

莫西沙星对社区获得性肺炎治疗作用的研究进展

朱文静¹, 崔卫华¹, 王少华¹, 张媛媛¹, 高纪军²¹ 山东省青岛市市立医院, 青岛 266011, 山东; ² 山东省东营市利津县中心医院, 东营 257400, 山东

摘要 社区获得性肺炎是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症, 是威胁人类健康的常见感染性疾病之一。莫西沙星作为第四代氟喹诺酮类药物, 常用于社区获得性肺炎的治疗。其抗菌活性强, 人体耐受性好, 不良反应发生率较低, 具有广泛的临床应用前景。本文对莫西沙星的药动学、药效学和用药安全性问题进行综述, 以为莫西沙星的合理应用提供参考。

关键词 莫西沙星; 社区获得性肺炎; 药动学; 药效学; 安全性

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2015)05-0597-04

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症, 是威胁人类健康的常见感染性疾病之一, 是引起中老年人发病和死亡的一个重要原因^[1]。引起CAP的致病菌包括革兰阳性菌(以多重耐药的肺炎链球菌为主)、革兰阴性菌以及非典型病原菌。临床治疗药物主要有β-内酰胺类、大环内酯类及氟喹诺酮类。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》^[2]和中国《成人支原体肺炎诊治专家共识》^[3]中, 喹诺酮类药物均被列入一线抗感染用药。其中, 第四代氟喹诺酮类药物莫西沙星的人体耐受性好, 生物利用度高, 药物相互作用少, 不良反应较轻, 不易诱导细菌耐药。本文对莫西沙星在CAP患者中的药动学、药效学及安全性进行综述。

1 社区获得性肺炎的主要病原菌

近年来, 病原菌的变迁、抗生素的滥用及细菌耐药性增加等原因导致社区获得性肺炎的病原菌谱发生了明显变化, 仅根据临床症状不易确定其病原体, 即使进行微生物学检查, 病原菌的检出阳性率也较低, 患者中有明确病原菌感染者仅达半数, 且单种病原菌感染占多数, 以肺炎支原体为主^[4]。陈利云等^[5]对上海浦东地区CAP患者致病菌统计分析证实, 非典型致病菌感染占49.02%(以肺炎支原体为主); 革兰阴性菌占到37.91%(以流感和副流感嗜血杆菌为主); 革兰阳性菌占16.99%(以金葡菌和肺炎链球菌为主)。中国多个研究中心对665名成年社区获得性肺炎患者的病原学研究也得出了相似的结论^[6]。

2 莫西沙星药代动力学研究

莫西沙星的生物利用度高, 半衰期长, 在400 mg/d的治疗剂量下即可达到有效的治疗浓度。健康志愿者单剂量口服400 mg莫西沙星片后的药时曲线下面积(AUC)、峰浓度、达峰时间依次为 $(40.63 \pm 8.40) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(3.06 \pm 0.42) \text{ mg/L}$ 、 $(1.75 \pm 0.76) \text{ h}^{-1}$ ^[7]。单剂量口服400 mg莫西沙星片剂24 h的谷浓度(C_{\min})可达0.5 mg/L, 远高于其对大多数致病菌的MIC^[8]。莫西沙星在肺组织的浓度高, 对肺炎链球菌, 其PK/PD参数AUC/MIC是氟喹诺酮类药物中最高的^[9]。在肥胖患者中的血浆药动学参数与正常

2013-02-21 收稿 2014-03-29 修回

朱文静, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学。

Tel: 18661993016 E-mail: zhuwenjingsv@163.com

王少华, 通信作者, 女, 硕士生导师, 研究方向: 药理学。

Tel: 0532-82789191 E-mail: Wsh_pharm@yahoo.com.cn

体质量患者接近,口服给药后,肥胖患者体内的生物利用度接近正常体质量患者的 80%^[10],因此,莫西沙星用于过度肥胖的 CAP 患者时不必调整剂量。

3 莫西沙星的体外药效学研究

实际临床工作中,社区获得性肺炎常用的治疗药物包括 β -内酰胺类、大环内酯类、碳青霉烯类及氟喹诺酮类,氟喹诺酮类药物是一线抗感染用药^[11]。其中,第四代氟喹诺酮类药物莫西沙星的生物利用度好、抗菌活性强、不易诱导细菌耐药,对引起 CAP 的主要致病菌具有较强的抗菌活性。

