺酮类抗菌药物问世, 在临床实践中被广泛应用于各种感染性疾病。在呼吸系统感染领域, 2007年美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA) /美

国胸科学会 American Thoracic Society, ATS) 指南将在抗菌活性和药代动力学方面能够较好满足社区获得性下呼吸道感染治疗需要的新型喹诺酮, 统称为呼吸喹诺酮, 包括左氧氟沙星

[收稿日期] 2019-06-30

[作者简介] 孙铁英, 女, 博士, 主任医师、教授; 研究方向: 呼吸道感染、肺功能和危重病等基础和临床研究; E-mail: suntieying3@hotmail.com

(750 mg)、莫西沙星(400 mg)和吉米沙星(320 mg)。其后国内外下呼吸道感染治疗指南对于喹诺酮类药物均有推荐,但由于各地区流行病学、病原学及管理模式的差异,其临床使用、疗效及指南推荐程度存在差异。本文对呼吸喹诺酮类药物特点、临床疗效以及国内外指南对呼吸喹诺酮类药物治疗下呼吸道感染的推荐建议等作一概述。

1 喹诺酮类药物的发展历程

喹诺酮类药物是一类完全由人工合成的抗菌药物^[1]。自1962年第一代喹诺酮类药物萘啶酸问世以来,已有数千计的喹诺酮类药物诞生。20世纪70年代中期,随着氟甲喹的问世,人们开始尝试通过修饰喹诺酮类药物的基本化学结构来改善这类药物的抗菌活性,喹诺酮类药物从此进入了一个新的发展时期。从20世纪70年代后期到90年代初,诺氟沙星、培氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星等氟喹诺酮品种相继问世,其中环丙沙星是第一个可以全身静脉使用的氟喹诺酮类药物。

20世纪90年代后,左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星及吉米沙星等品种相继投入临床应用。在体外抗菌活性方面,不仅增强了对肺炎链球菌等呼吸道常见典型致病原的抗菌活性,对厌氧菌以及肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌等非典型致病原的抗菌活性也显著增强(左氧氟沙星对厌氧菌的抗菌活性较弱);在药代动力学方面,肺组织和呼吸道分泌物中的药物浓度明显增高,且半衰期更长、口服剂型的生物利用度更高。由于这些新的氟喹诺酮类药物在抗菌活性和药代动力学方面能够较好满足社区获得性下呼吸道感染的治疗需要,因此常被统称为呼吸喹诺酮类药物^[2]。

近年来,开发了一系列喹诺酮母核上不含氟元素的无氟喹诺酮类(NFQ)新药,其抗菌谱广,提高了对革兰阳性球菌的抗菌效力和减少了突变选择性;同时,这类药物因去除了氟元素而减少了相应毒性反应的发生,临床主要用于呼吸道感染、腹腔内感染及皮肤感染。全球目前已上市3个品种的无氟喹诺酮类抗菌药有奈诺沙星、加雷沙星及奥泽沙星,其中国内苹果酸奈诺沙星胶囊为化药1.1类^[3,4]。

2 国内外指南对喹诺酮类药物治疗下呼吸道感染的推荐

近十年来,由于病原菌耐药谱的变化、抗感染治疗药物循证证据不断积累,国内外关于下呼吸道感染的指南和共识不断发展更新,旨在提供更科学和更符合临床治疗需求的指导建议。2007年美国感染病协会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)/美国胸科协会(American Thoracic Society, ATS)发表的《成人社区获得性肺炎诊断治疗指南》推荐,对于门诊患者、住院的ICU和非ICU患者,呼吸喹诺酮类药物适用于社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)初始经验性治疗^[5]。2011年欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)/欧洲临床微生物与感染性疾病学会联合欧洲危重病医学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESICM)《成人下呼吸道感染管理指南》^[6]相比2005年版指南^[7]显著提高呼吸喹诺酮治疗CAP的地位,对于普通CAP住院治疗,呼吸喹诺酮类药物从备选升级为首选;对于重症CAP治疗,呼吸喹诺酮类药物从联合治疗升级为可单药治疗。2016年《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[8]推荐,对于门诊患者、住院的ICU和非ICU患者,呼吸喹诺酮类药物适用于CAP初始经验性治疗。2009年《合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识》^[2]指出,呼吸喹诺酮类药物不但适用于CAP初始经验性治疗;而且对于轻度加重且无耐药菌感染危险因素的慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者和中度加重、无铜绿假单胞菌感染危险因素的AECOPD患者均适用。

