

新一代環脂肽類抗生素- Daptomycin(Cubicin[®])

程思偉 江政賢

一、前言

抗藥性的問題一直是使用抗生素的重要課題，隨著具有多重抗藥性的菌種持續漫延，新型抗生素的發展也不斷地問世。Daptomycin是新一類型的抗生素，在1980年代早期即開始發展，原本其學名為Deptomycin^[1]，但由於考慮可能其他相似名稱藥品產生混淆(例如Streptomycin)，才改為Daptomycin；其結構屬於環脂肽類(cyclic lipopeptide)，在2003年9月由美國FDA核准上市。本院於2008年6月引進使用，衛生署核准的適應症為治療革蘭氏陽性菌所造成的複雜性皮膚和皮膚結構感染(complicated skin and skin structure infections, cSSSIs)、金黃色葡萄球菌引起的菌血症，包括MSSA和MRSA之心內膜炎(staphylococcus aureus bacteremia including methicillin-susceptible and methicillin-resistant right-sided endocarditis)；截至2008年6月止，健保並未核准給付，需自費使用(本院目前自費價350mg/vial約台幣2833元)。

二、化學特性與藥理作用機轉

Daptomycin 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-anthraniloyl-L-alanine ϵ_1 -lactone，是一個含有 13 個 A.A 的半合成抗生素，化學式為 $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ ，分子量為 1620.67，其結構式如圖一所示^[1]。

Daptomycin 的作用機轉與一般抗生素有所不同，其作用方式主要可分成三個步驟(如圖二所示)，首先將親脂性的尾端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(lipoteichoicacid)的合成，並產生離子通道，改變細胞膜電位造成細胞內的鉀離子流出，進而導致細菌蛋白質、DNA、RNA 的合成受到抑制，最後導致細胞死亡^[2]。

三、藥物動力學特性

靜脈注射分別投予 daptomycin 4mg/kg 與 6mg/kg，一天一次，在第三天時的平均藥物動力學參數^[5]如下，最大血中濃度(Cmax)分別為 57.8 μ g/mL、98.6 μ g/mL，半衰期($t_{1/2}$)分別為 8.1 小時與 8.9 小時，分佈體積(Vd)分別為 0.096L/kg 與 0.104L/kg，腎清除率(CL)分別為 8.3mL/h/kg 與 8.1mL/h/kg，24 小時的平均曲線下面積(AUC₂₄)分別為 494mg·h/L 與 747mg·h/L。(詳見 table III)。

Daptomycin與人血漿蛋白質結合具可逆性，主要是與血清中的白蛋白結合，且結合能力與藥物濃度無關。Daptomycin的結合率約90至93%。

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 P 450 有關的藥物之代謝。Daptomycin 主要經由腎臟排泄，約 78% 從尿液中回收，約 5.7% 從糞便回收。

四、治療效果

以金黃色葡萄球菌為例，根據研究顯示，在歐美，有超過 25% 會產生 MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*)^[2]；在台灣，則有超過 70% 以上都會有抗藥性產生，早期 MRSA 的治療是以 vancomycin 為首選，但是，隨著抗藥性的日趨嚴重，VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*)、VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*) 陸續產生，也加快了新型抗生素發展的脚步。根據上市前的研究，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，其抗菌效果是一樣有效的^[4,5,6]。

目前 daptomycin 在臨床治療上的角色，應定位為後線使用之抗生素，適合當 vancomycin 治療失敗時使用，從 (Table 1) 可以明顯看出不管是革蘭氏陽性菌或是其抗藥性菌種，其抑菌效果是非常明顯有效的。

Daptomycin 不建議用在肺炎的治療，原因是根據臨床實驗，在 740 個患有中度到重度社區感染型肺炎 (community-acquired pneumonia) 的病患做研究，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^[6]。

五、用法用量

一、皮膚和皮膚組織的複雜性感染

Cubicin 一般投予劑量為每 24 小時給予 4 mg/kg，連續治療 7-14 天；Cubicin 以 0.9% 氯化鈉靜脈注射液溶解後，每次靜脈注射需超過 30 分鐘。在第一期和第二期臨床試驗中，發現 daptomycin 以一天超過一次方式比一天一次方式投予，較常發生血清肌酸磷酸酶值上升。因此，Cubicin 投予頻率一天不應多於一次。

