

氟喹诺酮在慢性支气管炎急性加重治疗中的应用

■浙江大学医学院附属第一医院呼吸科 鲁晓勇 周建英

慢性支气管炎 (CB) 是全球范围内严重的疾病负担之一。据世界卫生组织预测, 至2020年该病将成为世界疾病经济负担的第五位。我国的形势同样严峻, 患病率和病死率居高不下, 每年用于CB的医疗花费数以亿计。慢性支气管炎急性加重 (AECB) 患者可出现显著的呼吸困难、喘息、胸闷、咳嗽、咳痰增多、痰色或痰的性状改变、发热及伴发的非特异性症状。气管-支气管树的感染和空气污染是AECB最常见的诱因, 但仍有近1/3的重度AECB诱因不明。随着疾病的进展, AECB的发作频率和严重程度亦随之增加, 同时将导致肺功能的快速下降, 加速疾病的进展, 显著影响患者的预后。因此, 如何合理有效地控制AECB是CB治疗的重要环节之一。近年来, 新氟喹诺酮类药物如莫西沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星等的不断问世, 为临床治疗细菌和不典型病原体感染所致的AECB提供了新的手段, 这些药物以其良好的药理学和药代动力学特性, 已在许多临床试验中体现出一定的优势。

1 细菌和非典型病原体感染与AECB

细菌感染与CB的关系已被研究多年, 虽然仍存在争议, 但多数研究持肯定结论。细菌可通过多种潜在的机制诱发AECB。体外实验发现, 流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎球菌可以诱发黏液高分泌, 流感嗜血杆菌还可抑制纤毛的摆动, 并直接导致气道上皮损伤, 其内毒素可刺激上皮细胞诱导表达促炎因子IL-6、IL-8、TNF- α , 触发局部炎症反应。已有证据表明, 在流感嗜血杆菌痰培养阳性的AECB患者痰液中确实存在TNF- α 的高表达。CB患者的下呼吸道细菌负荷 (与病原菌的种属无关) 与中性粒细胞炎症标志直接相关, 根除或减少下呼吸道细菌负荷可缓解炎症。

然而, CB稳定期下呼吸道细菌的定植及炎症的背景可导致对细菌感染在AECB中的作用作出恰当评价, 因此有些研究者认为并无进一步的证据提示细菌感染在诱发AECB中的作用。事实上, 痰细菌培养阳性并具有下呼吸道细菌高负荷的患者在急性加重期几乎都存在细菌负荷的显著增高。最近利用新的分子技术证实CB患者下呼吸道同种细菌的定植并非一成不变, 例如流感嗜血杆菌的不同株之间可出现频繁更迭, 它们可引起宿主对外膜蛋白的特异性反应, 从而诱发急性加重的症状。

有几项利用保护性毛刷技术的研究采集到了AECB时下呼吸道细菌学方面的更多信息。Monso等比较了AECB患者和与之匹配的CB稳定期患者, 发现两者在病原体发现率 (52%与25%) 和下呼吸道细菌负荷 (24%的AECB患者的菌落计数超过 10^4 cfu/ml, 在稳定期CB患者这一比例则为5%) 上差异有显著性。最常见的致AECB的独立病原体包括流感嗜血杆菌、

肺炎球菌、卡他莫拉菌, 而病情较严重的CB患者的急性加重更可能与难治性革兰阴性肠杆菌和假单胞菌的感染有关。

肺炎支原体和肺炎衣原体是胞内寄生的病原微生物, 由其所致的下呼吸道感染可使气道上皮直接损害, 出现纤毛上皮剥脱、坏死细胞脱落至管腔、黏液生成增多, 并伴血浆渗出, 从而发生气道狭窄和相应的AECB症状。现有的多数研究依靠血清学试验来评价这些病原体在急性加重中的作用, 尽管Lieberman等的研究提示肺炎支原体感染在AECB中的比率为14%, 但是绝大多数研究发现仅有极少数AECB与该病原体感染有关。对肺炎衣原体在AECB中的作用亦存在不少争论。Beaty等对住院AECB患者及Verkooyen等对门诊AECB患者的研究发现, 肺炎衣原体感染在AECB患者中可能仅为5%, 而受检患者的血清学证据提示约3/4患者存在既往感染 (与对照人群相似)。但是最近Mogulkoc和Karnak的两项研究分别发现肺炎衣原体感染与24%和34%的AECB相关。不典型病原体感染在AECB中的作用不容小视。

