

## 對抗革蘭氏陽性菌感染的新武器

---

林秀玉<sup>1</sup> 盧進德<sup>2</sup>

羅東博愛醫院 1 藥劑科 2 內科部感染科

近年來細菌對抗生素的抗藥性已經變得如此普遍，以至於一些常見且重要的細菌感染，都對第一線抗生素產生了抗藥性。對 vancomycin 抗藥性的腸球菌(vancomycin-resistant Enterococci; VRE)，已成為歐美國家院內感染群突發重要的病原菌之一。在國內，根據王宗曦等人研究分析報告，台灣不論是醫學中心或區域醫院的金黃色葡萄球菌，MRSA 的比例都在 50%以上，對於大多數其它抗生素，也有很高的抗藥性比例。所幸，藥廠不斷的研發，目前對於抗藥性的革蘭氏陽性菌的處置，已有很卓越的表現。除了近年來陸續被美國 FDA 核准上市的 linezolid, quinupristin/dalfopristin, daptomycin, tigecycline 之外，還有幾個已完成初步臨床試驗，正在等待審核的藥物。期待不久的將來，這些藥物也可以成為人類對細菌的戰爭中，更有利的武器。

### 前 言

Vancomycin 上市至今，已有半世紀的歷史。過去，它一直被視為對抗具有抗藥性革蘭氏陽性菌感染的最後一張王牌，但由於抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MRSA)的盛行，vancomycin 成為疑似革蘭氏陽性菌感染的經驗療法首選藥物。在大量使用 vancomycin 的選擇性壓力下，1980 年代，歐洲首先發現 VRE，之後歐美地區，特別是加護病房的 VRE 比例，一直居高不下。而醫界所擔心的，更具致病性的金黃色葡萄球菌，不知何時會開始產生抗藥性，此惡夢也終於在二十世紀末成真。1997 年日本報告了全世界第一個被 vancomycin-intermediate S. aureus (VISA)感染的個案[2]，2002 年美國更報告一例確定被 vancomycin-resistant S. aureus (VRSA)感染的病例[3]。近年來細菌對抗生素的抗藥性已經變得如此普遍，以至於一些常見且重要的細菌感染，都對第一線抗生素產生了抗藥性。所幸，現今生物科技突飛猛進，藥廠如火如荼的進行抗生素的研發，而最近幾年來，特別在治療革蘭氏陽性菌抗藥性感染方面，不斷的有新的突破。本文將針對近年來，研發成功於治療革蘭氏陽性菌感染的抗生素，逐一簡單介紹。

### Linezolid (Zyvox R)

Linezolid 在 2000 年春天被美國食品藥物管理局(FDA)核准上市，用於治療 VRE 及其他革蘭氏陽性菌感染，而在 2003 年又核准用於治療糖尿病患者足部被 S. aureus (包括 MSSA 和 MRSA) 所感染的傷口[4]，也是唯一核准於小孩子治療 MRSA 的抗生素[5]。Linezolid 是新一類 oxazolidinones 藥物，一種細菌蛋白質合成抑制劑，它的作用機轉優勢是能提早阻斷細菌核糖次體的分離。它可以與細菌 50S 核糖小體上的 23S 核糖體 RNA 結合，因此能防止 70S 起始複合物的形成，此一複合物是細菌轉譯(translation)過程中必要的物質[5-6]。此獨特的作用機轉，可以減少與 chloramphenicol, lincosamides 類或 macrolide 類抗生素彼此間交叉抗藥性作用產生。

Linezolid 可廣效作用於革蘭氏陽性球菌，包括對 penicillin 類和 macrolide 類抗藥性的 streptococci 以及 coagulase-negative staphylococci 都有效，同時也可以對抗 E. faecium 及 E. faecalis，但對革蘭氏陰性菌則沒有

作用[7]。Linezolid 除了對抗 penicillin-susceptible *S. pneumoniae* 是殺菌作用以外，對於其他革蘭氏陽性菌株則僅有抑菌作用。此外 linezolid 也可以對抗快速生長的 *Mycobacteria* 菌株，包括 *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* 及多種 *Nocardia* 菌株和 *Mycobacterium tuberculosis*[8]。