3.1 莫西沙星对引起 CAP 的非典型病原菌的抗菌活性 近年来由支原体、衣原体、军团菌等非典型病原体所致的呼吸道感染呈上升趋势,占病原菌检出率的 45.1%,其中以肺炎支原体为首,占 27.4%^[12]。2006 年中国城市成人 665 例社区获得性肺炎患者的病原学多中心调查中发现,肺炎支原体是最常见的病原体,占病原菌检出率的 20.7%^[6]。大环内酯类曾被认为是治疗支原体肺炎的首选药物,但支原体对大环内酯类的耐药率有逐渐增高的趋势,莫西沙星对支原体等非典型病原菌引起的肺炎治疗效果良好,莫西沙星联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的总有效率可达 90.48%,单用阿奇霉素有效率仅达 78.57%^[13]。

3.2 莫西沙星对引起 CAP 的 G^- 菌的抗菌活性

嗜肺军团菌是一种革兰阴性菌,在有基础疾病的老年人中常引起 CAP。喹诺酮类对嗜肺军团菌的抗菌活性优于大环内酯类药物。研究显示莫西沙星在 1 倍 MIC 时,对嗜肺军团菌 24 h 内的抑菌率达 $(99.90 \pm 0.10)\%$ ^[14]。

铜绿假单胞菌是一种条件致病性的革兰阴性菌,在机体抵抗力降低时易引起下呼吸道感染,它对抗菌药物的敏感性较一般的革兰阴性菌低,治疗预后效果较差。Adam 等^[15]等对收集的 137 株铜绿假单胞菌进行了体外药物敏感性的研究,莫西沙星药物浓度在 16 $\mu\text{g/mL}$ 时对 137 株铜绿假单胞菌的抑制率达 100%,左氧氟沙星药物浓度在 16 $\mu\text{g/mL}$ 时对其抑菌率仅达 90.5%。

3.3 莫西沙星对引起 CAP 的 G^+ 菌的抗菌活性

肺炎链球菌是 CAP 的主要致病菌之一,莫西沙

星对肺炎链球菌的作用比 β -内酰胺类强。通过试验测定药物对患者痰标本中肺炎链球菌的抑菌作用,结果显示莫西沙星的抑菌率达到了 100%,阿莫西林-克拉维酸钾仅达 90% 以上^[16-17]。因此,对于引起 CAP 的 G^+ 菌,莫西沙星比 β -内酰胺类具有更好的抗菌作用。

在 CAP 的治疗中,莫西沙星与左氧氟沙星相比不易引起细菌耐药,Deryke 等^[18]模拟老年人口服给药的药动学过程,左氧氟沙星 500 mg 可以诱使肺炎链球菌发生后天获得性的 *gyrA* 基因突变而导致对其耐药;而给予 400 mg 的莫西沙星治疗,其浓度降低至莫西沙星对肺炎链球菌 MIC 的 4 倍时,莫西沙星仍未诱导 *gyrA* 基因突变。*gyrA* 基因突变菌株对莫西沙星的敏感性远高于其对左氧氟沙星的敏感性,莫西沙星对 *gyrA* 基因突变菌的最低抑菌浓度、防突变浓度为 0.56、6 mg/L,而左氧氟沙星为 0.9、30 mg/L^[19]。

4 莫西沙星对 CAP 患者的临床药效学研究

Yoshida K 等^[20]通过临床社区获得性肺炎患者用药后药动学参数的测定及疗效观察证实莫西沙星在治疗社区获得性肺炎时可以取得较好的治疗和预后效果,一般用药 3 d 后,体温、白细胞计数、C 反应蛋白、胸部 X 线等临床症状得到明显的改善。