2 新氟喹诺酮类药物的药理学特点

近年来开发的新氟喹诺酮类药物如莫西沙星、吉米沙星、加替沙星和左氧氟沙星等在保留了第二代喹诺酮类药物 (环丙沙星等) 对革兰阴性菌强大抗菌活性的同时, 通过对喹诺酮母体结构C6、7、8位的修饰, 显著增强了对肺炎球菌 (包括青霉素耐药菌)、厌氧菌和非典型病原体 (肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌) 的抗菌活性。由于这些药物化学结构的改造提高了药物与DNA旋转酶和拓扑异构酶IV的亲合力, 因此细菌需要喹诺酮耐受决定区 (QRDRs) 两个以上突变才能诱导药物的耐受, 这就进一步提高了这些药物对部分耐药菌的抗菌活性。此外, 新氟喹诺酮类药物具有生物利用率高 (左氧氟沙星99%、加替沙星96%、莫西沙星89%)、口服吸收快、半衰期长、药物组织浓度高, 尤其在肺泡巨噬细胞、支气管黏膜及气道上皮衬液中的浓度更高等药代动力学特征, 十分适宜于对呼吸道感染的治疗, 故又被称为“呼吸”喹诺酮类药物。

在感染的临床治疗中考虑抗菌药物与其他药物之间的相互作用, 是抗菌药物个体化选择的重要前提之一。通常在AECB的治疗中需使用支气管舒张剂甚至糖皮质激素来减轻症状, 因此如何避免这些药物与抗菌药物联用所致的药物毒性增加尤为重要。新氟喹诺酮类药物的代谢几乎不依赖肝药酶细胞色素P450, 同时对其活性亦无显著影响。Allen、Davy、Vousden等的研究提示新氟喹诺酮类药物 (吉米沙星) 几乎不影响奥美拉唑、茶碱、地高辛等药物的药代动力学, 因而上述药物与新氟喹诺酮类药物联用时不必调整药物的剂量。

抗菌药物后效应 (PAE) 是指抗菌药物与细菌短暂接触, 当药物清除后细菌生长仍然持续受抑的效应, 是近年来评价抗菌药物药理学的一项新指标, 目前已成为设计更合理给药方案的重要依据之一。对于PAE较长的药物, 即使经过4~5个半衰期已在体内清除, 而其对细菌的抑制作用仍持续存在, 故在血药浓度低于MIC后仍保持对细菌一定程度的抑制作用, 由此可延长给药间隔, 减少给药次数。新氟喹诺酮类药物对革兰阳性和阴性菌均具有较长的PAE, 同时其抗菌活性随药物浓度的增高而显著增强, 当血药峰浓度 (C_{max}) 大于致病病原微生物MIC的8~10倍时, 抗菌作用最强, 药物浓度低于MIC (sub-MIC) 时对致病菌仍有一定的抑菌作用。鉴于上述原因, 可优化给药方案使每日一次给药成为可能, 既保证了疗效又降低了不良反应, 还提高了治疗的依从性。

3 新氟喹诺酮类在AECB治疗中的应用

迄今为止, 抗菌药物用于AECB治疗的临床研究仍受到大量混杂因素的困扰和限制, 例如AECB存在异质性, 无法得到患者AECB前有关病情的详细资料, 对患者的长期随访亦较困难, 无法对合并使用糖皮质激素进行预先控制等, 因而研究所得的结论可能存在某些偏倚。在此仅就新氟喹诺酮类药物对Anthonisen I型的AECB患者 (具有痰量增多、脓性痰、呼吸困难症状) 的治疗作用进行讨论。