Linezolid 臨床上的優勢是同時擁有針劑及口服劑型。口服吸收是 100%，所以投予針劑劑型要轉換成口服劑型時，劑量換算相當容易。Linezolid 不受食物影響，在血漿的蛋白質結合率將近 30%，分布到各組織的狀況相當好。對於 VRE，成人可每 12 小時使用 linezolid 600 毫克，一般需使用 14 至 28 天，幼兒則可每 12 小時每公斤使用 10 毫克；對於不論是社區感染或院內感染且具有多重抗藥性肺炎，成人可每 12 小時使用 linezolid 600 毫克，一般需使用 10 至 14 天。若是腎衰竭病患使用 linezolid，則不需調整劑量；但若是嚴重肝衰竭時，因為尚未有臨床評估資料，所以目前不建議使用於嚴重肝衰竭病患[8]。

根據美國 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)建議，linezolid 對於治療 staphylococci 和 enterococci 引起的肺炎，其抗藥性設定值分別為 4 mg/mL 和 2 mg/mL，對於 GISA、GRSA 為 1mg/mL，而對於革蘭氏陽性厭氧菌則訂為 4mg/mL[8]。目前細菌對 linezolid 已有抗藥性產生，是在 FDA 核准上市之後才被發現，最初是在 enterococci 分離株中被分離出來，之後在少數 Staphylococci 及 Streptococci 分離株也有發現。產生抗藥性機轉，是在 23S rRNA 上突變所導致[4]。FDA 在最近才核准 linezolid 可以治療 Staphylococcus 感染的肺炎，因為無足夠臨床研究證實，目前尚未核准使用於心內膜炎及骨骼和關節方面的感染[9]。使用 linezolid 常見的不良反應有腹瀉、噁心及頭痛，也有可能造成偽膜性腸炎。但最嚴重的副作用是可逆性骨髓抑制，包括貧血、白血球減少症、全血球減少症(pancytopenia)、以及血小板減少症，這些副作用的發生率與 vancomycin 相當。一般都在使用 2 週之後出現，而且大部分病患是在使用 28 天後才出現，這些骨髓抑制的副作用，與劑量和使用天數有關。建議使用此藥物的病患，每週必須監測一次血液[2,4,6]。

## **Quinupristin/dalfopristin(Q/D)** **(Synercid R)**

Quinupristin /dalfopristin 是第一個注射劑型 streptogramin 類抗生素。在 1999 年 9 月經由 FDA 核准用於 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF)引起的敗血症或致命性感染，以及因 MRSA 或 *Streptococcus pyogenes* 引起複雜性的皮膚及皮膚組織感染[5,10]。Q/D 會結合在細菌核糖體不同位置的 50S 次體，dalfopristin 是抑制蛋白質合成的早期階段，quinupristin 則抑制在後期的階段，dalfopristin 可以使得核糖體的結構改變，讓 quinupristin 的親合力增加，因此兩個藥物合併使用可以產生協同作用，二者個別為抑菌作用，但以 30 趨 70 的比例組合則有殺菌的功效[4-5,10]。

Q/D 可以對抗相當廣泛的革蘭氏陽性菌的感染，在體外試驗中顯示，此藥對於 MRSA、VREF，其 MIC<1  $\mu$ g/mL 的比例約佔 90%，對於 Streptococcal 菌株，更是大於 97%以上具有感受性。而且這樣的組合，對一些引起上呼吸道感染的革蘭氏陰性菌如 *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*，甚至 *Mycoplasma pneumoniae* 也有功效。但是 Q/D 對 *Enterococcus faecalis* 的體外試驗，顯示不具感受性，因此臨床上不建議用於治療此菌株引起的感染[10]。Streptogramin 類抗生素包括 pristinamycin 與 virginiamycin，而 quinupristin 與 dalfopristin 皆為 pristinamycin 的半合成衍生物，virginiamycin 在台灣則廣泛被用於畜牧業，混於飼料中作為生長促進劑。而陸坤泰教授等人在 2000 年時有報告指出，台灣地區臨床所分離出的革蘭氏陽

性菌株中，MRSA, VREF, vancomycin-susceptible enterococci (VSE), viridans group streptococci 對 Q/D 都具有極高比例的抗藥性[11]。

對於 VREF 感染及院內感染肺炎，成人可每 8 小時使用 7.5mg/kg，療程則依據感染部位及嚴重程度而定；對於治療複雜性的皮膚及皮膚組織感染，其劑量是每 12 小時使用 7.5mg/kg，建議療程是 7 天。Q/D 主要經由肝臟代謝，僅有不到百分之二十是由腎臟排泄，所以腎功能受損的病患使用，並不需要調整劑量，但對於肝衰竭且有腹水的病患，必須減少使用劑量。此藥物必須以 250 毫升 5% 葡萄糖液稀釋(濃度約為 2mg/mL)，進行 1 小時靜脈輸注[10]。

