

合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识

中华医学会呼吸病学分会感染学组

一、喹诺酮类抗菌药物的发展历程^[1-5]

喹诺酮类药物是一类完全由人工合成的抗菌药物。从 1962 年偶然发现第 1 个喹诺酮类药物——萘啶酸距今已近 50 年,随着新品种的不断问世,喹诺酮类药物已经成为临床最为常用的抗感染药物之一,粗略估计,全球已有超过 8 亿人接受过喹诺酮类药物的治疗。

早期合成的喹诺酮类药物以萘啶酸、吡哌酸为代表,抗菌谱仅限于革兰阴性肠道杆菌,对铜绿假单胞菌和革兰阳性球菌无抗菌活性,而且血药浓度低、组织穿透力差,因此,临床上仅限于尿路感染和肠道感染的治疗。

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、氟罗沙星、洛美沙星及依诺沙星等氟喹诺酮品种相继问世。与萘啶酸、吡哌酸等早期合成的品种相比,上述药物对革兰阴性杆菌的抗菌活性进一步增强,部分品种对铜绿假单胞菌也有较好的抗菌活性,同时,由于血药浓度的提高和组织穿透力的明显改善,这些品种的临床适用范围也不再局限于尿路感染和肠道感染,也开始广泛应用于包括呼吸系统感染在内的全身各系统的感染。环丙沙星的成功合成和上市是这一时期喹诺酮类药物研发所获得的最重要的研究成果,作为第 1 个可以经静脉滴注全身应用的喹诺酮类药物和具有最强抗假单胞菌活性的喹诺酮类药物,环丙沙星目前在抗感染治疗中仍然具有非常重要的应用价值。

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,虽然这些品种对革兰阴性杆菌的抗菌活性并不优于环丙沙星,但对肺炎链球菌、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却显著增强(左氧氟沙星对厌氧菌的抗菌活性较弱),能够比较全面地覆盖社区获得性呼吸道感染的常见致病原;在药代动力学方面,这些品种在肺组织和呼吸道分泌物中的药物浓度明显高于环丙沙星,而且半衰期更长、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”^[6-7]。

近年来,喹诺酮类药物的研发进入了一个相对缓慢的时

期,但是通过对喹诺酮母核的改变仍然发现了一些有临床应用价值的品种。研究结果表明,以加雷沙星为代表的 6 位去氟喹诺酮类药物(des-F6-quinolone)以及母核中含有顺式氟环丙胺基团的西他沙星(sitafloxacin)对革兰阳性球菌的抗菌活性均优于既往已经上市的氟喹诺酮类药物,对某些耐其他氟喹诺酮类的临床菌株也有良好的杀菌作用^[8-9]。重要的喹诺酮类药物的上市时间见表 1。

二、喹诺酮类药物的临床应用现状及存在的问题

(一)喹诺酮类药物的临床应用现状

早期研发的喹诺酮类药物因受抗菌谱、药代动力学及安全性方面的限制,临床应用范围非常局限,在抗感染药物中所占比例很小。随着环丙沙星、左氧氟沙星等氟喹诺酮类药物的上市,其抗菌谱广、组织穿透性强、给药方便、过敏反应少(用药不需要皮试)等优势逐渐显现出来,在临床上被广泛用于治疗成人呼吸道感染、皮肤软组织感染、骨关节感染、腹腔感染、鼻窦炎、泌尿生殖系感染及肠道感染等各系统感染性疾病,成为抗感染药物中增长最快的一类药物。目前,喹诺酮类药物已经成为全球销量仅次于β-内酰胺类抗生素的第 2 大类抗感染药物。在我国,喹诺酮类药物的销售额已经多年稳居抗感染药物的第 2 位^[10],且一直以年平均超过 10% 的速率快速增长。环丙沙星曾经多年高居国内喹诺酮类药物用量的首位,但随着“呼吸喹诺酮类药物”的相继上市,其所占比例近年来呈逐渐下降趋势。与此相反,“呼吸喹诺酮类药物”的用量却快速上升,全国 690 家医院 2006 年第 2 季度的用药分析报告显示,有两种喹诺酮类药物进入了药品销售额的前 20 位,其中左氧氟沙星的销售额居所有药品的第 6 位和抗感染药品的第 3 位,加替沙星的销售额居所有药品的第 10 位和抗感染药品的第 4 位,而环丙沙星已经退出药品销量的前 20 位^[11]。

(二)喹诺酮类药物临床应用中存在的问题

1. 由于毒性及不良反应和药物相互作用造成的药物安全性问题:喹诺酮母核的结构简单,比较容易通过改变其分子结构来获得新的品种,所以喹诺酮类药物一直是近年来发展最快的抗感染药物。粗略统计,自萘啶酸发现以来,正式注册的喹诺酮类化合物超过了 1 万种,但真正进入临床的品种却屈指可数,造成这种高淘汰率的一个重要原因就是毒性及不良反应。事实上,即使在进入临床研究阶段或已经上市的喹诺酮类药物中,也一直不断有因毒性及不良反应而终止临床研究或退出市场的品种(表 1)。目前仍在临床应用的品种中,严重的毒性及不良反应和药物相互作用也屡有报道。