尽管欧美目前的AECB指南推荐用于AECB治疗的抗菌药物包括 β 内酰胺类和大环内酯类, 但是新近开发的“呼吸”喹诺酮类药物较以上两类抗菌药物在覆盖致AECB的常见病原微生物方面具有显著的优势。Habib等对373例AECB患者进行了左氧氟沙星与头孢克洛治疗的比较研究, 结果发现左氧氟沙星500mg, 每日1次 \times 5~7天与头孢克洛250mg, 每日4次 \times 7~10天的疗效一致; Lode等对504例AECB患者进行了左氧氟沙星与克拉霉素治疗的比较研究, 发现左氧氟沙星500mg, 每日1次 \times 7天与克拉霉素250mg, 每日2次 \times 10天的细菌根除率分别为96%和82%。Masterton等的研究将左氧氟沙星 (500mg, 每日1次) 5天疗法和7天疗法进行了比较, 两者的临床有效率分别为82.8%和84.8%, 差值为-2.1%, 细菌的根除率分别为82.1%和83.2%。由此可见左氧氟沙星5天疗法疗效也同样令人满意。

除了喹诺酮类常见的不良反应如胃肠道反应、中枢神经系统反应、过敏反应和关节、软骨毒性外, 光毒性、QT间期延长和严重的肝毒性等随着新氟喹诺酮类药物的不断问世而为临床所重视。例如: 洛美沙星因光毒性而受到FDA的警告, 格帕沙星因致QT间期延长诱发尖端扭转型室性心动过速, 已终止上市; 由于存在

周建英: 浙江大学医学院附属第一医院呼吸科主任, 主任医师, 博士研究生导师, 兼任浙江省医学会呼吸分会副主任委员。对重症呼吸道感染的病原学诊断及细菌耐药机制及肺癌的分子生物学诊断及综合治疗有深入的研究。

发生严重的肝毒性风险, 曲伐沙星也已被停止上市。尽管现已上市的品种发生QT间期延长的风险很小, 但在高危患者中使用或与其他具有潜在延长QT间期作用的药物合用时仍应谨慎。另外加替沙星诱导糖代谢紊乱的不良反应已有报道, 并已为药品监管部门重视。从现有的药物上市后的不良反应检测数据分析, 左氧氟沙星的安全性在这些喹诺酮类药物中相对较好。

综上所述, 由于新氟喹诺酮类药物具有良好的药理学和药代动力学特性, 已在AECB的临床试验中显示出与 β 内酰胺类和大环内酯类药物相似或更好的疗效, 特别是远期疗效即延长两次急性加重之间的间隔时间方面可能更优。同时由于口服方便, 患者易于顺应, 对提高疗效也大大有利。

测试:

- 下列药物不属于“呼吸”氟喹诺酮类的是:
 - 环丙沙星
 - 莫西沙星
 - 吉米沙星
 - 左氧氟沙星
- AECB的常见诱因包括:
 - 气管-支气管树感染
 - 大气污染
 - 气胸、心衰、肺栓塞、心律失常
 - 以上都是
- 下列有关感染性AECB最常见的致病菌哪项是错误的:
 - 流感嗜血杆菌
 - 肺炎球菌
 - 卡他莫拉菌
 - 金黄色葡萄球菌
- 以下哪项描述不是新氟喹诺酮类药物在AECB中应用的优势:
 - 可每日1次给药, 口服方便
 - 与茶碱合用对其血药浓度的影响很小
 - 抗微生物谱广, 可覆盖不典型病原体
 - 无关节软骨毒性
- 据数据分析, 喹诺酮类药物中安全性相对较好的是:
 - 左氧氟沙星
 - 加替沙星
 - 曲伐沙星
 - 洛美沙星