Quinupristin / dalfopristin 藉由靜脈注射投予，大多數病人不良反應是在注射部位，因為靜脈注射引起週邊靜脈發炎或疼痛，這項不良反應是病患終止投予最常見的因素。假如要改善末梢投予後嚴重的靜脈刺激的發生，考慮增加輸注量，及改變輸注部位或藉由周邊植入中央導管(peripherally inserted central catheter;PICC)或由中央靜脈導管給藥。除此之外，常見的副作用包括肌痛、關節痛、噁心、腹瀉、嘔吐、發疹[10]。

### Daptomycin (Cubicin R)

Daptomycin 早在 1980 年代就被 Eli Lilly 公司發現，然而在 1991 年因為臨床試驗使用 6mg/kg/day 的劑量下，發現有骨骼肌毒性問題，而宣告試驗終止。但基於要對抗革蘭氏陽性菌抗藥性的需求下，在 1997 年，Cubist 藥廠向 Eli Lilly 公司取得許可繼續做臨床試驗。2003 年，FDA 終於獲准以 4mg/kg/day 的劑量，治療因 MRSA, Streptococcus spp., Enterococcus faecalis 引起的複雜性皮膚及皮膚組織感染[12,13]。Daptomycin 是由 13 個胺基酸環狀月太組成的脂月太(lipop-ptide)抗生素，親脂性的尾端可以嵌入細菌的細胞膜。目前作用機轉仍不清楚，可能是此藥物在細菌的細胞膜發生去極化作用，釋放出細胞內的離子，產生破壞細胞膜的功能，進而阻斷細菌所需的蛋白質合成，達到殺菌效果。也因為獨特的作用機轉，所以不會與其它類抗生素產生交叉抗藥性反應[12,14]。

Daptomycin 因為不能穿透革蘭氏陰性菌外膜，所以僅能對抗革蘭氏陽性菌[13]。它對於革蘭氏陽性菌有殺菌作用，包括 S. aureus, coagulase-negative Staphylococci, Enterococci 和 Streptococci。Daptomycin 在體外試驗可以對抗 VRSA，有效抵抗這些菌株，使得臨床效益更廣泛。在對抗革蘭氏陽性厭氧菌的體外試驗，顯示對 Clostridium 菌株，包括 C. difficile 及 Peptostreptococcus 和 Corynebacterium 都有效。不過，必須注意的是，daptomycin 無法用於治療肺炎，因為它在支氣管肺泡和肺部薄壁組織的濃度相當低[5,15]。

Daptomycin 最常見的副作用包括：腸胃道問題如便秘(6%)、噁心(6%)、腹瀉(5%)及注射部位反應(6%)、頭痛和紅疹。在 phase III 的臨床試驗中，使用 4mg/kg/day 的劑量，發生 CPK 上升的比例是 3%，發生肌肉疼痛與肌肉無力大約是 6%，通常停藥 3 天症狀會緩解，停藥 10 天之後，CPK 值就能回復正常。假如 CPK 值上升大於正常值 5 倍，則必須停藥。若同時與其他有潛在性肌肉毒性的藥物併用，例如 statin 類降血脂藥物，必須更密切監測 CPK 值[12,16]。

Daptomycin 的半衰期長達 9 小時，可一天服用一次。此藥的蛋白質結合力很高(90%)，主要是經由腎臟排泄，所以腎功能不好的病人(Ccr<30 mL/min)，建議劑量是 4mg/kg 每 48 小時投予一次，若投予當天要洗腎，則在血液透析後再給藥。輕-中度肝功能受損病患不需調整劑量，但是重度肝功能受損者目前尚無資料[12]。

## Tigecycline (Tygacil R)

Tigecycline 是 glycylicycline 類中最早被核准於臨床上使用，glycylicycline 類是屬於新一類廣效性抗生素，而化學結構式與四環素(tetracyclines)類抗生素相似，此類藥物在 D 環的第 9 個碳的位置被 N-alkyl-glycylamido 基團取代，有更廣的抗菌作用。Glyc-ylcycline 類抗生素的特性，是針對遏止四環素類產生抗藥性的兩個作用機轉為目標，修飾其結構式而得[17,18]。