表 1 重要的喹诺酮类药物的上市时间表

上市时间	品种名称	说明
1960—1970 年	萘啶酸	第 1 个喹诺酮类药物于 1962 年发现,1964 年首先在美国上市,1967 年开始临床应用
1970—1980 年	吡哌酸	1974 年发现,1975 年上市
	氟甲喹	第 1 个单氟喹诺酮类药物,于 1976 年发现,目前仅限于畜牧养殖业
	希诺沙星	1980 年首先在美国上市
1980—1990 年	诺氟沙星	第 1 个可供临床使用的氟喹诺酮类药物,于 1978 年发现,1984 年首先在日本上市
	氧氟沙星	1985 年首先在日本上市
	环丙沙星	第 1 个可静脉给药的氟喹诺酮类药物,于 1983 年发现,1986 年首先在菲律宾上市
	依诺沙星	1986 年首先在日本上市
1990—2000 年	替马沙星	1992 年在英国和美国上市,同年因溶血性贫血、肝肾损害、低血糖退市 ^[12-13]
	司帕沙星	1993 年首先在日本上市,1995 年因严重光毒性在法国被严格限制适应证 ^[13]
	左氧氟沙星	1994 年首先在日本上市
	格帕沙星	1997 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市,1999 年因心脏不良事件在美国退市 ^[10]
	曲伐沙星	1997 年首先在美国上市,1999 年因严重肝毒性被美国 FDA 严格限制使用,同年欧洲药品局建议终止其上市授权 ^[12-13]
	克林沙星	1999 年因严重光毒性和低血糖撤回上市申请 ^[14-15]
	加替沙星	1999 年首先在美国上市,2006 年因血糖代谢紊乱和心脏不良事件,百时美施贵宝公司主动终止相关市场活动,同时美国 FDA 宣布不再接受口服或注射用加替沙星的其他上市申请 ^[16]
	莫西沙星	1999 年首先在德国和美国上市
2000 年至今	帕珠沙星	2002 年首先在日本上市
	吉米沙星	2002 年首先在韩国和新西兰上市
	加雷沙星	2007 年日本上市
	西他沙星	2008 年日本上市

2. 致病菌耐药性的快速发展问题:20 世纪 90 年代初,环丙沙星刚刚在国内上市时,我国大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率只有 3% 左右,到 21 世纪初,我国大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率已高达 50%,个别地区甚至超过了 70%^[17-19]。近年来,世界其他地区大肠埃希菌对喹诺酮类药物的敏感度也呈下降趋势,根据 TEST 监测 2004—2006 年的调查结果,亚太和拉美地区大肠埃希菌对左氧氟沙星的敏感度已降至 70% 以下,北美和欧洲地区大肠埃希菌对左氧氟沙星的敏感度也不到 80%^[20]。大肠埃希菌等细菌对喹诺酮类药物存在显著的交叉耐药是此类药物的缺陷之一。2000—2001 年的全国性革兰阴性杆菌耐药性监测结果显示,尽管当时司帕沙星、加替沙星、莫西沙星等药物尚未在国内投入临床应用,但大肠埃希菌对这些药物的敏感度均不到 50%,与已经在我国临床应用多年的环丙沙星相当^[18]。

3. 临床工作中的不合理使用问题:已上市的喹诺酮类药物普遍具有过敏反应少、给药方法简便等特点,因此许多品种临床应用十分普遍,但不合理用药现象也比较突出:用药指征掌握不够严格,如外科手术中的预防性应用和急性上呼吸道感染治疗中的不当使用;忽视或不熟悉喹诺酮类药物品种间的差别,对品种的选择比较随意;疗程和用药剂量不当,不合理的长疗程用药现象比较普遍;对喹诺酮类药物的毒性及不良反应和药物相互作用缺乏警惕性,导致用药风险增加。

4. 非医疗性滥用问题:我国畜牧业和水产养殖业中喹诺酮类药物的滥用情况比较严重,突出地表现为用量大、品种多、使用范围广,可能是导致我国细菌耐药性快速发展的

主要原因之一。

5. 临床应用研究薄弱:我国喹诺酮类药物的临床应用研究水平与欧美发达国家相比还有较大差距。以环丙沙星和左氧氟沙星为例,欧美多数国家近年来已经根据药代动力学/药效动力学(PK/PD)理论和相关的循证医学研究成果对其用药剂量和给药方案进行了修正(环丙沙星 400 mg,1 次/8 h,左氧氟沙星 750 mg,1 次/d)^[21]。因为对于新的用药剂量和给药方案的有效性和安全性缺乏基于我国人群的循证医学研究证据,我国目前仍在沿用传统的用药剂量和给药方案。此外,某些因严重毒性及不良反应在国外已经被严格限制适应证或退出市场的品种,因多种原因目前仍然在我国广泛使用。

三、喹诺酮类药物的抗菌机制和耐药机制^[22-26]

喹诺酮类药物通过与细菌的 DNA 解旋酶和拓扑异构酶 IV 结合,干扰细菌细胞的 DNA 复制而呈现杀菌作用。一般而言,在革兰阴性杆菌中,喹诺酮类药物作用的首要靶位是 DNA 解旋酶;而在革兰阳性球菌中,作用的首要靶位则是拓扑异构酶 IV。但在新开发的喹诺酮类品种中也有些例外,如司帕沙星和那地沙星在革兰阳性球菌中对 DNA 解旋酶的亲和力明显强于拓扑异构酶 IV,而莫西沙星和克林沙星在革兰阳性球菌中对 DNA 解旋酶和拓扑异构酶 IV 均具有相似的亲和力。

迄今为止,由染色体突变所导致的作用靶位变异和药物摄入减少(细菌外膜通透性降低或药物主动外排增加)仍然是喹诺酮类药物耐药的主要原因。在临床分离到的喹诺酮类耐药菌株中,作用靶位变异和药物主动外排增加两种机制

往往同时存在。事实上,在缺乏主动外排系统的大肠埃希菌中,单纯的作用靶位变异很少导致喹诺酮类药物 MIC 值的明显增加。近年来,质粒介导的喹诺酮类药物耐药开始在临床分离菌株中出现,使喹诺酮类药物的耐药形势变得更加严峻。尽管这种质粒介导的耐药机制单独存在时只会导致细菌对喹诺酮类药物产生低水平耐药,但当细菌同时存在作用靶位变异、外膜通透性下降或主动外排增加等其他喹诺酮类药物耐药机制时,这种质粒介导的耐药机制可进一步增强细菌对喹诺酮类药物的耐药水平。