与 β -内酰胺类相比,莫西沙星更有利于 CAP 的治疗。莫西沙星治疗 CAP 的临床有效率、细菌清除率均高于 β -内酰胺类,莫西沙星可在更短的时间内使患者的症状得到缓解,缩短患者的治疗疗程,且不良反应发生率更低。莫西沙星与头孢曲松钠应用于治疗社区获得性肺炎,两组的平均住院天数有显著性差异,莫西沙星为 12.5 d,头孢曲松钠为 16.5 d^[21]。莫西沙星与哌拉西林舒巴坦钠治疗 CAP 的比较研究证实,莫西沙星的总有效率、细菌清除率都高于后者,临床症状、体征恢复快^[22]。

与左氧氟沙星相比,在 CAP 的治疗中,莫西沙星以更少治疗费用得到最优的治疗效果。AUC/MIC 是评价临床疗效的一个重要参数,莫西沙星在剂量为 400 mg/d 时, AUC/MIC 为 192,而左氧氟沙星在 700 mg/d 的剂量下 AUC/MIC 仅

为 90.7% ,患者应用莫西沙星、左氧氟沙星治疗后的临床总有效率分别为 95.5%、83.6%^[23]。Lloyd 等^[24]对 738 例 CAP 患者进行治疗费用的分析发现,临床应用莫西沙星治疗的 CAP 患者的人均治疗费用远低于左氧氟沙星的人均治疗费用。

5 莫西沙星的用药安全性

莫西沙星不良反应发生率低,我国进行的一项多中心随机的调查研究中,呼吸系统感染的患者在静脉滴注莫西沙星治疗后,耐受率达 93.5%^[25]。

5.1 心血管系统 在临床试验资料中,心电图显示莫西沙星可引起短时间 Q-TC 间期的延长,心功能正常的呼吸系统感染的患者一般很少产生严重的心血管系统的不良反应。Veyssier^[26]等在大样本的临床试验研究中发现,不足 0.2% 的患者因服用莫西沙星而发生了心血管系统的不良反应,患者对所发生的不良反应都有较好的耐受性,所有的不良反应都是一过性的,且预后良好。Haverkamp 等^[27]人记录了莫西沙星对病人心功能的影响程度。从 II 期到 IV 期的临床试验收集的受试病人中,仅有 5 (<0.02%) 例病人因服用莫西沙星引起了严重的心血管系统的不良反应。因此,莫西沙星心血管系统的不良反应发生率低,患者耐受性良好。

5.2 肝胆系统 喹诺酮类药物有时伴有轻度的、一过性的转氨酶升高。Paterson 等^[28]对大样本人群应用抗菌药物 30 d 后的肝损伤情况进行了统计分析,应用左氧氟沙星的患者肝损伤的发生率略高于莫西沙星。因此,对于严重肝损伤患者,在应用莫西沙星或是左氧氟沙星等氟喹诺酮类药物进行抗感染治疗时应谨慎。

6 结语

综上所述,莫西沙星目前已作为第四代喹诺酮类药物广泛的应用于 CAP 的治疗,其生物利用度高,半衰期长,不良反应发生率较低,400 mg/d 的剂量即可获得良好治疗效果,临床有效率和病原菌清除率均达 85% 以上,对 CAP 的治疗效果优于 β -内酰胺类,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and manage-

ment of community-acquired pneumonia in adults [J]. Am Fam Physician 2011, 183(11):1299-1306.

- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志 2007, 30(1):8-17.
- [3] 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):1146-1147.
- [4] 王秀香, 杨敬平, 卜宝英. 老年 COPD 并社区获得性肺炎常见病原菌及耐药性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(4):426-427.
- [5] 陈利云, 奚峰, 周伟菊, 等. 成人社区获得性肺炎病原菌分布及其耐药性分析 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(3):172-181.
- [6] Liu YN, Chen MJ, Zhao TM, et al. A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China [J]. Zhong hua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2006, 29(1):3-8.
- [7] 姚范梅, 徐玉红, 李东, 等. 盐酸莫西沙星片在健康人体的药动学研究 [J]. 中国药师, 2010, 13(6):793-795.
- [8] 徐玉红, 李玉珍, 李东, 等. 盐酸莫西沙星片的人体药动学研究 [J]. 中国药房 2010, 21(10):898-900.
- [9] Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections [J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(2):283-293.
- [10] Kees MG, Weber S, Kees F, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients [J]. Antimicrob Chemother, 2011, 66(10):2330-2335.
- [11] 赖书华. 莫西沙星的药理特性及最新应用进展 [J]. 中国医院用药评价与分析 2010, 10(8):682-683.
- [12] 奚峰, 陈利云, 周伟菊, 等. 非典型致病菌在社区获得性肺炎中的分布及其临床意义 [J]. 上海医学, 2004, 27(12):895-897.
- [13] Akaike H, Miyashita N, Kubo M, et al. In Vitro Activities of 11 Antimicrobial Agents against Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Isolates from Pediatric Patients: Results from a Multicenter Surveillance Study [J]. Jpn J Infect Dis 2012, 65(6):535-538.
- [14] Yu LL, Hu BJ, Huang SL, et al. Activity of macrolides and fluoroquinolones against intracellular Legionella pneumophila [J]. Zhong hua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2011, 34(6):409-412.
- [15] Adam HJ, Laing NM, King CR, et al. In vitro activity of nemonoxacin, a novel nonfluorinated Quinolone, a-

- gainst 2 440 clinical isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(11): 4915-4920.
- [16] Yang Q, Xu Y, Chen M, et al. *In vitro* activity of cefditoren and other comparators against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* causing community-acquired respiratory tract infections in China [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(11): 1259-1271.
- [17] Kiffer CR, Pignatari AC. Pharmacodynamic evaluation of commonly prescribed oral antibiotics against respiratory bacterial pathogens [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11(1): 286-294.
- [18] 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): 601-609.
- [19] 李燕玉, 裴斐. 耐药突变选择窗与抗感染药物突变浓度 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(1): 1-7.
- [20] Yoshida K, Okimoto N, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia based on pharmacokinetic analysis [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(5): 678-685.
- [21] 温学群, 魏越浩, 黄少华. 莫西沙星对老年社区获得性肺炎抗感染治疗的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2011, 17(16): 138-139.
- [22] 李芝兰, 郭胜利, 范永红. 莫西沙星与哌拉西林舒巴坦钠治疗社区获得性肺炎的比较研究 [J]. *实用预防医学*, 2012, 19(2): 237-238.
- [23] Wispelwey B, Schafer KR. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(11): 1259-1271.
- [24] Lloyd A, Holman A, Evers T. A cost-minimisation analysis comparing moxifloxacin with levofloxacin plus ceftriaxone for the treatment of patients with community-acquired pneumonia in Germany: results from the MOTIV trial [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(5): 1279-1284.
- [25] Chen R, Ma W, Yu X, et al. Intravenous moxifloxacin in routine hospital treatment of respiratory tract infections in China: results of a multicenter, noninterventional study [J]. *Int J Gen Med*, 2011, 4: 317-323.
- [26] Veyssier P, Voirot P, Begaud B, et al. Cardiac tolerance of moxifloxacin: Clinical experience from a large observational French study in usual medical practice [J]. *Med Mal Infect*, 2006, 36(10): 505-512.
- [27] Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, et al. Update on the cardiac safety of moxifloxacin [J]. *Curr Drug Saf*, 2012, 7(2): 149-163.
- [28] Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study [J]. *CMAJ*, 2012, 184(14): 1565-1570.

Development of moxifloxacin in treating community-acquired pneumonia

ZHU Wen-jing¹, CUI Wei-hua¹, WANG Shao-hua¹, ZHANG Yuan-yuan¹, GAO Ji-jun²

¹ Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China; ² Central Hospital in Lijin County, Dongying 257400, Shandong, China

ABSTRACT Community-acquired pneumonia (CAP), the inflammation of lung parenchyma, is one of the common infectious disease threaten human health. Moxifloxacin is the fourth-generation fluoroquinolone, usually used to treat CAP. Moxifloxacin holds extensive promise for clinical application because of the high antibacterial activity, low incidences of adverse effect and well tolerated. This ar-

ticle summarizes pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of Moxifloxacin to provide reference for its reasonable application.

KEY WORDS moxifloxacin; community-acquired pneumonia; pharmacokinetics; pharmacodynamics; safety

本文编辑: 钟正灵