

## 第四代 Cephalosporin

編輯部

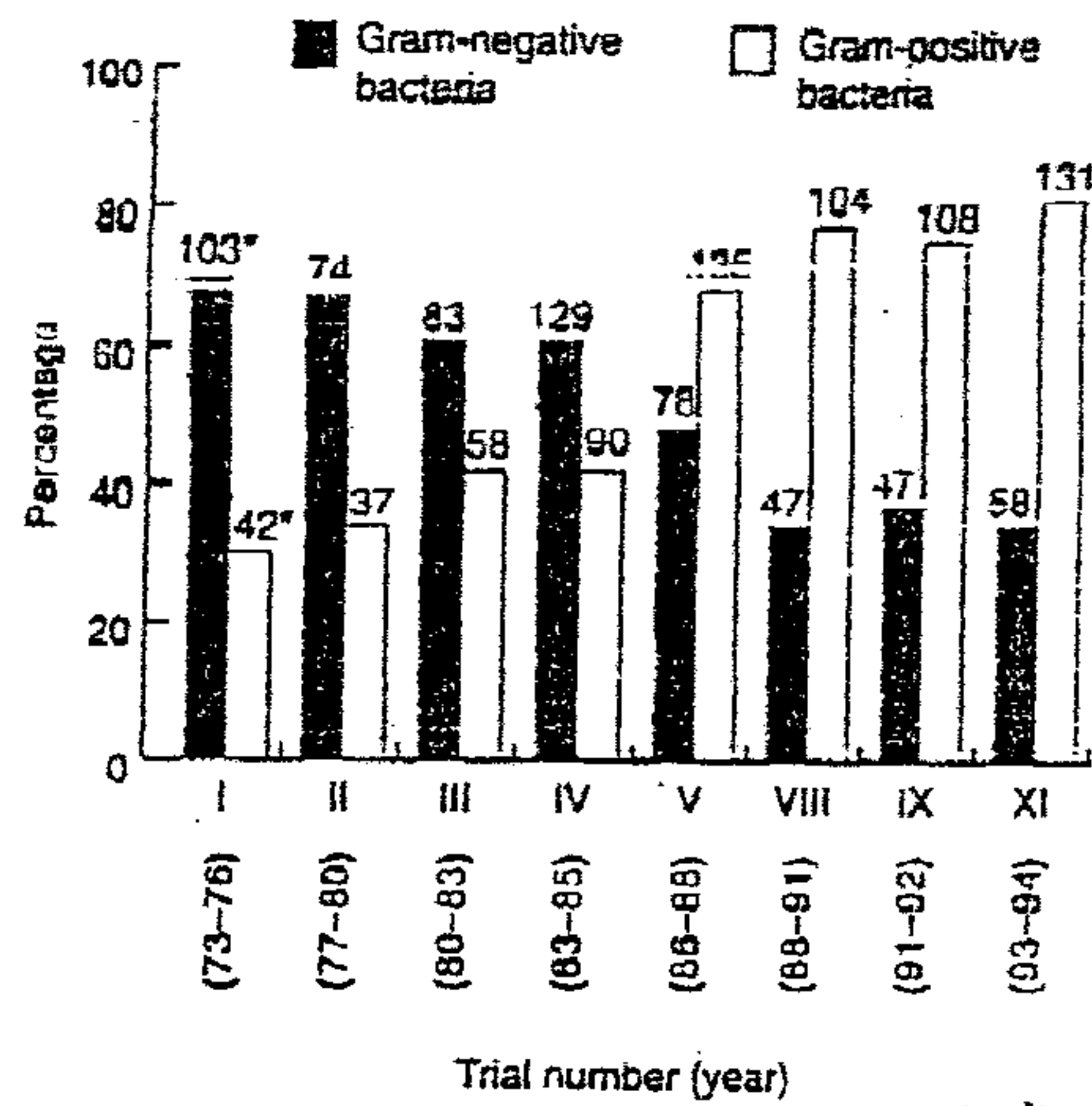
自從西元 1964 年第一代 cephalosporin 問世以來，人類與微生物之間的戰爭進入一個新世代。以國內多家公立醫院歷年使用抗生素的統計，最近幾年均以 cephalosporin 類抗生素最被常用；但隨之而來的抗藥性問題，如加護病房的感染，直接或間接的使病患死亡率無法下降。在過去第三代 cephalosporin 常被用來作嚴重的院內感染的第一線用藥，然而國外的一些研究分析發現，以白血球過低併菌血症為例，最常見的致病菌種已由過去的革蘭氏陰性桿菌轉為革蘭氏陽性球菌（圖一）；此外 ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase) 及第一型  $\beta$ -lactamase (Amp-C) 比例的增加，均讓第三代 cephalosporin 的有效率大為降低。

