

## 治療複雜性軟組織感染的新一代環脂月太類抗生素(Daptomycin)

治療複雜性軟組織感染的新一代環脂月太類抗生素(Daptomycin)

吳奕璋<sup>1</sup> 林珍芳<sup>1</sup> 王春玉<sup>1,2</sup>

新光吳火獅紀念醫院 <sup>1</sup>藥劑部 <sup>2</sup>感染管制委員會

### 前 言

繼 linezolid 後，另一個被 FDA 核准的最新一代抗生素為 daptomycin，daptomycin 是新一類型的抗生素，其結構屬於環脂月太類(cyclic lipopeptide)，在 2003 年 9 月由 FDA 核准上市。daptomycin 是由 *Streptomyces roseos-porus* 發酵得到，其抗菌活性範圍與 linezolid 相似，主要是用來治療被 *Staphylococcus aureus* (包括 methicillin-resistant strains)、*Streptococcus pyogenes*、*S. agalactiae*、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及 *Enterococcus faecalis*(限 vancomycin-susceptible strains) 等革蘭氏陽性菌感染所造成的複雜性皮膚和皮膚結構感染(complicated skin and skin structure infections, cSSSIs)，包括膿瘍(abscesses)，手術後傷口感染與感染部位的潰瘍等。為了避免及降低抗藥性菌種的發展，以維持 daptomycin 與其他類抗生素的有效性，daptomycin 應只限用在治療或預防細菌所造成的感染[1]。

### 化學特性

Daptomycin 是環脂月太類抗生素(cyclic lipopeptide Antibiotic)，化學名為 N-decanoyl-L-tryptophyl-L-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-threo-3-methyl-L-glutamyl-3-aminothraniloyl-L-alanine  $\epsilon$ -lactone，化學式為 C72H101N17O26，分子量為 1,620.67，其結構式如圖一所示[1]。

### 藥理作用機轉與臨床試驗

Daptomycin 的作用機轉與其他抗生素有顯著的不同，主要是結合到細菌的細胞膜，破壞細胞膜的功能，包括肽聚糖(peptidoglycan)與脂磷壁酸(lipoteichoic acid)的合成，及改變細胞膜電位，進而導致細菌蛋白質、DNA、RNA 的合成受抑制，最後導致細胞死亡[1-6]。

在一臨床研究上，針對 daptomycin 與 vancomycin 及其他半合成 penicillin 類抗生素用在對抗各種革蘭氏陽性菌的比較，研究結果顯示，其抗菌效果是差不多的(表一)。

另一臨床試驗針對 daptomycin 與 vancomycin 及其他半合成 penicillin 類抗生素用在治療各種 cSSSIs 的臨床成功率比較，實驗分兩組進行，分別是研究 9,801 與研究 9,901，結果顯示，使用 daptomycin 治療 cSSSIs 的成功率與比較組相似(表二)[1,7]。

而另一臨床實驗，針對 740 個患有中度到重度社區感染型肺炎(communitary-acquired pneumonia)的病患做研究 [1,7,8,12]，其中 369 個接受 daptomycin 治療，371 個接受 ceftriaxone 治療，實驗結果顯示 daptomycin 在治療社區感染型肺炎的效果比 ceftriaxone 差，其治癒率分別是 daptomycin 79.4%，ceftriaxone 87.9%。主要原因是

因為 daptomycin 到達肺部支氣管肺泡內層與肺部柔膜組織(lung parenchyma)的量少，也有可能是因為藥物與肺部的表面張力素(surfactant)結合，導致藥物在肺部的濃度低所致。所以 daptomycin 不被建議用在肺炎的治療。

而動物實驗顯示，daptomycin 不會穿透 CNS，對骨頭的穿透力亦差[8]，因此，雖然 daptomycin 具有快速且強效的殺菌活性，將是最有可能用在治療嚴重感染，如心內膜炎、慢性骨髓炎及菌血症，但還是需要有更進一步有利的研究證據，所以 daptomycin 還是應該用在治療對 vancomycin 無法耐受的病人或對 vancomycin 治療失敗者或對 vancomycin 有抗藥性的細菌感染[1,8,10]。