四、喹诺酮类药物的药理学特点

(一)喹诺酮类药物对呼吸道常见致病原的体外抗菌活性

1. 革兰阴性杆菌^[4,7,17-19,27-28]:喹诺酮类药物对流感嗜血杆菌普遍具有较好的抗菌活性,临床中对喹诺酮类药物耐药的流感嗜血杆菌目前还非常少见。对肠杆菌科细菌而言,氟喹诺酮类药物的抗菌活性明显优于早期上市的非氟喹诺酮类药物,如萘啶酸等品种,但氟喹诺酮类药物的各品种之间对肠杆菌科细菌的抗菌活性并无实质性差异,新上市的左氧氟沙星、加替沙星及莫西沙星对肠杆菌科细菌的体外抗菌活性并不优于早期开发的诺氟沙星和环丙沙星。大肠埃希菌对喹诺酮类药物的高耐药率是我国特有的现象。从 20 世纪 90 年代初至 90 年代末,在不到 10 年的时间里,我国大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率从 3% 左右升高到了 50% 以上,个别地区甚至超过 70%,而且各种喹诺酮类药物(包括新一代氟喹诺酮类药物)之间的交叉耐药现象十分严重。在临床常用的喹诺酮类药物中,环丙沙星和左氧氟沙星对铜绿假单胞菌的抗菌活性最强,所以也被称为“抗假单胞菌喹诺酮”^[21]。近年来新研发的氟喹诺酮类药物如加替沙星、吉米沙星、加雷沙星和莫西沙星等对铜绿假单胞菌感染均无临床应用价值。

2. 革兰阳性球菌^[4,7,17-19,27-29]:萘啶酸、希诺沙星等早期研发的非氟喹诺酮类药物对革兰阳性球菌没有抗菌活性。氟喹诺酮类药物对肺炎链球菌、A 族链球菌及甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MRSA)等革兰阳性球菌均有一定的抗菌活性。相比较而言,在目前临床常用的氟喹诺酮类药物中,对肺炎链球菌的体外抗菌活性由强到弱依次为吉米沙星、莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星、环丙沙星。

3. 厌氧菌^[4,27,30]:早期研发的萘啶酸等各种非氟喹诺酮类药物无抗厌氧菌活性。诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星和左氧氟沙星对厌氧菌的抗菌活性较弱,后期研发的曲伐沙星、莫西沙星、加替沙星、克林沙星、加雷沙星及西他沙星等氟喹诺酮类药物均有很强的广谱抗厌氧菌活性,其中以克林沙星和西他沙星的抗厌氧菌活性最强。但在这些氟喹诺酮类药物中,只有曲伐沙星和莫西沙星(仅限于复杂腹腔感染)曾经获得过美国 FDA 的批准可用于厌氧菌感染的治疗。

4. 非典型致病原^[4,7,27]:20 世纪 90 年代以后上市的喹诺酮类药物,如司帕沙星、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、吉米沙星、曲伐沙星、加雷沙星以及西他沙星等普遍对嗜肺

军团菌、肺炎支原体和肺炎衣原体等非典型致病原具有很好的抗菌活性。在早期上市的氟喹诺酮类药物中,环丙沙星和氧氟沙星对非典型致病原也有较好的抗菌活性,但对肺炎支原体和衣原体属的抗菌活性弱于加替沙星、莫西沙星和吉米沙星。诺氟沙星和依诺沙星对肺炎支原体和衣原体属的抗菌活性较差。

(二)喹诺酮类药物抗菌作用的 PK/PD 特征^[1-3,31-35]

喹诺酮类药物的杀菌作用呈浓度依赖性,并且具有明显的抗生素后效应,其体内细菌清除率和临床有效率与 AUC [(血清药物浓度-时间)曲线下面积]₀₋₂₄/MIC、C_{max}(最大药物浓度或药物峰浓度)/MIC 呈正相关。目前对于 AUC₀₋₂₄/MIC、C_{max}/MIC 两个指标中哪一个对喹诺酮类药物具有更好的疗效预测价值尚有争议。考虑到由于药物半衰期和毒性的限制,某些喹诺酮类药物如环丙沙星不宜采用一日剂量单次给药的方法来提高 C_{max}/MIC,因此,目前更倾向于采用 AUC₀₋₂₄/MIC 来评估和预测喹诺酮类药物的细菌学疗效和临床疗效。就不同致病菌而言,喹诺酮类药物治疗肺炎链球菌感染时理想的 AUC₀₋₂₄/MIC 应达到 30~40,治疗革兰阴性肠道杆菌或铜绿假单胞菌感染时理想的 AUC₀₋₂₄/MIC 则应达到 100 以上^[11,13]。就感染严重程度而言,对于轻中度感染患者和(或)无免疫功能缺陷的感染患者,喹诺酮类药物对致病菌的 AUC₀₋₂₄/MIC 至少应达到 25;对于重症感染和(或)伴免疫功能缺陷的感染患者,对致病菌的 AUC₀₋₂₄/MIC 则需要保持在 100 以上才能取得理想疗效^[4,14]。喹诺酮类药物对呼吸道感染常见致病菌的总体 AUC₀₋₂₄/MIC 见表 2。必须指出的是,表 2 中所列 AUC₀₋₂₄/MIC 的计算依据是国外的监测数据,考虑到我国大肠埃希菌对喹诺酮类药物的严重耐药现状,表 2 中喹诺酮类药物对大肠埃希菌的 AUC₀₋₂₄/MIC 值可能并不适合我国的实际情况,仅供参考。

表 2 常规剂量下喹诺酮类药物对呼吸道感染常见致病菌的 AUC₀₋₂₄/MIC(mg·h⁻¹·L⁻¹)