第四代 cephalosporin 分子結構與第一代類似，但在第三碳上帶有一個四級銨，使整個分子具有極性卻不帶淨電（如附圖二、三），在通過革蘭氏陰性菌的外膜時，相對的快許多。除具有原先第三代 cephalosporin 的抗菌範圍外，對綠膿桿菌及擁有第一型  $\beta$ -lactamase 的腸內桿菌屬如 *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* 及 *Citrobacter freundii* 均有不錯的抗菌性。目前已被應用在臨床上

的第四代 cephalosporin 有 cefipime 及 cefpirome，從表一、二可看出其抗菌範圍包括革蘭氏陽性及陰性菌，但對某些會分泌 TEM-4, SHV-2, SHV-3 及 SHV-4,  $\beta$ -lactamase 的細菌則抗菌性較差。細菌對第四代 cephalosporin 產生抗藥性的機轉主要是  $\beta$ -lactamase 的製造及外膜通透性的改變。

在藥物動力學方面，cefipime 及 cefpirome 的半衰期約為 2 小時，在年紀大、腎功能不全的病人，半衰期會延長，血中蛋白的結合比率在 20% 以下；百分之八十的藥物由小便中排出，在腎功能正常的成年人一般的劑量為 2g 靜脈注射，每天兩次。

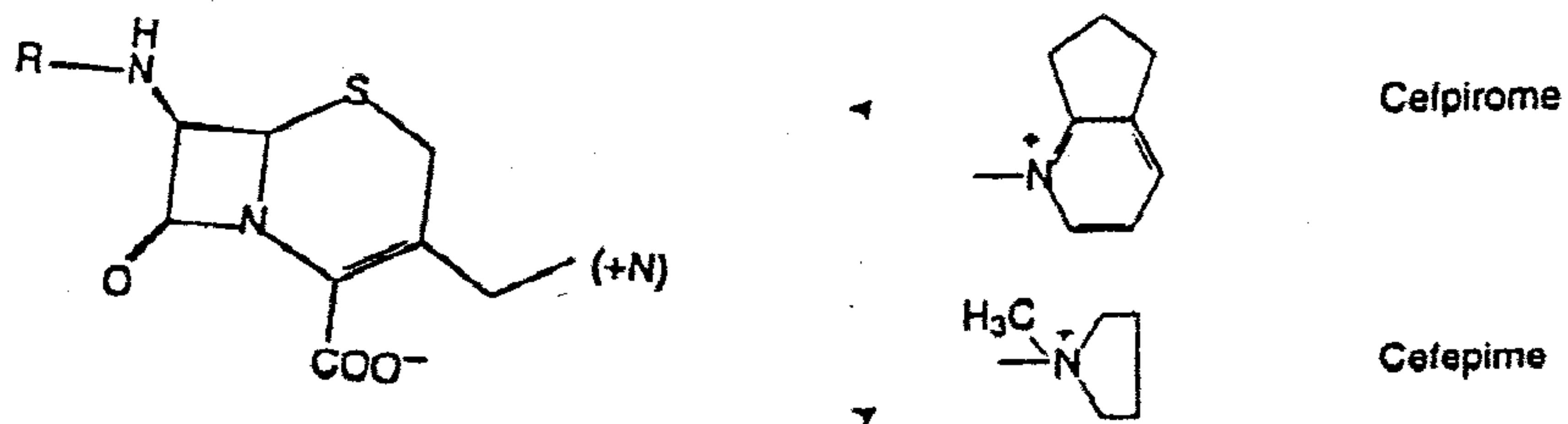
臨床適應主要為嚴重的感染：如嚴重的肺炎，包括院內感染肺炎、嚴重的社區感染肺炎；白血球併發的發燒；嚴重的敗血症等，可考慮作第一線用藥。另外嚴重的院內感染如複雜性的泌尿道感染、腹腔內感染、多菌性的皮膚軟組織感染，均是適應症。此外細菌性腦膜炎（致病菌如 *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* 及 *Streptococcus pneumoniae*）在小孩方面亦臨床報告，其具有不錯的效果。但在厭氧菌、MRSA、腸球菌、*Listeria* 及某些 ESBL 則效果不