二、*S. aureus* 引起之血液感染 (菌血症) 包括由具 methicillin 感受性及抗藥性菌株造成之右側感染性心內膜炎

Cubicin 一般投予劑量為每 24 小時給予 6 mg/kg，連續治療 2-6 週；以 0.9% 氯化鈉靜脈注射液溶解後，每次靜脈注射需超過 30 分鐘。

三、腎功能不全

因為daptomycin主要是由腎臟清除，當病人的肌酸酐清除率 $<30\text{mL}/\text{min}$ 時，包括病人接受血液透析或持續的腹膜透析（CAPD），建議要調整劑量。當病患 $\text{Clcr} \geq 30\text{ mL}/\text{min}$ 建議劑量為每24小時投予 $4\text{ mg}/\text{kg}$ （*S. aureus*引起之血液感染則為每24小時投予 $6\text{ mg}/\text{kg}$ ）；當 $\text{Clcr} < 30\text{ mL}/\text{min}$ ，包括血液透析或CAPD，建議劑量為每48小時投予 $4\text{ mg}/\text{kg}$ （*S. aureus*引起之血液感染則為每48小時投予 $6\text{ mg}/\text{kg}$ ）。對腎功能不全之病人，應更頻繁追蹤腎功能及血清肌酸磷酸酶（CPK），Cubicin應儘可能於血液透析後投予。

六、副作用與監測

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。較常見的副作用有下列幾項：

1. 免疫系統異常：過敏性反應、高度敏感反應，包括搔癢、蕁麻疹、呼吸短促、吞嚥困難、身體皮膚發紅與肺部嗜伊紅血症。
2. 肌肉骨骼系統：橫紋肌溶解症、有些報告為病患合併使用Cubicin與HMG-CoA reductase抑制劑。

所以當病患接受Cubicin治療需監測肌肉疼痛和無力，特別是遠端肢體。服用Cubicin的病人需每星期監測血清肌酸磷酸酶（CPK）的值，而且在先前接受過或目前合併使用HMG-CoA reductase inhibitor之病人，監測應更頻繁，必要時可以考慮暫時停止使用HMG-CoA reductase inhibitor。在腎功能不全之病人，應經常監測腎功能及血清肌酸磷酸酶。

七、製備與保存方法

Daptomycin (Cubicin) 是單一劑量小瓶裝，含 350mg 的滅菌冷凍乾燥粉末。需以下列無菌操作方式配製：

1. 請打開藥瓶之聚丙烯易開蓋，露出橡皮塞中央部位。
2. 緩慢將 7ml 之 0.9% 氯化鈉注射液自橡皮塞中央注入Cubicin 350mg 藥瓶中，並將注射針頭對準瓶壁。
3. 輕輕轉動藥瓶，確定完全浸濕Cubicin藥瓶之內容物。
4. 靜置藥瓶 10 分鐘。

需注意，Cubicin與含葡萄糖稀釋液不相容。另外，配製藥液時或之後，請避免劇烈震動或搖晃藥瓶，以減少泡沫形成。混合好的Cubicin需以 0.9% 氯化鈉注射液（或乳酸林格注射液）再稀釋，並以超過 30 分鐘靜脈注射。未開封時，請 2 至 8°C 冷藏儲存；混合後室溫可保存 12 小時，或在 2 至 8°C 冷藏下可保存 48 小時。

八、結論

目前可使用於 cSSSIs 尚可選擇 tigecycline，tigecycline 為 minocycline 衍生物，可用於 G(+)、G(-)及 tetracycline-resistant 的治療。但對於 MRSA，至今只有 3 類抗生素是有效的，包括糖肽類(glycopeptide)抗生素如 vancomycin 與 teicoplanin，環脂肽類(cyclic lipopeptide)抗生素如 daptomycin 和環氧酮類(oxazolidinones)抗生素如 linezolid。雖然 linezolid 與 daptomycin 都被建議可使用在 VRSA、VRE，但使用 linezolid 可能造成相關血液學上的異常，尤其是血小板減少的副作用，比較起來 daptomycin 似乎是比較少副作用，也是較好的選擇。

綜觀以上，雖然新型的抗生素不斷地研發上市，在臨床試驗結果也都證明是有相當療效的，甚至剛上市時會被以『抗生素之王』相稱，但隨著使用頻率增加，嚴重抗藥性的產生，其地位也被慢慢取代，例如 vancomycin 就是最好的例子。所以就有專家學者指出^[3]如何合併使用(combination)的問題，例如合併使用 rifampine 和 aminoglycosides 的佐證，是未來新型抗生素如何減低抗藥性產生的研究方向之一。

九、參考文獻

1. Christopher A. Schriever , Cristina Fernandez, et al: Daptomycin : a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. Am J Health-Syst-Pharm—Vol 62 Jun 1, 2005.
2. Judith N. Steenbergen , Jeff Alder , Grace M. Thorne and Francis P. Tally: Daptomycin : a lipopeptide antibiotic for treatment of serious Gram-positive infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy(2005) 55, 283-288.
3. Matthew E. Falagas , Konstantina P. Giannopoulou , et al: Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. Journal of Antimicrobial Chemotherapy(2007) 60, 7-19.
4. Vance G. Fowler, Jr.,M.D., M.H.S., Helen W. Boucher, M.D, et al: Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355:653-65.
5. Philip I.Hair and Susan J.Keam: Daptomycin. Drugs 2007; 67(10):1483-1512
6. 吳奕璋、林珍芳、王春玉:治療複雜性軟組織感染的新一代環脂肽類抗生素 (Daptomycin). 感染控制雜誌 2005;15,(2):117-124
7. 藥品仿單

Figure 1. Cyclic lipopeptide structure of daptomycin. Reprinted from reference 90, with permission.