## 藥物動力學與藥物治療

針對健康成年人，平均年齡為 35.8 歲，靜脈注射授予 daptomycin 4 mg/kg，一天一次，在第七天時的平均藥物動力學參數[1,10,11]如下，最大血中濃度( $C_{max}$ )為 57.8  $\mu$ g/mL，達到最大血中濃度的時間( $T_{max}$ )為 0.8 小時，半衰期( $t_{1/2}$ )為 8.1 小時，分佈體積( $V_d$ )為 0.096L/kg，腎清除率(CLR)為 4.8 mL · kg/h，24 小時的平均曲線下面積( $AUC_{0\rightarrow 24}$ )為 494  $\mu$ g · h/mL。

在蛋白結合方面[1,3,10]，daptomycin 主要是可逆性的與血清中的白蛋白結合，其蛋白結合率為 92%，在代謝方面，以人類肝細胞做體外試驗顯示，daptomycin 不會抑制或誘導人類 cytochrome P450 isoform enzyme，如 1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4，所以 daptomycin 不會抑制或誘導代謝與 cytochrome P450 有關的藥物之代謝。而 daptomycin 的代謝部位至目前為止尚在研究階段，未有定論。在排泄方面，daptomycin 主要是由腎臟排泄，78%以原型由尿液排泄，6%以原型由糞便排出，因此腎功能不全者須調整劑量[1,4,9-11]。

在懷孕哺乳方面，daptomycin 的懷孕分級為 B 級，在動物實驗的資料顯示，使用人類劑量的 3 至 6 倍，並沒有致畸胎的產生，而哺乳方面尚無相關研究資料[1]。

在藥物治療方面，FDA 核准用在治療 cSSSIs 的成人劑量為靜脈注射，一天一次，每次 4 mg/kg，7-14 天的療程。而對於菌血症與心內膜炎的治療，目前仍持續在進行臨床試驗中，以 6 mg/kg，靜脈注射；一天一次，但建議需密切監測是否有肌肉病變的發生。

而在腎功能不全方面的研究，針對不同程度的腎功能，靜脈注射 daptomycin 4 mg/kg，一天一次，所得結果為，正常腎功能的  $C_{cr} > 80$  mL/min， $AUC_{0\rightarrow \infty}$  為 417  $\mu$ g.h/mL，而輕度到中度腎功能不全者的  $C_{cr}$  介於 30-80 mL/min 之間，而  $AUC_{0\rightarrow \infty}$  與正常值沒有顯著的差異。但對於重度腎功能不全者( $C_{cr} < 30$  mL/min)與血液透析及腹膜透析的病人，其  $AUC_{0\rightarrow \infty}$  為正常值的 2 至 3 倍[1]。因此，對於嚴重腎功能不全的病人( $C_{cr} < 30$  mL/min)或作血液透析(hemodialysis)或腹膜透析(CAPD)的病人而言，需要調整劑量，其建議劑量為靜脈注射，每 48 小時一次，每次劑量為 4 mg/kg。而對於輕度到中度腎功能不全者( $C_{cr}$  介於 30-80 mL/min 之間)之建議劑量為靜脈注射，一天一次，每次 4 mg/kg[1-8]。

而在肝功能不全方面的研究，針對 10 位中度肝功能不全的病患與健康自願受試者做比較，研究結果顯示，中度肝功能不全的病患與健康自願受試者的藥物動力學參數並沒有顯著的差異，因此，daptomycin 用在中度肝功能損傷的患者不需調整劑量。而對於重度肝功能不全的患者，在臨床上尚未評估，仍有研究[1]。

另外，關於性別、老年人以及中度到重度肥胖者的臨床實驗，研究結果顯示與正常人的藥物動力學參數在臨床上並無差異，因此 daptomycin 用在不同性別、老年人或肥胖者時，亦無需調整劑量[1,7,8]。

而在小兒科方面，安全性與有效性目前尚未評估，因此 daptomycin 不建議使用在 18 歲以下患者[1,8,12]。

### 藥物交互作用與藥物不良反應

根據體外試驗(in vitro)顯示，由於 daptomycin 不是人類 cytochrome P450 isoform 等酵素的抑制劑(inhibitor)或誘導劑(inducer)，因此 daptomycin 較少會有藥物間的交互作用產生。而在臨床上與 daptomycin 有關之藥物交互作用的藥物有 aztreonam、tobramycin、warfarin、simvastatin 及 probenecid，研究結果顯示，並沒有臨床上有意義的藥物交互作用產生。因此，當 daptomycin 與上述藥物併用時，不需調整劑量[1,8]。