AUC ₀₋₂₄ /MIC (全药物)	细菌			
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<12.5	依诺沙星	萘啶酸	萘啶酸	依诺沙星
	诺氟沙星			诺氟沙星 司帕沙星 莫西沙星 加替沙星 吉米沙星 加雷沙星
12.5~	环丙沙星			依诺沙星 氧氟沙星
25~	氧氟沙星 左氧氟沙星			环丙沙星 左氧氟沙星
50~	司帕沙星		诺氟沙星	
>100	莫西沙星 加替沙星 吉米沙星 加雷沙星	除萘啶酸外的其他喹诺酮类药物	除萘啶酸和诺氟沙星外的其他喹诺酮类药物	

表 3 临床常用喹诺酮类药物的主要药代动力学参数

药物名称	治疗方法	稳态 C _{max} (mg/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h ⁻¹ ·L ⁻¹)	生物利用 度(%)	半衰期 (h)	蛋白结合率 (%)	清除途径
依诺沙星 ^a	0.5 g, 1 次/12 h, 口服	1.5	19.0	ND	2	60	肾
诺氟沙星 ^a	0.4 g, 1 次/12 h, 口服	1.5	10.0	30~40	3	15	肝、肾
环丙沙星 ^b	0.75 g, 1 次/12 h, 口服	3.6	31.6	70 ^b	4	20~40	肝、肾
	0.4 g, 1 次/8 h, 静脉滴注	4.1	32.9				
氧氟沙星 ^b	0.4 g, 1 次/12 h, 口服	4.6	61.0	98	4~5	32	肾
左氧氟沙星 ^b	0.5 g, 1 次/d, 口服	5.7	47.5	99	6~8	24~38	肾
	0.75 g, 1 次/d, 口服	8.6	90.7				
	0.5 g, 1 次/d, 静脉滴注	6.4	54.6				
	0.75 g, 1 次/d, 静脉滴注	12.1	108.0				
司帕沙星 ^b	0.2 g, 1 次/d, 口服首剂加倍	1.1	18.7	92	20	45	肝、肾
莫西沙星 ^b	0.4 g, 1 次/d, 口服	健康青年人: 4.5	48.0	90	12	30~50	肝、肾
		健康老年男性: 3.8	51.8				
		健康老年女性: 4.6	54.6				
	0.4 g, 1 次/d, 静脉滴注	健康青年男性: 3.6	48.2				
		健康青年女性: 4.2	49.3				
		健康青年男性: 4.2	38.0				
		健康老年人: 6.1	48.2				
加替沙星 ^b	0.4 g, 1 次/d, 口服	4.2	34.4	96	7~14	20	肾
	0.4 g, 1 次/d, 静脉滴注	4.6	35.4				
吉米沙星 ^b	0.32 g, 1 次/d, 口服	1.6	9.9	71	7	60~70	肾及其他途径
加雷沙星 ^c	0.4 g, 1 次/d, 口服	7.4	100.7	ND	12.4	79	肾及其他途径

注:^a数据来自 Anderson MI, MacGowan AP. J Antimicrob Chemother, 2003, 51: s1-s11; ^b数据来自美国食品药品监督管理局批准的相关药品说明书^[38-46]; ^c数据来自 Takagi H, Tanaka K, Tsuda H, et al. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32: 468-474; ND: 没有计算; 空白: 没有数据

(三) 喹诺酮类药物的药代动力学参数^[4, 8, 36-44]

临床常用喹诺酮类药物的主要药代动力学参数见表 3, 血浆和肺组织中的浓度见表 4。与早期上市的萘啶酸、依诺沙星、诺氟沙星等品种相比, 近年来新上市的莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和加雷沙星等药物(吉米沙星除外)的血浆峰浓度更高, AUC 更大, 具有更为优秀的 PK/PD 特征, 而且半衰期更长, 适宜日剂量单次给药。环丙沙星的半衰期只有 4 h, 明显短于上述 4 种新氟喹诺酮类药物, 在采用每日 0.4 g 的传统剂量时, 血浆浓度很低, 口服日剂量增大至 1.5 g (0.75 g, 2 次/d) 或静脉滴注日剂量增大至 1.2 g (0.4 g, 1 次/8 h) 才能接近上述 4 种药物的血浆峰浓度。就组织穿透性而言, 呼吸喹诺酮类药物的肺泡上皮衬液浓度(吉米沙星除外)和肺泡巨噬细胞浓度均明显高于环丙沙星(表 4)。

(四) 优化喹诺酮类药物给药方案的思考^[1-3, 31-35]

根据喹诺酮类药物的 PK/PD 特征, 从药代动力学角度考虑, 理想的给药方案是每日剂量单次给药, 以达到最高的血浆 C_{max} 和 AUC₀₋₂₄。目前, 新上市的喹诺酮类药物如莫西沙星、加替沙星、吉米沙星大多采用该方案, 左氧氟沙星每日剂量单次给药的方案在国外也得到了普遍接受。与这些新的氟喹诺酮类药物相比, 较早上市的喹诺酮类品种如环丙沙星目前并未采用每日剂量单次给药方案, 一方面是因为半衰期太短(4 h), 单次给药无法保证获得理想的 AUC₀₋₂₄, 而顾虑单次大剂量给药的毒性反应也是重要原因之一。

表 4 临床常用氟喹诺酮类药物在血浆和肺组织中的浓度^[6] (mg/L)

药物名称	血浆浓度	肺泡上皮衬液浓度	肺泡巨噬细胞浓度
环丙沙星 ^a	1.9 ± 0.16	3.0 ± 1.05	13.39 ± 3.53
加替沙星 ^b	3.22 (2.10~4.50)	6.16 (1.70~18.3)	77.32 (48.9~138.5)
吉米沙星 ^c	1.40 ± 0.44	2.69 ± 1.96	107 ± 77
左氧氟沙星 ^d	4.1	10.9	27.7
莫西沙星 ^e	3.2	20.7	56.7