Tigecycline 與四環素類抗生素中的 minocycline 結構相仿，它的抗菌作用與四環素有相似的機轉。Tigecycline 與核糖體的 30S 次單位結合，抑制 aminoacyl-tRNA 進入核糖體 A-位置，因為無法與 mRNA-核糖體接受體接合，因此無法將新的胺基酸加在肽鏈上，抑制月太鏈的延長(enlongation)，因而造成蛋白質合成失敗。Tigecycline 結合在核糖體的強度是 tetracycline 或 minocycline 的 5 倍，這種強力結合在核糖體的作用，克服了四環素因核糖體保護作用而導致的抗藥性。另外，以溢出(efflux)模式，造成四環素有抗藥性，是因為細菌在細胞膜上有一種蛋白質(稱為 tet)，能將抗生素"打出" 體外(antibiotic efflux)。Tigecycline 則是以不去引導，或是將造成抗藥性溢出的蛋白質打掉，避免抗藥性產生[19]。

Tigecycline 在體外試驗中顯示，可對抗 tetracycline 感受性及抗藥性的革蘭氏陽性和革蘭氏陰性的好氧及厭氧菌株，包括 *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neissera gonorrhoeae*, *Peptostreptococci*, *Clostridium spp.*, *Enterobacteriaceae*, 和 *Bacteroides spp.*等菌株。從 TEST (Tigecycline Evaluation Surveillance Trial)和 SENTRY 的研究中得知，Tigecycline 不管是對抗 MRSA、ESBL(+)-*E. coli* 或 *Klebsiella pneumoniae* 的感受性都高達 90%以上。但是 tigecycline 對於 *Pseudomonas aeruginosa* 和 indole-positive *Proteus spp.*及 *P. mirabilis* 的活性很弱。在體外及體內試驗都證實，tigecycline 對抗一般常見菌種是抑菌作用，但對抗 *S. pneumoniae* 和 *H. influenzae* 則有殺菌的作用。Tigecycline 在各組織和體液的穿透能力很好，但在骨骼和滑囊液的濃度則很低。在體外試驗中，八倍 MIC 的濃度下，對抗 *S. aureus* 的後抗生素效應(post-antibiotic effect; PAE)是 3-4 小時，對抗 *E. coli* 的後抗生素效應是 2-3 小時；而在動物體內試驗中，給予 3mg/kg 劑量下，對抗 *E. coli* 的後抗生素效應則達 4.9 小時[19]。

Tigecycline 的核准是根據四項臨床試驗的結果，以及實驗室數據；研究發現，使用單一療法 tigecycline，對於複雜性腹內感染的治療率，相當於 imipenem 加上 cilastatin；對於複雜性的皮膚及皮膚組織感染的治療率，則相當於 vancomycin/aztreonam 合併治療。目前正在審核 tigecycline 的國家，有歐盟、巴西、加拿大、哥倫比亞、墨西哥、瑞士、台灣，及委內瑞拉；澳洲治療性物品管理局及南非醫藥管理局都授與該藥物有優先審核的權利[19-21]。

Tigecycline 最常見的副作用是噁心(29.5%)、嘔吐(19.7%)和腹瀉(12.7%)，尤其噁心、嘔吐的副作用，通常是在使用後的第一、二天，而且大部分症狀是屬於輕、中度。在牙齒發育期使用 tigecycline，也和四環素一樣可能引起永久性的牙齒變色，所以懷孕的最後幾個月到小於 8 歲小孩，都不建議使用此藥。Tigecycline 的懷孕用藥等級是 D，除非評估之後利大於弊，否則懷孕期間應該避免使用此藥[22]。

Tigecycline 的投與方式是一天二次，第一次投與 50-100mg 的起始劑量，之後改為 25-50mg 的維持劑量，一般複雜性的皮膚及皮膚組織感染或複雜性腹內感染的療程是 5-14 天。每次必須靜脈輸注 30-60 分鐘，目前僅有針劑劑型上市。Tigecycline 的半衰期是 36 小時，小於 30%的 tigecycline 是以原型被糞便或尿液排除，

tigecycline 主要經由肝臟 glucuronidation 代謝，如果是嚴重肝功能受損時，維持劑量必須減為 25mg，而腎衰竭或洗腎病患，並不需要調整劑量[22]。

## Glycopeptide 新一代抗生素

新一代的 glycopeptide 類抗生素的結構式與 vancomycin 及 teicoplanin 相似，它們的特色主要是將化學結構式稍微修飾，改善抗生素與菌株結合的位置，增加抗菌效果，但這一類抗生素目前都還在臨床試驗當中，還未有核准上市的品項。