在 daptomycin 與 warfarin 的研究中，針對 16 個健康受試者，給予 daptomycin 6 mg/kg，靜脈注射，一天一次，連續 5 天，同時口服 25 mg 的 warfarin，結果顯示並沒有改變彼此的藥物動力學參數，也沒改變 INR 值 (International Normalized Ratio)。雖然如此，當 daptomycin 與 warfarin 併用時，在治療初期，為了安全起見，還是需要監控凝血時間[1]。

而在 daptomycin 與 HMG-CoA reductase 抑制劑的交互作用研究中，雖然沒有肌肉病變相關的報導指出，但由於 HMG-CoA reductase 抑制劑會使 creatine phosphokinase (CPK) 上升，而可能導致肌肉病變，如橫紋肌溶解、肌肉疼痛與肌無力等，而亦有研究指出，使用 daptomycin 會導致 CPK 上升，在臨床上有少數肌肉病變的案例產生。因此，在臨床上限制 daptomycin 與 HMG-CoA reductase 抑制劑(如 simvastatin)併用，如果要使用 daptomycin，則須考慮先暫停使用 HMG-CoA reductase 抑制劑[1,7,8]。

有關 daptomycin 的藥物不良反應，基本上 daptomycin 有良好的耐受性，使用 daptomycin 所產生的藥物不良反應大都屬於輕度到中度的，而且在停藥後都會恢復。據臨床試驗統計，有 2.8% 的病人因使用 daptomycin 產生的不良反應而停藥，而有 3.0% 的病人因使用 vancomycin 或其他半合成 penicillin 類抗生素產生的不良反應而停藥[1,7]。這當中最常發生之不良反應包括便秘(6.2%)、注射部位的過敏反應(5.8%)、腹瀉(5.2%)、頭痛(5.4%)、失眠(4.5%)、噁心(5.8%)、嘔吐(3.2%)等，而在皮膚方面的不良反應，皮疹也佔了 4.3%。而這些不良反應的發生率與使用 vancomycin 或其他半合成 penicillin 類抗生素所產生的不良反應發生率並無顯著的差別。

值得注意的是，接受 daptomycin 治療的病人中，CPK 上升者有 2.8%，而這當中又有 0.2% 的病人會有肌肉方面的症狀產生，如肌肉疼痛與肌無力，而這些症狀通常在停藥 3 天內會緩解，停藥 7-10 天後，CPK 會回到正常值。因此當病人在接受 daptomycin 治療時，需監測是否有肌肉疼痛或肌無力的症狀產生，特別是四肢的肌肉，而且在治療期間也必須每星期監測 CPK 一次[1,8]。

在相容性的問題方面，daptomycin 與 0.9% 的 sodium chloride injection (氯化鈉注射液)及 lactated Ringer's injection (乳酸化林格氏注射液)相容，但是與含有葡萄糖的注射液不相容。daptomycin 的針劑限單一劑量使用，要使用 daptomycin 進行靜脈輸注(intravenous infusion)時，須以 0.9% 氯化鈉注射液加以稀釋溶解，而溶解後的 daptomycin 在室溫可儲存 12 小時，在 2-8°C 則可保存 48 小時[1]。

## 結 論

1960 年代末期，人類在治療細菌性感染的領域上獲得空前勝利，由於抗生素的出現，讓許多原本致命的傳染病不再可怕。感染性傷口與一些傳染性疾病不再威脅人類生命，已經逐漸被控制。

不過近幾年來，人類對傳染性疾病的憂心與恐懼又再度升高，因為抗生素已經不再是控制病情的萬靈丹，具有抗藥性的菌種散播速度更是超出我們的想像。特別是在醫院中，隱藏著各種的細菌，也是抗生素被使用得最多的地方！在美國，雖然院內感染的案例逐年下降，但高達 70% 的案例是具抗藥性細菌所造成的感染。據美國疾病防治中心(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)的估計：每年約有兩百萬人在醫院受到感染，其中的九萬人因此死亡。