注: 数据来自 Lode H, Allewelt M. J Antimicrob Chemother, 2002, 50: 151-154; ^a250 mg, 2 次/d, 连续 4 d, 支气管镜检查时间平均为末次给药后 288 min; ^b单剂 400 mg, 支气管镜检查时间为给药后 4 h; ^c单剂 320 mg; ^d单剂 500 mg, 支气管镜检查时间为给药后 4 h; ^e单剂 400 mg, 支气管镜检查时间为给药后 2.2 h; 括号内为浓度范围

就药物剂量而言, 目前国内对环丙沙星和左氧氟沙星均采用 0.4 g/d 的剂量。按照 PK/PD 理论, 这种剂量无论是对肺炎链球菌还是对革兰阴性杆菌均不可能获得理想的 AUC/MIC 和 C_{max}/MIC, 并且很容易将致病菌长时间置于耐药突变选择窗之内, 进而导致耐药突变菌株的选择性增殖和流行, 所以近年来国外已经提高了左氧氟沙星和环丙沙星日推荐剂量, 在 ATS 2005 年颁布的医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)和医疗卫生相关性肺炎(HCAP)诊治指南中, 左氧氟沙星和环丙沙星的日推荐剂量分别达到了 0.75 g/d 和 1.2 g/d。考虑到药物代谢的人种间差异, 目

前迫切需要在这种大剂量给药在我国人群中的安全性做出准确评价。

(五) 喹诺酮类药物的耐药变异能力^[44-45]

耐药性的快速发展是喹诺酮类药物临床应用中的一个重要问题。近年来新发展起来的防耐药突变浓度 (mutant prevention concentration, MPC) 理论为评价和预测喹诺酮类药物对耐药突变菌株的选择性富集能力提供了新的思路。MPC 是指抑制第一步或下一步耐药突变株生长所需的最低抗菌药物浓度, 当药物浓度高于 MPC 时, 病原菌必须同时发生 2 次或更多次耐药突变才能生长, 因此 MPC 代表一个严格限制耐药突变株选择的抗菌药物浓度阈值。按照 MPC 理论, 抗菌药物对耐药突变菌株的选择能力主要取决

于 MPC 与 MIC 间的浓度差范围 (即耐药突变选择窗, MSW) 和感染部位的抗菌药物浓度, 只有抗菌药物浓度在病原菌的 MSW 之内时, 耐药突变株才会被选择性富集扩增。结合药物的耐药突变选择特点、现有推荐剂量、C_{max} 以及半衰期等药代动力学特征, 呼吸喹诺酮类药物在治疗肺炎链球菌感染时, 导致耐药突变株选择性增殖的风险按由大到小的顺序排列, 依次为左氧氟沙星、加替沙星、吉米沙星、莫西沙星。但 MPC 及 MSW 特性优异的药物是否确实不易产生耐药, 还需长期的临床研究结果证实。

五、喹诺酮类药物临床应用中的安全性问题^[1,10-13,46-50]

(一) 喹诺酮类药物的不良反应 (表 5)

喹诺酮类药物总体上是一类比较安全的药物, 其最常见

表 5 喹诺酮类药物的不良反应^[1,10-13,46-50]

不良反应	药物名称	不良反应的发生率 (%)	高危人群
生殖毒性	所有药物	无数据	孕妇
胃肠道反应	氟罗沙星、司帕沙星、格帕沙星 除上述药物以外的其他品种	>10 2~8	
皮肤反应			
光毒性	司帕沙星、氟罗沙星、洛美沙星 除上述药物以外的其他品种	>10 <2.5	囊性肺纤维化
皮疹	克林沙星 吉米沙星	4 2.8	年轻妇女
软骨毒性	培氟沙星 除培氟沙星外的其他品种	14 1.5 (接受环丙沙星治疗的儿童)	儿童、孕妇
肌腱炎	培氟沙星 除培氟沙星外的其他品种	2.7 0.4 (左氧氟沙星/氧氟沙星 > 环丙沙星 > 其他)	年龄 >60 岁的老年人, 接受糖皮质激素治疗者, 接受肾、心脏或肺移植者, 运动员或从事剧烈活动者, 既往曾有肌腱问题者 (如有类风湿性关节炎病史), 肾功能不全患者。2008 年 7 月美国 FDA 要求所有上市的全身应用的氟喹诺酮类药物增加黑框警告, 提示肌腱炎和肌腱断裂的风险
头晕	曲伐沙星	2~11	老年人
头痛	曲伐沙星	1~5	
意识障碍或精神异常	左氧氟沙星	0.03	同时使用非甾体类抗炎药 (NSAID) 或 CYP 450 酶抑制剂的人群
失眠、焦虑	氟罗沙星	8	
抽搐	所有品种	少见	癫痫病史, 脑外伤, 低氧血症, 联用 NSAID, 联用茶碱 (环丙沙星、依诺沙星)
心血管系统毒性			
Q-T 间期延长	司帕沙星 (9~28 ms) 格帕沙星 (10 ms) 莫西沙星 (6 ms) 左氧氟沙星 (3 ms) 加替沙星 (2.9 ms) 吉米沙星 (2.6 ms)	2.9	女性及老年患者, 联合使用其他延长 Q-T 间期的药物, 联合使用 CYP450 抑制剂, 有心脏基础疾病, 低钾或低镁血症, 肾功能不全
尖端扭转室速 (TdP)	司帕沙星 格帕沙星	14.5/100 万 (1999 年美国 FDA 报告) 1999 年因严重心脏事件退出市场, 在报告的 7 例死亡病例中 3 例出现 TdP	