### Dalbavancin

Dalbavancin 是屬於一種半合成且結構式與 teicoplanin 相似的 glycopeptide 類抗生素，可治療嚴重的革蘭氏陽性菌感染。在體外試驗中顯示，dalbavancin 對抗 *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci,  $\beta$ -hemolytic streptococci 和 viridan group streptococci 比 vancomycin 或 teicoplanin 更有效益，但對 *Enterococcus* 菌株，特別是有 Van A phenotype 的 *E. faecium* 其 MIC 必須提高。在 phase III 的臨床試驗中，證實可以治療血行性感染和複雜的皮膚和皮膚結構感染。Dalbavancin 的半衰期長達 9-12 天，所以可以一週投與一次即可[2]。臨床試驗證實，dalbavancin 起始劑量是 1g，一週後再給予 500mg，投與兩次劑量，即能治療大部分對 dalbavancin 敏感性菌株感染。Dalbavancin 的作用機轉是利用干擾 peptidoglycan 交聯(crosslinking)，而達到抑制細菌細胞壁合成的功能[6]。

### Oritavancin

Oritavancin(LY333328)也是半合成 glycopeptide 類抗生素，它的結構式與 vancomycin 相似，但對抗 Van A, Van B, Van C 的抗藥性基因有所不同。Oritavancin 對以上三種基因型的 *Enterococci* 的 MIC 分別是 2.0, 1.5, 0.8  $\mu$ g/mL，而 vancomycin 則是 >1024, >256, >8  $\mu$ g/mL。Coyle 等人的體外試驗顯示，oritavancin 與 vancomycin 相比較下，oritavancin 對抗於對 penicillin 類、macrolide 類和 ciprofloxin 抗藥性的 *S. pneumoniae* 的殺菌活性，比 vancomycin 更快速。因此，oritavancin 可能可以被用於多重抗藥性的 *S. pneumoniae* 感染的替代藥物[6]。在體外試驗顯示中顯示，oritavancin 與 gentamicin 併用，對於大部分 VSE, VRE, MRSA, GISA 都有加成作用；oritavancin 與 ampicillin 併用，對於三分之二的 VRE 有加成作用。在 phase II 臨床試驗，oritavancin 與 vancomycin 相較之下，對於治療菌血症的 *S. aureus* 感染，不管是臨床治療或微生物根除的最終目標及效益，都證實 oritavancin 可有效控制 *S. aureus* 菌血症。Oritavancin 在體外試驗顯示其藥物動力學為濃度-依賴型，且對 MRSA 的後抗生素效應有 2.4-7.7 小時，在 VREF 有 1.9-4.3 小時[23]。Oritavancin 最常出現的副作用是腹瀉、噁心、嘔吐、低血鉀及注射部位發生靜脈炎。

### Telavancin

Telavancin 是屬於 lipoglycopeptide 類的抗生素，它的殺菌作用可快速達到，對抗 MRSA, VISA 和 VRSA 的活性相當高，telavancin 的藥物動力學也是屬於濃度-依賴型的模式，而作用機轉是多重性。Telavancin 可以抑制 transglycosylase 的活性，導致細胞壁合成受阻，同時可以干擾細菌細胞膜，將改變細胞膜的電位，使得細胞滲透性受到改變，而造成細菌生存能力喪失。Telavancin 在正常腎功能狀態，半衰期大約是 7-9 小時，

而且此藥物有後抗生素效應長達 4-6 小時，目前研究顯示一天一次的給藥模式，可以達到最佳殺菌作用。Telavancin 的 phase II 臨床試驗中，被用於治療複雜的皮膚和皮膚結構感染，以一天一次的治療方式與傳統標準對抗 Staphylococcus spp.的 penicillin 類或 vancomycin 治療，互相比較其臨床效益及微生物根除率，結果顯示 telavancin 的臨床治療率是 82%，比傳統標準模式 69%高，而微生物根除率 telavancin 84%，也比標準治療 vancomycin 模式 74%高，而兩組發生不良反應的比例也相當[24]。Telavancin 目前正在進行 phaseIII 院內感染肺炎的臨床試驗[3]。

## 新一代廣效性頭孢子素抗生素--Ceftobiprole

Ceftobiprole(BAL9141)是一個新的廣效性頭孢子素抗生素，它與 PBP2 有很高的親合力，同時可以對抗抗藥性的革蘭氏陽性和革蘭氏陰性菌株感染。對於 methicillin-resistant Staphylococci 菌株，在體外試驗中顯示對 MRSA,VRSA 皆有效。在動物試驗中，因 MRSA 和 VISA 引起的心內膜炎，ceftobiprole 與 vancomycin 一樣可以對抗 MRSA，而對抗 VISA 則比 vancomycin 更優越。目前仍在進行院內感染肺炎及複雜的皮膚和皮膚結構感染的臨床試驗[3,6]。

