

新氟喹诺酮类药物加替沙星(天坤) 治疗社区下呼吸道感染的药效学评价

陈雪华 (复旦大学附属中山医院 上海 200000)

中图分类号:R972.4

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-03-0059-03

自喹诺酮类药物应用临床以来,新的喹诺酮类药物不断被开发和应用,特别是在 C-6 位引进氟的氟喹诺酮类药物诺氟沙星问世,氟喹诺酮类的抗菌活性和抗菌谱有了很大提高,早期的氟喹诺酮类药物如环丙沙星对革兰阴性菌有强大的抗菌活性,对革兰阳性球菌则作用较差,因此难以作为呼吸道感染的首选药物。近几年来应用于临床的新氟喹诺酮类药物如加替沙星(天坤)大大提高了其对革兰阳性球菌的活性,加上氟喹诺酮类药物本身具有的对不典型病原体的强大作用,及良好的药动学特性如组织浓度高、半减期长、口服吸收好等特性使其几乎成为社区获得性呼吸道感染 (community-acquired respiratory tract infections,CARTI) 的理想治疗药物,因此也有呼吸氟喹诺酮之称。

抗感染化疗药物研究的进展,使我们认识到预测抗感染药物的疗效已不仅仅单纯从既往的药动学参数和体外细菌的最低抑菌浓度(MIC)来判断抗菌药物的疗效,而是必须结合药动学(pharmacokinetics,PK)和药效学(pharmacodynamics,PD)的特性综合判断,即通过抗菌药物的 PK/PD 参数来评价抗菌药物的体内疗效。一系列的研究表明,新氟喹诺酮类药物在治疗社区获得性呼吸道感染上具有很好的药效学参数,是较为理想的社区获得性呼吸道感染的治疗药物。下面详细比较新氟喹诺酮类药物包括加替沙星(天坤)与旧的氟喹诺酮类药物环丙沙星在治疗社区获得性呼吸道感染中地位和药效学参数,一些因毒性问题受到限制的新氟喹诺酮类如克林沙星(Clinfloxacin)、格雷沙星(Grepafloxacin)、司帕沙星(Sparfloxacin)、和曲伐沙星(Trovafloxacin)不在讨论范围。

1 社区获得性呼吸道感染的病原体

社区获得性下呼吸道感染主要是急性气管支气管炎、慢性支气管炎继发细菌感染、社区获得性肺炎(CAP)和结构性肺病(肺囊性纤维化和支气管扩张症)伴发感染。

美国胸科学会(ATS)、美国感染病学会(IDSA)、加拿大胸科和感染病学会发布的指南强调,在没有危险因素的社区获得性肺炎病人,经验性治疗必须覆盖的病原体包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌 6 个,其中肺炎链球菌是社区获得性肺炎的第一位病原体,占 20%~60%,北美的专家特别强调必须覆盖肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌 3 种“不典型病原体”,即使痰涂片看到典型肺炎链球菌的改变,也不能除外合并不典型病原体感染的可能,因此北美的 CAP 指南的抗菌药物选择中都包含有对不典型病原体有效的抗菌药物如大环内酯类、四环素类和氟喹诺酮类药物。

慢性支气管炎继发细菌感染(ABECB),分离的病原体在不同报道中虽有差异,但仍以流感和副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌最常见。与上世纪 80 年代比较,流感和副流感嗜血杆菌分离株在构成比上无变化,而肺炎链球菌减少,卡他莫拉菌增加;在肺功能较差和反复应用抗生素的病人,肠杆菌科细菌和假单胞菌的分离率增高。在 COPD 急性发作患者应用血清学、PCR 以及少数采用培养方法研究表明病毒占 20%~50%,肺炎支原体<1%,肺炎衣原体 5%~20%。因为血清学方法在标准化方面不统一,不能区别无症状急性获得和慢性携带等原因,这些病原体在 COPD 急性发作中的作用仍有争论。

因此,CARTI 的抗菌治疗需覆盖的病原体中,肺炎链球菌是最主要的,流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌必须覆盖,不典型病原体在 CAP 的地位不容忽视,肠杆菌科细菌的感染在 ABECB 中也应该适当考虑。而天坤针对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、不典型病原体等都有非常好的疗效