续表 5

不良反应	药物名称	不良反应的发生率 (%)	高危人群
	左氧氟沙星 加替沙星 莫西沙星	1997—2003 年美国 FDA AERS 系统报告了与左氧氟沙星相关的 TdP 47 例, 与加替沙星相关的 TdP 33 例, 与莫西沙星相关的 TdP 18 例, 与环丙沙星相关的 TdP 2 例。环丙沙星被认为是目前发生严重心脏不良事件最少的氟喹诺酮类药物	
肝毒性			
一过性肝酶升高	格帕沙星 其他品种	12 ~ 16 < 3	
严重肝毒性	曲伐沙星	0.006	疗程大于 14 d
		1999 年在美国上市 18 个月后果共报告了 140 例严重肝损害病例, 美国 FDA 因此对其使用范围进行了严格限制, 同年欧洲药品局 (EMA) 建议终止其上市授权	
	莫西沙星	自发不良反应报告系统 10 年回顾分析, 全球发现了 8 例可能与使用莫西沙星相关的严重肝损害	
影响血糖稳定			
低血糖	加替沙星 克林沙星 左氧氟沙星 莫西沙星	1.7 4 (1999 年因严重低血糖撤回上市申请) 1.9 0.65	联用口服降糖药 联用口服降糖药 联用口服降糖药 联用口服降糖药
高血糖	加替沙星	所有人群: <65 岁: < 0.1 65 ~ 79 岁: 0.2 ≥80 岁: 0.6 糖尿病患者: <65 岁: 1.0 65 ~ 79 岁: 1.6 ≥80 岁: 3.3	接受口服降糖药的高龄 2 型糖尿病患者, 尤其是合并肾功能不全者
	吉米沙星	1.4	
血液系统毒性	替马沙星	0.02 (1992 年因此退市)	
溶血			
血小板减少			

注: 尖端扭转型室性心动过速; 中枢神经毒性: 总体发生率为 1% ~ 2%, 按发生风险大小排序依次为氟罗沙星、曲伐沙星、格帕沙星、诺氟沙星、司帕沙星、环丙沙星、依诺沙星、氧氟沙星、培氟沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星及莫西沙星

的不良反应为胃肠道反应和中枢神经毒性, 绝大多数情况下表现比较轻微, 不需要中断治疗。在已经上市的喹诺酮类药物中, 因不良反应而终止治疗的比例大约为 4%。

少见但严重的不良反应包括 Q-T 间期延长、TdP、肌腱断裂、血糖异常、肾功能不全、药物性肝炎或肝坏死、溶血、嗜酸性粒细胞肺炎和抽搐等, 其中 Q-T 间期延长、TdP、肌腱断裂、血糖异常、药物性肝炎等严重不良反应往往容易发生在一些特殊的高危人群中, 在使用喹诺酮类药物前应注意仔细识别。

值得注意的是, 一些在欧美国家因为严重不良反应而退出市场或限制使用的喹诺酮类药物目前仍然在国内广泛使用, 临床医生在使用前应熟悉这些药物的严重不良反应, 并审慎评估使用这些药物的利弊。

应当强调的是, 近年来虽然常有喹诺酮类药物导致严重甚至致死性毒性及不良反应的报告, 但整体上发生率极低, 考虑到全世界已有超过 8 亿人应用过喹诺酮类药物, 可以说已上市多年尚未退市或尚未被限制使用的喹诺酮类药物基本上是安全的。

(二) 喹诺酮类药物与其他药物的相互作用

1. 经细胞色素酶 CYP450 途径代谢的药物: 多数喹诺酮类药物对细胞色素酶 CYP450 有不同程度的抑制作用, 可以导致与其同时使用的其他经 CYP450 途径代谢的药物代谢速度减慢、血药浓度升高。喹诺酮类药物按照对 CYP450 抑制能力的强弱排序依次为依诺沙星、克林沙星、环丙沙星、洛美沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、加替沙星和莫西沙星。具体而言, 依诺沙星或环丙沙星与环孢霉素同时使用时, 可导致后者血药浓度升高, 从而加重免疫抑制和肾毒性, 临床中应尽量避免喹诺酮类药物与环孢霉素等免疫抑制剂联用, 必须联用时应监测免疫抑制剂的药血浓度。依诺沙星与茶碱同时使用时可以导致后者血药浓度成倍增加, 环丙沙星也可导致茶碱的血药浓度增加 20% 左右, 临床中应尽量避免茶碱与依诺沙星或环丙沙星联用, 必须联用时应调整剂量并监测茶碱的血药浓度, 氧氟沙星、洛美沙星、司帕沙星、曲伐沙星以及目前临床使用的 4 种呼吸喹诺酮类药物则对茶碱血药浓度的影响很小, 无需减少剂量。依诺沙星或环丙沙星与华法林同时使用时可以增强后者的抗凝作用, 并增大出血风险, 必须联用时应加强凝血国际标准化比值 (INR) 的监测。加替沙星与洋地黄类药物同时使用可以导致后者血药

浓度升高,必须联用时应加强地高辛的血药浓度监测。

2. 口服降糖药:喹诺酮类药物与口服降糖药联用时可导致严重的低血糖或高血糖,必须联用时应加强血糖监测。

3. 非甾体抗炎药(NSAID):喹诺酮类药物与 NSAID 联用可增加中枢神经系统不良事件的发生率,临床上主要表现为失眠、精神紧张和抽搐,应尽量避免联用。

4. 抗心律失常药物:喹诺酮类药物与 I-A 类或 III 类抗心律失常药物联用时可增加 Q-T 间期延长的风险,严重时可能导致致命性心律失常,应尽量避免联用。

5. 西沙比利:喹诺酮类药物与西沙比利联用也可以导致 Q-T 间期延长,应尽量避免联用。

6. 大环内酯类抗生素:大环内酯类抗生素单药使用即可导致 Q-T 间期延长,与喹诺酮类药物联用可增加 Q-T 间期延长和发生致命性心律失常的风险,不推荐联合使用。