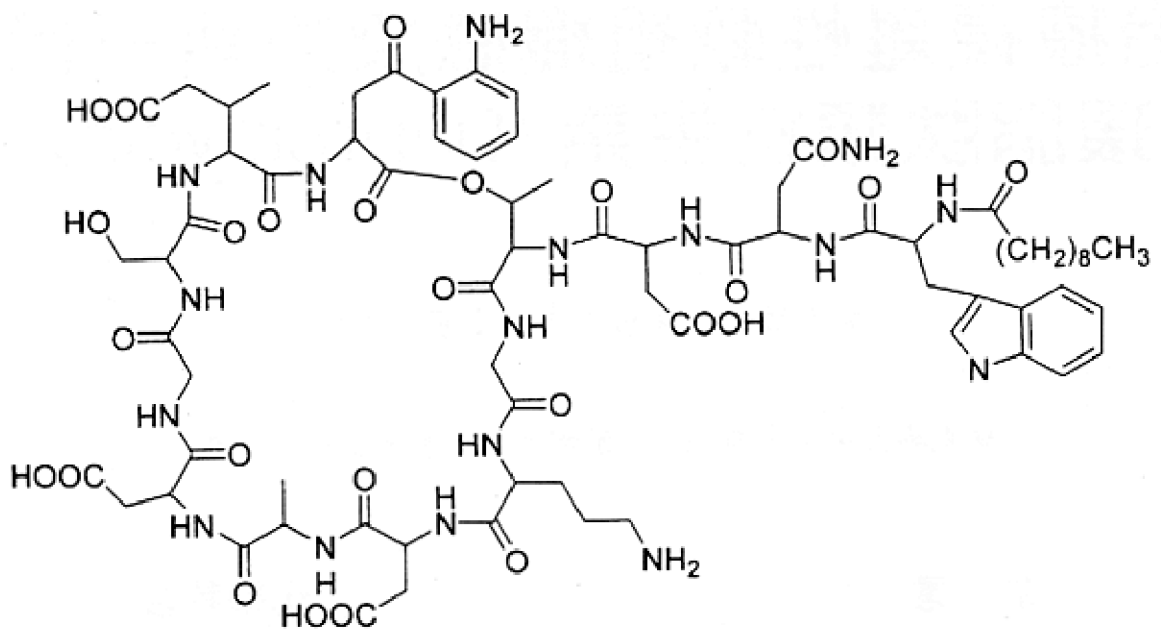
而 MRSA 已潛伏在醫院數十年，令住院病人受感染，並逐漸增強對抗生素的抗藥力。一般皮膚病都要經有傷口的皮膚才能使人受感染，然而 MRSA 可經沒有損傷的皮膚傳染，擴散力極強。目前只有 3 類抗生素能夠對付 MRSA，包括糖肽類(glycopeptide)抗生素如 vancomycin 與 teicoplanin，環脂月太類(cyclic lipopeptide)抗生素如 daptomycin 和環氧酮類(oxazolidinones)抗生素如 linezolid。一般抗生素的作用點在細胞壁，而新型抗生素則是作用在細胞膜，破壞細胞膜的功能，進而阻斷病菌所需的蛋白質合成，達到殺菌的效果，而不會與其他類的抗生素產生交叉抗藥性反應。

根據國家衛生研究院調查[13]，台灣葡萄球菌和肺炎球菌的抗藥性已高居全球第一位，部分醫院的調查甚至發現，葡萄球菌對 penicillin 類抗生素的抗藥性接近百分之百，而肺炎球菌對 penicillin 類抗生素的抗藥性也超過百分之五十，且年年增加中。因此台灣抗藥性金黃色葡萄球菌感染的問題嚴重，一旦使用傳統藥物治療失敗或產生藥物嚴重副作用時，患者有面臨死亡之虞，這類患者的確需要新型抗生素治療，其獨特的作用機轉確可有效抑制病菌生長，若能妥善運用，必能減少病患的死亡。

而 daptomycin 是最新一類型的抗生素，屬於環脂月太類(cyclic lipopeptide)抗生素，已證實對革蘭氏陽性菌所造成之複雜性軟組織感染有效，其作用機轉亦與其他類抗生素不同。在 2003 年 9 月由 FDA 核准上市，使用劑量為 4 mg/kg，靜脈注射，一天一次。當病人以 vancomycin 治療失敗，或對 vancomycin 反應較慢或者是無法忍受 vancomycin 者，可用 daptomycin 替代[1,8]。

而有關肌肉方面的不良反應，在治療時需監測是否有肌肉方面的問題產生，且須每星期監測一次病人的 CPK 值。由於 daptomycin 主要由腎臟排泄，因此對於腎功能損傷的病人需調整劑量，建議劑量為 4 mg/kg，靜脈注射，每 48 小時一次。針對 daptomycin 在體外的抗菌活性[14]，臨床實驗顯示其最小抑菌濃度範圍在 <0.12-8mg/L 之間，實驗結果顯示，99.9% 以上的葡萄球菌在 <1mg/L 濃度下被抑制，而在 <2mg/L 的濃度下有 99.4% 的革蘭氏陽性菌種可被抑制，只有 *Enterococcus faecium* 其最小抑菌濃度達到 8 mg/L。