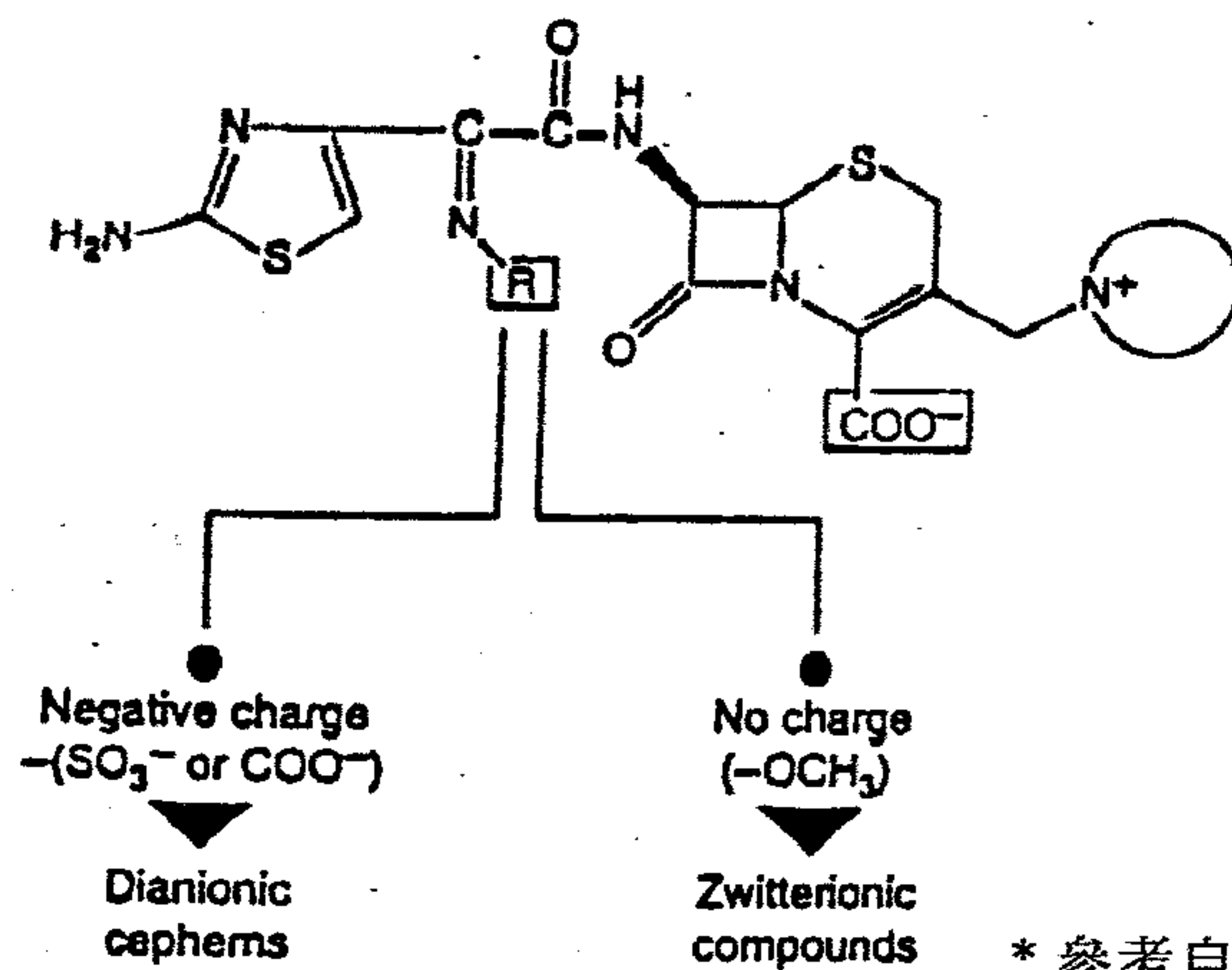
\* number of isolates

\* 參考自 Glauser 等人之著作 [2]