## 結 論

人類為了生存，不斷發展出新的抗生素來殺死細菌。同樣的，細菌為了生存，也不斷改變自我，以躲避被毒殺的命運。雖然近年來對於革蘭氏陽性菌，有了新的武器加入戰局，但若沒有善加選擇使用時機，很快的這些超級子彈也會淪為空包彈，人類依然要向細菌低頭。為了生存，我們必須謹慎地使用現有的抗生素，嚴格施行隔離措施以及發展新的抗生素，如此才能減輕細菌對人類的危害。避免抗生素過度使用，才能遏止抗藥性問題擴大，也才不會造成無藥可用的窘困。

## 參考文獻

1.王宗曦，張上淳，陳主慈等：台灣醫學中心及區域醫院 2001 年-2003 年金黃色葡萄球菌之抗藥性情形。感控雜誌 2006;16:1-8。

2.Anstead GM, Owens AD: Recent advances in the treatment of infections due to resistant Staphylococcus aureus. Curr Opin Infect Dis 2004;17:549-55.

3.Schmidt-loanas M, Roux A, Lode H: New antibiotics for the treatment of severe Staphylococcal infection in the critically ill patient. Curr Opin Crit Care 2005;11:481-6.

4.Akins RL, Haase KK: Gram-positive resistance: Pathogens, implications, and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005;25:1001-10.

5.Bradley JS: Newer antistaphylococcal agents. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:71-7.

6.Bassetti M, Melica G, Biagio AD, et al: New antibiotics for treatment of serious infections due to antibiotic-resistant gram-positive cocci. *Revi in Med Microbiol* 2004;15:109-17.

7.Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, et al: Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:403-12.

8.Tan TQ: Update on the use of linezolid. *The Pediat Infect Dis J* 2004;23:955-6.

9.Amyes SGB: Treatment of Staphylococcal infection. *BMJ* 2005;330:976-7.

10.Manzella JP: Quinupristin-Dalfopristin: a new antibiotic for severe gram-positive infections. *Am Fam Physician* 2001;64:1863-6.

11.Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al: QuinupristinDalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3374-80.

- 12.Schriever CA, Fernandez C, Rodvold KA et al:  
Daptomycin: A novel  
cyclic  
lipopeptide antimicrobial. Am J Health Syst Pharm 2005;62:  
1145-58.
- 13.Carpenter CF, Chambers HF: Daptomycin: Another novel agent for treating  
infections due  
to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect  
Dis 2004;38:994-1000.
- 14.吳奕璋，林珍方，王春玉：治療複雜性軟組織感染的新一代環脂  
月太類抗生素  
(Daptomycin)。感控雜誌 2005;15:117-24。
- 15.Oberholzer CM, Caserta MT: Antimicrobial  
update: daptomycin. Pediatr Infect Dis J 2005;  
24:919-20.
- 16.Stein GE: Safety of newer parenteral antibi-  
otics. Clin  
Infect Dis 2005;41:293-302.
- 17.Pankey GA: Tigecycline. J Antimicrob Chemother  
2005;56:470-80.
- 18.Noskin GA: Tigecycline: A new glycyclcycline  
for treatment of  
serious infection. Clin Infect  
Dis 2005;41:303-14.
- 19.Frampton JE: Tigecycline. Drugs 2005;65:2623-35.
- 20.Ellis-Grosse E, Babinchak T, Dartois N, et al:  
The efficacy and  
safety of  
tigecycline in the  
treatment of skin and skin-structure infections:  
Results of double-blind phase 3 comparison  
studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41:341-53.



21. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al:  
The efficacy and  
safety of  
tigecycline for the  
treatment of complicated intra-abdominal infections:  
Analysis  
of pooled clinical trial data.  
*Clin Infect Dis* 2005;41:354-67.

22. Kasbekar N: Tigecycline: a new glycycline  
antimicrobial agent.  
*Am J Health-Syst Pharm*  
2006;63:1235-43.

23. Guay DRP: Oritavancin and tigecycline: Investi-  
gational  
antimicrobials for  
multidrug-resistant  
bacteria. *Pharmacotherapy* 2004;24:58-68.

24. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, et al:  
Telavancin versus  
standard  
therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to  
gram-positive bacteria. *Clin  
Infect Dis* 2005;40:1601-7.