因此，基於 daptomycin 的抗菌範圍及快速有效的殺菌活性，以靜脈注射投予 6mg/kg，一天一次，用在治療心內膜炎、慢性骨髓炎及菌血症，仍在研究階段[1,8,10]。而 daptomycin 的主要缺點就是昂貴，缺少口服劑型[8,12]，以及穿透肺部組織能力差，與肌肉方面的不良反應，因此，這將是未來研究改善的目標。



圖一 Daptomycin 的化學結構式

表一 Daptomycin 與比較組用在對抗各種革蘭氏陽性菌成功率的比較

致病菌	成功率	
	Daptomycin 個案數 / 總數 (%)	比較組 <sup>a</sup> 個案數 / 總數 (%)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) <sup>b</sup>	170/198(85.9)	180/207(87.0)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <sup>b</sup>	21/28(75.0)	25/36(69.4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84(94.0)	80/88(90.9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27(85.2)	22/29(75.9)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8(100)	9/11(81.8)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only) <sup>b</sup>	27/37(73.0)	40/53(75.5)

<sup>a</sup>. Vancomycin 或半合成 penicillin 類抗生素

<sup>b</sup>. 依中央實驗室為準

註：摘自參考文獻 [1]。

**表二 Daptomycin 與比較組治療 cSSSIs 成功率的比較**

各種 cSSSIs	研究 9801	研究 9901	總數
	Daptomycin/ 比較組 <sup>a</sup> N=264/N=266	Daptomycin/ 比較組 <sup>a</sup> N=270/N=292	Daptomycin/ 比較組 <sup>a</sup> N=534/N=558
傷口感染	99(37.5%)/116(43.6%)	102(37.8%)/108(37.0%)	201(37.6%)/224(40.1%)
膿瘍	55(20.8%)/43(16.2%)	59(21.9%)/65(22.3%)	114(21.3%)/108(19.4%)
潰瘍感染	71(26.9%)/75(28.2%)	53(19.6%)/68(23.3%)	124(23.2%)/143(25.6%)
其他感染 <sup>b</sup>	39(14.8%)/32(12.0%)	56(20.7%)/51(17.5%)	95(17.8%)/83(14.9%)

<sup>a</sup>. Vancomycin 或半合成 penicillin 類抗生素

<sup>b</sup>. 蜂窩性組織炎、膿瘍或創傷傷口感染

註：摘自參考文獻 [1]。

### 參考文獻

- 1.Product Information: Cubicin? daptomycin for injection. Cubist Pharmaceuticals, Lexington,MA (09/2003) reviewed 10/2003.
- 2.Golan Y, Poutisiaka DD, Tozzi S, et al: Daptomycin for line-related leuconostoc bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2001;47:364-5.
- 3.Lamp KC, Rybak MJ: Teicoplanin and daptomycin bactericidal activities in the presence of albumin or serum under controlled conditions of pH and ionized calcium. Antimicrob AgentsChemother 1993;37:605-9.
- 4.Tally FP, Debruin MF: Development of daptomycin for gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2000;46:523-6.
- 5.Amsterdam D, Gorzynski EA, Beam TR, et al:Susceptibility of bacteraemic isolates of grampositive cocci to daptomycin and other antimicrobial agents(letter). J Antimicrob Chemother 1994;33:1060-4.
- 6.Daniel A: Daptomycin, first in its class for co mplicated skin infections. Nursing 2004;34:56-7.
- 7.Fenton C, Keating GM, Curran MP: Daptomycin. Drugs 2004;64:445-55.8.Paul P, Bartlett JG: Antimicrobial drug reviews.Infect Dis Clin Pract 2004;12:123-5.

9. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD: Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests. *Diag Microbiol Infect Dis* 2000;38:51-8.
10. Rybak MJ, Bailey EM, Lamp KC, et al: Pharmacokinetics and bactericidal rates of daptomycin and vancomycin in intravenous drug abusers being treated for gram-positive endocarditis and bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1109-14.
11. Woodworth JR, Nyhart EH, Brier GL, et al: Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:318-25.
12. Anstead GM, Owens AD: Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. *Current Opinion Infect Dis* 2004;17:549-55.
13. <http://www.nhri.org.tw/nhri-org/cl/Bacteria.htm>
14. Streit JM, Jones RN, Sader HS: Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:669-74.