3 呼吸喹诺酮类药物治疗CAP的优势

3.1 呼吸喹诺酮类与其他类抗菌药物相比治疗CAP的疗效

临床证据显示,相比其他类抗菌药物,呼吸喹诺酮类药物提高治疗CAP的成功率,显著降低治疗失败风险及治疗中断风险,降低CAP患者死亡率。

一项纳入23项RCT研究的荟萃分析显示^[9],使用呼吸喹诺酮类药物治疗CAP的成功率优于β-内酰胺类、大环内酯类单药或2者联合。另一项比较喹诺酮类或大环内酯类单药联合β-内酰胺类治疗

CAP 的系统回顾与荟萃分析显示,与 β -内酰胺联合大环内酯相比,氟喹诺酮单药治疗 CAP 显著降低治疗失败风险、治疗中断发生风险^[10]。一项来自德国的研究,纳入 2002—2005 年 22 个社区医院的 1236 例患者,对莫西沙星或 β -内酰胺为基础治疗 CAP 的失败率、临床疗效及治疗费用进行比较分析,结果显示,与其他治疗方案相比,莫西沙星单药治疗显著降低 CAP 患者死亡率^[11]。相比其他类别的抗菌药物,呼吸喹诺酮类药物还显示减少退热时间和住院时间。一项在欧洲进行的前瞻性、多中心、多国、随机、开放、对照研究,对初始需静脉给药的 397 例 CAP 患者,采用莫西沙星(序贯)和头孢曲松 \pm 红霉素给药,比较 2 组药物的疗效、安全性及退热时间。结果显示,在治疗的 1~5 d 中,与头孢曲松 \pm 红霉素相比,莫西沙星退热速度更快,2 者退热天数的中值分别为 4.0 d 和 3.0 d,显著缩短 1.0 d;与头孢曲松 \pm 红霉素相比,莫西沙星显著缩短 CAP 患者平均住院时间 1.3 d^[12]。

3.2 不同呼吸喹诺酮类药物之间的差异

尽管呼吸喹诺酮类药物临床治疗中优势明显,但是不同的呼吸喹诺酮类药物在抗菌谱、抗菌机制、耐药机制、药代动力学和药效学之间也存在一定的差异。

3.2.1 抗菌谱 不同呼吸喹诺酮类药物分子结构的差异决定抗菌谱差异。左氧氟沙星 C-8 位与 C-1

位成环,产生光学异构体,以氧烷基成环,可使活性增加,但光毒性也增加^[13]。相比左氧氟沙星,新一代呼吸喹诺酮莫西沙星在结构上有 2 个优势点:①C-7 位上的阿扎双环,明显提高对 G^+ 菌的抗菌活性,尤其是肺炎链球菌,可减少药物相互作用,阻碍药物外排;②C-8 位上的甲氧基,使抗厌氧菌的活性增加,消除老一代喹诺酮的光毒性^[14]。

相比青霉素 G、阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛、阿奇霉素、左氧氟沙星,莫西沙星抗菌谱更广,可覆盖常见致病菌,包括 G^+ 菌、 G^- 菌、非典型病原体 and 厌氧菌等,详见表 1^[15]。

3.2.2 抗菌和耐药机制 呼吸喹诺酮类药物的作用靶位不同,其耐药性也不同。传统氟喹诺酮(左氧氟沙星)主要作用于拓补异构酶 IV,对产生第一步突变的菌株无效;莫西沙星同时作用于拓补异构酶 II (DNA 解旋酶) 和 IV,对已出现第一步突变的菌株仍然有效^[14]。肺炎链球菌 R6 菌株基因点突变数量也是影响耐药性的一个重要因素,MOFROD 研究显示,莫西沙星需出现 5 个位点突变方可达到高水平耐药,在左氧氟沙星中仅 3 个位点突变即达到了最低抑菌浓度 (MIC),莫西沙星较左氧氟沙星更不易发生耐药^[16]。对中国 11 家中心的 599 株成人社区获得性呼吸道感染病原菌进行的 CARTIPS 研究显示,肺炎链球菌对莫西沙星始终保持低耐药率^[17]。