2 CARTI主要病原体的耐药现状及机制

90年代以来,世界各国出现了耐青霉素的肺炎链球菌,在美国青霉素耐药肺炎链球菌(包括中介

水平耐药)达 40%,而在西班牙、法国、匈牙利、日本、韩国和香港等国家或地区其耐药率更高,有的高达 80%,使青霉素在肺炎链球菌上的首选治疗地位受到动摇。肺炎链球菌对青霉素的耐药主要是通过改变青霉素结合蛋白(PBP),降低 PBP 和青霉素的结合力达到的,最主要的 PBPs 改变发生在 PBP1a、PBP2b 和 PBP2x,尤其是 PBP2x 和 PBP2b,因此加用酶抑制剂的办**法不能改善对肺炎链球菌的敏感性。**

在肺炎链球菌出现对青霉素耐药的同时,也出现了**对大环内酯类的耐药**,青霉素耐药的肺炎链球菌,对大环内酯类的耐药率也高。在欧洲,肺炎链球菌对红霉素的耐药是**高水平的**,主要机制是核糖体甲基化,基因型是 erm,耐药率在 20%左右,其中法国高达 58%,因此欧洲的指南没有用大环内酯类药物单用治疗 CAP 的。在北美,肺炎链球菌对红霉素的耐药率也达到 30%,但耐药是低度的,主要是因为 mef 基因编码的泵出机**制造成的**,由于大环内酯类药物在呼吸道的药物浓度高于血清浓度,因此大环内酯药物能否作为 CAP 的经验治疗受到争议,美国胸科学会和感染病学会依然把阿奇霉素作为没有危险因素 CAP 的首选治疗,是基于临床并没有更多的用阿奇霉素治疗 CAP 失败的报道。但在我们的周边地区,香港和日本对大环内酯类的耐药高达 80%左右。

流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率目前已经达到 30%以上,卡他莫拉菌产 β 内酰胺酶的菌株也高达 70%~90%,流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌对 β 内酰胺类的耐药一般是由于产广谱的 β 内酰胺酶 TEM-1 造成的,加上酶的抑制剂可以对抗 TEM-1 引起的耐药,因此在欧洲,阿莫西林/克拉维酸常作为 CARTI 的首选用药。但由于非产 β 内酰胺酶的耐氨苄西林流感嗜血杆菌有增加趋势,如在日本达 63%,使联合酶抑制剂的 β 内酰胺类复方制剂治疗变得无效。在这种情况下,天坤这类新氟喹诺酮药物日益成为良好的用药选择。

3 氟喹诺酮类药物对 CARTI 常见病原体的体外抗菌活性

旧的氟喹诺酮类如环丙沙星由于对肺炎链球菌的活性较差,不能作为单独治疗呼吸道感染的首选药物。新的氟喹诺酮类药物如天坤大大增强了对肺炎链球菌和不典型病原体的抗菌活性(表 1,2),而保留了氟喹诺酮类药物对流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的强大抗菌活性,在抗菌谱上完全达到了治疗

CARTI 的病原学要求,而且氟喹诺酮类对肠杆菌科的作用要远远强于大环内酯类和四环素类,在 ABECB 治疗上的优越性是显而易见的。

表 1 氟喹诺酮类药物对呼吸道常见细菌抗菌活性比较 (MIC₉₀, mg/L)

药物	肺炎链球菌	流感嗜血杆菌	卡他莫拉菌
环丙沙星	1~2	0.015	0.03
左氧沙星	1	0.03	0.06
莫西沙星	0.25	0.06	0.12
加替沙星	0.5	0.015	0.03
吉米沙星	0.06	0.015	0.03

表 2 氟喹诺酮类药物对呼吸道不典型病原体的抗菌活性 (MIC₉₀, mg/L)

药物	嗜肺军团菌	肺炎衣原体	肺炎支原体
环丙沙星	0.03	1	1~4
左氧沙星	0.016	0.5~1	0.5~1
莫西沙星	0.016	0.06	0.12
加替沙星	0.03	0.25	0.25
吉米沙星	0.016	0.25	0.12

4 新氟喹诺酮类对呼吸道病原体的药效学评价

MIC是抗菌药物体外对细菌的最低抑菌浓度,而抗菌药物是在体内通过在感染部位的组织浓度对细菌作用的,单纯依据体外的 MIC 判断抗菌药物的疗效是不够的。抗菌药物的药效学是判定抗菌药物血清浓度和抗菌药物在感染部位抗微生物效果之间的关系,在实际临床应用中,要事先知道某种药物的药效学是困难的,目前一般通过已知的药动学参数和 MIC 的关系来判定抗菌药物的效果,即药动学/药效学 (PK/PD) 参数。目前常用的 PK/PD 指标有① AUC/MIC:即 24hAUC 和 MIC 的比值;② Peak/MIC (C_{max}/MIC): 抗菌药物峰浓度和 MIC 的比值。③ Time>MIC (T>MIC):在稳态血药浓度下抗菌药物浓度在 24h 内超过 MIC 的时间比。研究表明,氟喹诺酮类药物是浓度依赖型抗菌药物,其药效学指标和 Time>MIC 关系不大,主要决定于 AUC/MIC 和 C_{max}/MIC。由于个人之间的药动学参数差异和不同菌株之间 MIC 的不同,因此要求药物浓度是游离药物浓度即没有和蛋白结合部分的药物浓度,MIC 的选择也需要有广泛的菌株做代表,一般用抑制 90% 菌株生长的浓度即 MIC₉₀ 来判定。