7. 含有金属离子的口服药:含有镁、铝、铁、钙、锌等金属离子的口服制剂均可导致口服喹诺酮类药物的生物利用度和血药浓度大幅度降低。有文献报道,同时服用含金属离子的药物可使环丙沙星的吸收减少 90%,新的氟喹诺酮类药物受影响的程度相对较小,一般认为,钙离子制剂对莫西沙星、加替沙星的吸收影响不明显。

六、喹诺酮类药物在下呼吸道感染中的选用原则

(一)社区获得性肺炎(CAP)^[6,7,51-54]

1. 呼吸喹诺酮类药物适用于 CAP 经验性治疗的重要特点:(1)在抗菌谱方面,莫西沙星、吉米沙星和左氧氟沙星等呼吸喹诺酮类药物单药即可同时覆盖 CAP 常见的致病原。最近完成的 2 项全国性 CAP 致病原流行病学调查结果显示,我国成人 CAP 的致病原构成总体上与国外相似,肺炎链球菌和流感嗜血杆菌仍是 CAP 最为常见的致病菌,但肺炎支原体的感染率已超过肺炎链球菌成为我国成人 CAP 的首要致病原。此外,细菌与非典型致病原的混合感染在我国成人 CAP 中也占有相当高的比例,在 2 项调查中均超过了 10%。对肺炎链球菌和流感嗜血杆菌而言,新喹诺酮类药物的敏感度和体外抗菌活性均优于青霉素和大环内酯类抗生素。我国的流行病学调查结果显示,左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星对肺炎链球菌的敏感度分别为 94.2%、94.2% 和 95.7%,MIC₉₀ 分别为 2 mg/L、0.5 mg/L 和 0.25 mg/L^[18];对流感嗜血杆菌的敏感度分别为 100%、96.6% 和 98.3%,MIC₉₀ 分别为 0.5 mg/L、0.25 mg/L 和 0.5 mg/L;对非典型致病原而言,呼吸喹诺酮类药物对肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌的体外抗菌活性不弱于大环内酯类抗生素,且在吞噬细胞内具有很高浓度,对嗜肺军团菌的细胞内杀菌作用甚至还要优于大环内酯类抗生素。(2)呼吸喹诺酮类药物具有适宜 CAP 治疗的药代动力学特点。就药物的组织分布而言,呼吸喹诺酮类药物的肺泡上皮衬液浓度远远高于血浆浓度。由于半衰期长,抗菌作用呈浓度依赖性,每日 1 次给药即可获得理想的疗效,患者的依从性较好。此外,此类药物口服剂型的生物利用度很好,可方便轻、中症 CAP 患者门诊治疗,也便于序贯性治疗的进行。

2. 呼吸喹诺酮类药物在成人 CAP 经验性治疗中的应用范围:根据我国 2006 年版“社区获得性肺炎诊断和治疗指南”中推荐的经验性治疗方案^[53],呼吸喹诺酮药物可用于青壮年无基础疾病的 CAP 患者、老年或有基础疾病的 CAP 患者、需入院治疗但不必收住 ICU 的 CAP 患者以及需要入住 ICU 但无铜绿假单胞菌感染危险因素的重症患者,其中后两组患者推荐采用静脉滴注给药^[19]。在 2007 年美国 IDSA/ATS 联合发表的 CAP 指南中,对于有合并症、免疫功能受损、接受免疫抑制剂治疗、3 个月内接受过其他抗菌药物治疗或存在其他多药耐药肺炎链球菌感染危险因素的门诊 CAP 患者以及不需要入住 ICU 的普通 CAP 住院患者,也推荐左氧氟沙星、吉米沙星和莫西沙星等呼吸喹诺酮类药物作为一线治疗药物^[20]。此外,该指南中还特别强调,对于大环内酯类抗生素高水平耐药的肺炎链球菌菌株已经超过 25% 的地区应考虑将呼吸喹诺酮类药物作为 CAP 经验性治疗的首选^[20],这与我国“社区获得性肺炎诊断和治疗指南”中推荐的经验性治疗方案完全一致^[19,53]。

3. 除呼吸喹诺酮之外的喹诺酮类药物在 CAP 治疗中的地位:对于存在铜绿假单胞菌感染高危因素的 CAP 患者,具有抗假单胞菌活性的喹诺酮类药物(环丙沙星或左氧氟沙星)可作为联合用药的一种选择^[19,20,53],但应避免将环丙沙星用于其他无铜绿假单胞菌感染高危因素的 CAP 患者,尤其是门诊 CAP 患者的治疗。其他喹诺酮类药物由于不具有呼吸喹诺酮类药物在抗菌谱和药代动力学方面的优势,也没有环丙沙星或左氧氟沙星所具有的抗假单胞菌活性,因此不宜作为 CAP 经验性治疗的常规药物。

(二)医院获得性肺炎(HAP)^[6,7,21,55]

1. 无多药耐药菌感染高危因素的早发性 HAP:对于无多药耐药菌感染高危因素的早发性 HAP,初始经验性治疗需要覆盖的主要致病原包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、MRSA 和非耐药的革兰阴性肠道杆菌,左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星等呼吸喹诺酮类药物或环丙沙星单药可作为初始治疗的选择之一,但鉴于我国大肠埃希菌对喹诺酮类药物的高耐药率,当病原菌已经明确为大肠埃希菌时,除非有药敏试验结果的支持,原则上不宜选择喹诺酮类药物。