圖一 過去 20 年來，八個 EORTC 臨床試驗中，單一菌種菌血症的趨勢



圖二 第三個碳 (C) 上帶四級銨的 cepheims 結構式



\* 參考自 Brayskier 等人之著作 [1]

圖三 與雙負離子及兩性離子的 cepheims 結構式

Table 1. 第三、第四代 cephalosporin 對一些造成嚴重感染致病菌的 MIC<sub>50</sub>

Organism	Ceftazidime	Intrinsic potency (mg/L)		Cefpirome
		Cefotaxime	Cefepime	
<i>S. aureus</i>	8.00	1.90	2.10	0.65
CNS	9.08	1.54	1.34	0.50
<i>S. pneumoniae</i>	0.27	0.02	0.03	0.03
<i>Enterococcus</i> spp.	>32	>32	—	3.60
<i>H. influenzae</i>	0.06	0.01	0.06	0.06
<i>E. coli</i>	0.15	0.06	0.04	0.05
<i>Klebsiella</i> spp.	0.14	0.01	0.04	0.04
<i>Enterobacter</i> spp.	0.52	0.32	0.06	0.07
<i>C. freundii</i>	0.74	0.21	0.05	0.05
<i>Serratia</i> spp.	0.29	0.50	0.15	0.11
<i>Providencia</i> spp.	0.17	0.07	0.04	0.08
<i>M. morgani</i>	0.11	0.05	0.03	0.03
<i>P. aeruginosa</i>	1.83	22.6	2.83	3.70
<i>B. cepacia</i>	2.30	6.73	7.13	8.00
<i>Acinetobacter</i> spp.	3.33	6.46	1.73	0.94

參考自 Garau 等人之著作 [3]。

Table 2. 第三、第四代 cephalosporin 對不同 *Streptococcus pneumoniae* 的 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>

	Pen-S (MIC ≤ 0.12 mg/L) n=60		Pen-I (MIC 0.12–1.0 mg/L) n=60		Pen-R (MIC > 1.0 mg/L) n=60	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	Penicillin G	0.03	0.03	0.25	1.0	2.0
Cefotaxime	0.03	0.03	0.25	1.0	1.0	2.0
Cefpirome*	0.01	0.03	0.12	0.5	0.5	1.0
Cefepime*	0.03	0.03	0.25	1.0	1.0	2.0
Cefclidin*	0.25	0.5	1.0	4.0	8.0	8.0
Cefozopran*	0.03	0.06	0.25	1.0	2.0	2.0
Cetluprenam*	0.03	0.03	0.5	1.0	1.0	1.0
Cefoselis*	0.03	0.125	0.125	0.5	1.0	1.0

\* 為第四代 cephalosporin, 參考自 Garau 等人之著作 [3]。

佳，須加上其他的抗生素，此外在對付綠膿桿菌時，須併用胺基醣類抗生素。

面對嚴重感染的病人，雖然開始時選用第四代 cephalosporin 作經驗療法，但若細菌培養結果發現窄效性抗生素已有感受性，則應改為窄效性抗生素，否則過度使用的結果必然會加速抗藥性的產生。

【譯者評】抗生素原本即是微生物所分泌來抑制另一種微生物的物質，所以抗藥性的產生是無可避免，此外目前對細菌的抗藥機轉（例如對萬古黴素 (vancomycin) 抗藥性的金黃色葡萄球菌）並不完全了解，而細菌本身又可透過遺傳物質的交換，散播抗藥性的基因，因此綜合病人的病情，實驗數據及微生物的

檢查結果，慎選抗生素，才能減少產生抗藥性的環境，進一步延長抗生素的壽命。

〔何茂旺譯評〕

### 參考文獻

1. Brayskier A: New concepts in the field of cephalosporins: C-3' quaternary ammonium cepheems (Suppl I). Clin Microbiol Infect 1997; 3: S1-6.
2. Glauser M, Boogarts M, Cordonnier C, et al: Empiric therapy of bacterial infections in severe neutropenia. Clin Microbiol Infect 1997; 3: S77-86.
3. Garau J, Wilson W, Wood M, et al: Fourth-generation cephalosporins: A review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. Clin Microbiol Infect 1997; 3: S87-101.