表 1 不同抗菌药物抗菌谱

| 细菌 | 青霉素 G | 阿莫西林/克拉维酸 | 头孢呋辛 | 阿奇霉素 | 左氧氟沙星 | 莫西沙星 |
|---------|-------|-----------|------|-------|-------|-------|
| G^+ 菌 | | | | | | |
| 肺炎链球菌 | + | + | + | \pm | + | + |
| G^- 菌 | | | | | | |
| 流感嗜血杆菌 | 0 | + | + | + | + | + |
| 卡他莫拉菌 | 0 | + | + | + | + | + |
| 肺炎克雷伯菌 | 0 | + | + | 0 | + | + |
| 非典型病原体 | | | | | | |
| 肺炎支原体 | 0 | 0 | 0 | \pm | + | + |
| 肺炎衣原体 | 0 | 0 | 0 | + | + | + |
| 军团菌 | 0 | 0 | 0 | + | + | + |
| 厌氧菌 | | | | | | |
| 脆弱拟杆菌 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | \pm |
| 坏死梭杆菌 | \pm | + | - | 0 | 0 | - |
| 消化链球菌 | + | + | + | \pm | + | + |

注: + 表示通常敏感;0 表示通常耐药; \pm 表示敏感或耐药;- 表示无资料

3.2.3 药代动力学/药效学特点 药代动力学研究发现,浓度依赖性抗菌药物(如氨基糖苷类、喹诺酮类)的杀菌效果随药物浓度升高而增加,药物峰浓度越高效果越好^[18],体内细菌清除率和临床有效率抑菌曲线下面积(AUC)呈正相关^[19]。比较左氧氟沙星和莫西沙星的药代动力学研究显示,与左氧氟沙星(500 mg)相比,莫西沙星 AUC 值更高,抗肺炎链球菌活性更强^[20]。另外,耐药突变浓度(mutation preventive concentration, MPC)和耐药突变选择窗(mutant selection windows, MSW)是评价抗菌药物耐药能力的重要指标。研究显示,与左氧氟沙星比较,莫西沙星 MSW 更窄^[21]。

3.2.4 临床疗效 临床证据显示,莫西沙星相比左氧氟沙星疗效更好。一项荟萃分析,纳入国内1998—2008年发表的运用莫西沙星治疗呼吸道感染的随机对照试验,包括1392例患者,左氧氟沙星为对照组,结局指标包括临床总有效率、细菌清除率、不良反应发生率。研究结果显示,莫西沙星治疗呼吸道感染细菌清除率达92.4%,显著高于左氧氟沙星组(83.8%, $P < 0.0001$)^[22]。

莫西沙星在老年CAP患者和伴有吸入危险因素的CAP患者中同样疗效显著。一项纳入47个中心老年CAP患者前瞻性、多中心、随机对照研究的结果显示,莫西沙星治疗老年CAP起效快速,3~5 d临床症状缓解率达97.9%,显著高于左氧氟沙星组(90%, $P = 0.01$)^[23]。另一项研究显示,莫西沙星组治疗门诊老年CAP治疗失败风险,比左氧氟沙星组显著低31%^[24]。不同呼吸喹诺酮类药物治疗伴有吸入危险因素CAP临床治愈率不同。一项在中国人群中进行的前瞻性、多中心、随机对照研究显示,莫西沙星单药治疗伴有吸入危险因素CAP患者临床治愈率比左氧氟沙星联合甲硝唑组高25% ($P = 0.045$)^[25]。

综上,目前呼吸喹诺酮类药物广泛应用于下呼吸道感染,多国指南推荐其用于CAP患者的初始经验性治疗。临床证据显示,呼吸喹诺酮类药物疗效优于β-内酰胺类、大环内酯类药物。但不同呼吸喹诺酮类药物也存在差异,相比左氧氟沙星,莫西沙星的抗菌谱、耐药性和临床疗效均更佳。

【参考文献】

[1] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].2版.北京:人民卫生

出版社,2012.

- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识[J].中华结核和呼吸杂志2009,32(9):646-653.
- [3] 唐炯,程强,孙文霞.无氟喹诺酮类抗菌药研究进展[J].国外医药抗生素分册,2016,37(5):198-203.
- [4] 刘鑫荣.无氟喹诺酮:奈诺沙星[J].国外医药抗生素分册,2016,37(2):273-292.
- [5] Mandell L A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults[J]. Clin Infect Dis, 2007,44(Suppl 2):S27-S72.
- [6] Woodhead M, Blasi F, Ewia S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(Suppl 6):S1-S9.
- [7] Woodhead M, Blasi F, Ewia S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version[J]. Eur Respir J, 2005, 26:1138-1180.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
- [9] Vardakas K Z. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. CMAJ, 2008, 179:1269-1277.
- [10] Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β-lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and Meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(3):242-248.
- [11] Ott S R. Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis[J]. Eur Respir J, 2012, 39:611-618.
- [12] Welte T. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41:1697-1705.
- [13] 徐文方.药物化学[M].2版.北京:高等教育出版社,2012
- [14] Burkhardt O. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(6):645-668.
- [15] David N. Gilbert, Henry F C, George M E, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2018 (48th edition) [M]. New York: Antimicrobial Therapy Inc, 2019.
- [16] Zhang G, Wang C. Insights into the evolutionary trajectories of fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(9):2499-2506.
- [17] 赵春江. 2012年中国成人社区获得性呼吸道感染主要致病菌耐药性的多中心研究[J].中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(1):18-22.

(下转第56页)

- [2] Ding L, Pang S, Sun Y, et al. Coordinated actions of FXR and LXR in metabolism; from pathogenesis to pharmacological targets for type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:1-13.
- [3] Schultz J R, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(22):2831-2838.
- [4] Grefhorst A, Elzinga B M, Voshol P J, et al. Stimulation of lipogenesis by pharmacological activation of the liver X receptor leads to production of large, triglyceride-rich very low density lipoprotein particles [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(37):34182-34190.
- [5] Choe S S, Choi A H, Lee J W, et al. Chronic activation of liver X receptor induces beta-cell apoptosis through hyperactivation of lipogenesis; liver X receptor-mediated lipotoxicity in pancreatic beta-cells [J]. *Diabetes*, 2007, 56(6):1534-1543.
- [6] Peng D, Hiiipakka R A, Xie J T, et al. A novel potent synthetic steroidal liver X receptor agonist lowers plasma cholesterol and triglycerides and reduces atherosclerosis in LDLR (-/-) mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(8):1792-1804.
- [7] Peng L, Zhao X S, Peng D. Anti-obesity effect of a novel potent synthetic steroidal liver X receptor α (LXR α)-selective agonist in male ob/ob C57BL/6 mice [J]. *Int J Pharmacol*, 2017, 13(6):636-642.
- [8] Korach-André M, Archer A, Barros R P, et al. Both liver-X receptor (LXR) isoforms control energy expenditure by regulating brown adipose tissue activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1):403-408.
- [9] Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview [J]. *Indian J Med Res*, 2007, 125(3):451-472.
- [10] Katsuda Y, Ohta T, Shinohara M, et al. Diabetic mouse models [J]. *Open J Animal Sci*, 2013, 3(4):334-342.
- [11] Green C D, Jump D B, Olson L K. Elevated insulin secretion from liver X receptor-activated pancreatic beta-cells involves increased de novo lipid synthesis and triacylglyceride turnover [J]. *Endocrinol*, 2009, 150(6):2637-2645.
- [12] Hessvik N P, Bakke S S, Smith R, et al. The liver X receptor modulator 22 (S)-hydroxycholesterol exerts cell-type specific effects on lipid and glucose metabolism [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 128(3-5):154-164.
- [13] Hiebl V, Ladurner A, Latkolik S, et al. Natural products as modulators of the nuclear receptors and metabolic sensors LXR, FXR and RXR [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6):1657-1698.

(本文编辑:杨昕)

(上接第32页)

- [18] Owens R C. Antimicrobial stewardship and the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in the modern antibiotic era [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(Suppl 3):S77-S83.
- [19] 刘又宁, 余丹阳. 社区呼吸道感染与合理应用抗生素 [J]. *继续医学教育*, 2007, 21(27):13-15.
- [20] Wise R. Maximizing efficacy and reducing the emergence of resistance [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(Suppl):S37-S42.
- [21] Blondeau J M. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance; mutant prevention concentration [J]. *J Chemother*, 2004, 16(Suppl 3):S1-S19.
- [22] 黄玉斌. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗呼吸道感染的 Meta 分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2010, 1(1):74-80.
- [23] Anzueto A. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42:73-81.
- [24] Lee M T. Comparative treatment failure rates of respiratory fluoroquinolones or β -lactam + macrolide versus β -lactam alone in the treatment for community-acquired pneumonia in adult outpatients: an analysis of a nationally representative claims database [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39):e1662.
- [25] Sun T Y. Clinical efficacy and safety of moxifloxacin versus levofloxacin plus metronidazole for community-acquired pneumonia with aspiration factors [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(7):1201-1205.

(本文编辑:杨昕)