2. 迟发性 HAP 或存在多药耐药菌感染高危因素的 HAP:对迟发性 HAP 或存在多药耐药菌感染高危因素的 HAP 患者进行经验性治疗时,除需覆盖早发性 HAP 的致病原外,还必须覆盖铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、多药耐药的革兰阴性肠道杆菌、嗜麦芽窄食假单胞菌以及 MRSA 等多药耐药细菌。环丙沙星和左氧氟沙星具有较好的抗假单胞菌活性,可与其他抗假单胞菌药物联用覆盖铜绿假单胞菌,但当病原菌已经明确为大肠埃希菌时,除非有药敏试验结果的支持,原则上不宜选择喹诺酮类药物。莫西沙星、吉米沙星对铜绿假单胞菌的抗菌活性并不理想,因此不宜作为迟发性 HAP 或存在多药耐药菌感染高危因素的 HAP 患者的经验性治疗药物。

(三)慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)^[6,7,56,57]

细菌和非典型病原体导致的下呼吸道感染是 AECOPD

发病的主要原因之一。近年来的研究结果显示, COPD 患者在稳定期气道内已存在细菌定植, 气道内细菌定植可加重气道炎症, 在 AECOPD 时气道内定植菌浓度明显增加。目前认为, AECOPD 患者积极有效地进行抗菌治疗不仅可迅速缓解患者的症状, 而且可有效降低气道内细菌的负荷量, 预防下一次急性加重。AECOPD 的初始经验性抗菌治疗需要覆盖的致病原因病情严重程度和有无耐药菌感染危险因素而不同: 轻度加重且无耐药菌感染危险因素的患者初始治疗时需要覆盖的致病原主要为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、肺炎支原体; 中度加重、无铜绿假单胞菌感染危险因素的患者初始治疗时需要覆盖的致病原除前面提到的致病原外, 还包括产酶的流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌、青霉素耐药的肺炎链球菌、革兰阴性肠道杆菌, 这两类患者均可选择左氧氟沙星、莫西沙星、吉米沙星等呼吸喹诺酮类药物单药进行经验性治疗; 中重度加重且有铜绿假单胞菌感染危险因素的患者初始抗感染治疗还必须覆盖铜绿假单胞菌, 因此, 一般不宜选用莫西沙星、吉米沙星等药物, 但可选用具有抗假单胞菌活性的环丙沙星或左氧氟沙星与其他抗假单胞菌药物联合进行经验性治疗。

参 考 文 献

- [1] Van Bambeke F, Michol JM, Van Eldere J, et al. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 256-280.
- [2] Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clinic Infect Dis*, 2005, 41 Suppl 2: S113-S119.
- [3] Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51 Suppl 1: S13-S20.
- [4] Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51 Suppl 1: S1-S11.
- [5] Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*, 2002, 65: 455-464.
- [6] Lode H, Allewelt M. Role of newer fluoroquinolones in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50: 151-154.
- [7] Ferrara AM. New fluoroquinolones in lower respiratory tract infections and emerging patterns of pneumococcal resistance. *Infection*, 2005, 33: 106-114.
- [8] Takagi H, Tanaka K, Tsuda H, et al. Clinical studies of garenoxacin. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32: 468-474.
- [9] Okumura R, Hirata T, Onodera Y, et al. Dual-targeting properties of the 3-aminopyrrolidyl quinolones, DC-159a and sitafloxacin, against DNA gyrase and topoisomerase IV: contribution to reducing in vitro emergence of quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62: 98-104.
- [10] Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1363-1369.
- [11] The Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by Governments. 12th issue: pharmaceuticals. New York: United Nations, 2005.
- [12] Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*, 2007, 41: 1859-1866.
- [13] Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 Suppl 2: S144-S157.
- [14] U. S. Food and Drug Administration, HHS. Determination that TEQUIN (Gatifloxacin) was withdrawn from sale for reasons of safety or effectiveness. [DB/OL]. [2009-03-23]. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd07129-n.pdf>.
- [15] 干荣富. 2003 年上半年全国样本医院使用抗感染药物分析. *世界临床药物*, 2003, 24: 764-768.
- [16] 许峰, 张全英. 全国 690 家样本医院 2005-2006 年用药分析. *中国药房*, 2008, 17: 1293-1295.
- [17] Wang H, Chen M, China Nosocomial Pathogens Resistance Surveillance Study Group. Surveillance for antimicrobial resistance among clinical isolates of gram-negative bacteria from intensive care unit patients in China, 1996 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 51: 201-208.
- [18] 李家泰, 李耘, 王进. 我国医院和社区获得性感染革兰氏阴性杆菌耐药性监测研究. *中华医学杂志*, 2003, 83: 1035-1045.
- [19] 陈民钧, 王辉. 中国医院内病原菌耐药监测网. 中国重症监护病房革兰阴性菌耐药性连续 7 年监测研究. *中华医学杂志*, 2003, 83: 375-381.
- [20] Reinert RR, Low DE, Rossi F, et al. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 1018-1029.
- [21] American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 388-416.
- [22] Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51 Suppl 1: S29-S35.
- [23] Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 1109-1117.
- [24] Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 Suppl 2: S120-S126.
- [25] Ellington MJ, Woodford N. Fluoroquinolone resistance and plasmid addiction systems: self-imposed selection pressure? *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57: 1026-1029.
- [26] Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6: 629-640.
- [27] Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22: 203-221.
- [28] Edmiston CE Jr, Krepel CJ, Kehl KS, et al. Comparative in vitro antimicrobial activity of a novel quinolone, garenoxacin, against aerobic and anaerobic microbial isolates recovered from general, vascular, cardiothoracic and otolaryngologic surgical patients. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56: 872-878.
- [29] Stein GE, Goldstein EJ. fluoroquinolones and anaerobes. *Clinic Infect Dis*, 2006, 42: 1598-1607.
- [30] Schaumann R, Rodloff AC. Activities of quinolones against obligately anaerobic bacteria. *Anti-Infect Agents Med Chemistry* 2007, 6: 49-56.
- [31] Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 2793-2797.
- [32] Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7: 589-596.
- [33] Paladino JA, Callen WA. Fluoroquinolone benchmarking in relation to pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51 Suppl 1: S43-S47.
- [34] Wispelwey B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 Suppl 2: S127-S135.