早期的 PK/PD 参数是通过环丙沙星对绿脓杆菌的动物模型得出的,研究表明 AUC/MIC≥125,细菌能够得到最大程度的清除,以后的研究也表明 AUC/MIC≥100,细菌不易产生耐药,但如果起始的

AUC/MIC<100,83%的细菌会产生耐药。

但在肺炎链球菌感染的呼吸道动物模型中,多组数据显示 AUC/MIC≥30 是提示临床预后和细菌学清除好的观察指标,而不象革兰阴性杆菌一样需要 AUC/MIC≥125。同时发现 Cmax/MIC 也是一个好的预测指标,一般来说 Cmax/MIC≥10 是非常好的临床预后指标,至少 Cmax/MIC 必须≥5。

相对于肺炎链球菌,氟喹诺酮类药物对流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的药动学参数要理想得多,无论是环丙沙星,还是左氟沙星、加替沙星、莫西沙星和吉米沙星其 AUC/MIC 都远远超过 125,Cmax/MIC 也远远超过 10,是治疗这两个细菌感染的理想药物,具体见如表 4 和表 5 所示。

以上的药效学参数表明,新氟喹诺酮类药物天坤对社区呼吸道感染的常见病原体肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和不典型病原体有很好的药效学参数,口服方便,是 CARTI 理想的一线治疗药物。

表 4 氟喹诺酮类药物对流感嗜血杆菌药动学和药效学参数

药 物	剂 量	AUC/MIC	Cmax/MIC
环丙沙星	500 b.i.d.	1750	200
左氟沙星	500 q.d.	1167	120
加替沙星	400 q.d.	1600	207
莫西沙星	400 q.d.	500	57
吉米沙星	320 q.d.	500	63

表 5 氟喹诺酮类药物对卡他莫拉菌药动学和药效学参数

药 物	剂 量	AUC/MIC	Cmax/MIC
环丙沙星	500 b.i.d.	467	53
左氟沙星	500 q.d.	583	60
加替沙星	400 q.d.	800	103
莫西沙星	400 q.d.	250	28
吉米沙星	320 q.d.	267	33

· 加 油 站 ·

格列吡嗪别名及其商品名

商品名	生产厂家
利糖妥(片)	台湾瑞安药业
泌乐得(片)	苏州中化药业
蓝绿康(胶囊)	浙江越州制药
灭糖尿(片)	香港联邦制药
丹泰(片)	山东瑞阳制药
泌乐得(片)	台湾中国化学
美吡达(片)	法马西亚普强药厂
瑞易宁(控释片)	美国辉瑞制药
瑞怡宁(控释片)	美国辉瑞制药
优哒灵(片)	上海信谊药业
美吡达(片)	海南金晓制药
糖定清(片)	广州白云山制药
格迪(胶囊)	浙江得恩德制药
秦苏(缓释片)	江苏海慈药业
糖定精(缓释片)	江苏扬子江药业
西博格(盐酸)(胶囊)	山东淄博新达制药
唐贝克(缓释胶囊)	浙江康恩贝制药
瑞易宁(控释片)	大连辉瑞制药
怡平(胶囊)	江苏天宝药业

商品名	生产厂家
安达(片)	河南竹林众生豫中制药
减糖尿(片)	香港联邦制药
力达美(胶囊)	北京爱补佳药业
迪沙(片)	威海太阳药业
依必达(片、胶囊)	厦门建发制药
兰绿康(胶囊)	浙江新昌越州制药
优达灵(片)	上海信谊药厂
麦林格(缓释胶囊)	江苏苏州统华药业
思乐克(胶囊)	上海华氏制药
美吡哒(片)	意大利法玛西亚
唐可泰(片)	海口奇力制药
迪沙(控释片)	威海迪沙药业
灭特尼(片)	珠海联邦制药
优达宁(片)	上海信谊制药

[别名] 吡磺环己脲,格列匹散得,洛厄尔巴,优糖灵,丹嗪,CP-28720,Minodiab,Glibenese,Glipizide

(赵志刚供稿)