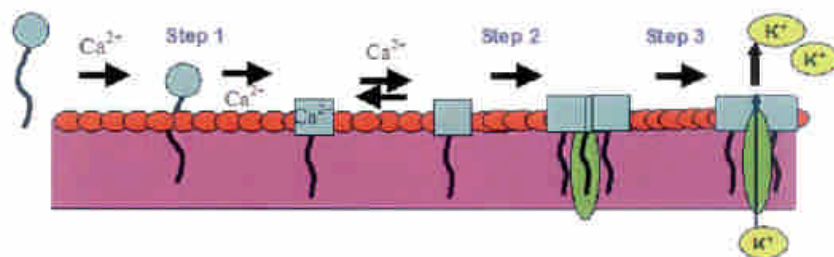
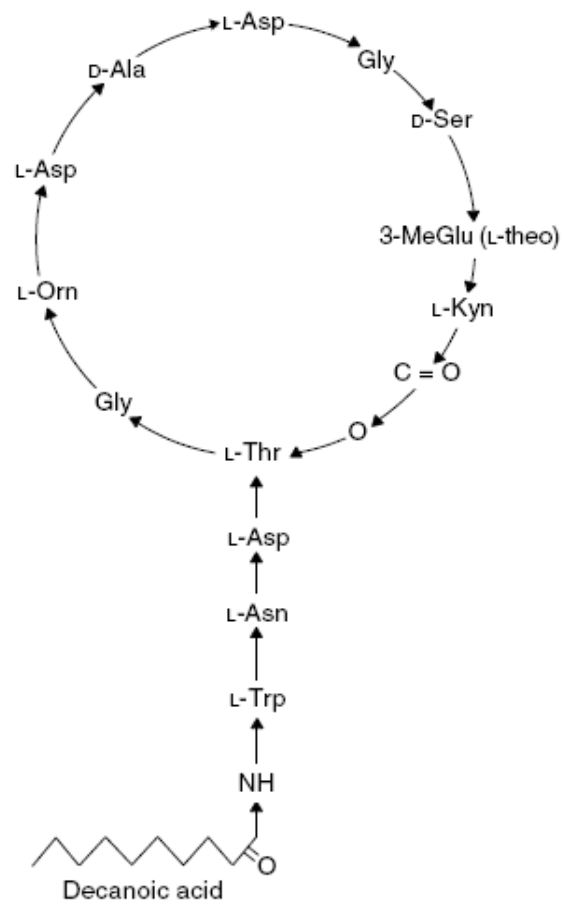


Figure 2. Daptomycin mechanism of action. Hypothetical steps: step 1, daptomycin binds to the cytoplasmic membrane in a calcium-dependent manner; step 2, daptomycin oligomerizes, disrupting the membrane; step 3, the release of intracellular ions and rapid cell death.

Table 1. *In vitro* activity of daptomycin against select Gram-positive bacteria

Organism	No. of strains	MIC range (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	Reference
Select aerobic pathogens				
<i>Staphylococcus aureus</i>				
oxacillin-resistant				
European isolates	334	0.12–1	0.5	14
worldwide isolates	1247	≤ 0.12–1	0.5	21
oxacillin-susceptible				
European isolates	888	≤ 0.015–1	0.5	14
worldwide isolates	1955	≤ 0.12–2	0.5	21
Coagulase-negative staphylococci ^a				
European isolates	1040	0.03–1	0.5	14
worldwide isolates	838	≤ 0.12–2	0.5	21
β-Haemolytic streptococci				
European isolates ^b	367	0.06–1	0.25	14
worldwide isolates	247	≤ 0.12–0.5	0.25	21
<i>Enterococcus faecalis</i>				
vancomycin-susceptible				
European isolates	1789	≤ 0.015–4	2	14
worldwide isolates	626	≤ 0.12–4	1	21
vancomycin-resistant				
European isolates	40	≤ 0.5–4	2	14
worldwide isolates	20	0.25–1	1	21
<i>Enterococcus faecium</i>				
vancomycin-susceptible				
European isolates	333	0.03–8	4	14
worldwide isolates	97	≤ 0.12–8	4	21
vancomycin-resistant				
European isolates	114	0.25–4	4	14
worldwide isolates	55	0.25–4	4	21
<i>Enterococcus</i> spp. ^c				
European isolates	160	≤ 0.015–4	4	14
worldwide isolates	21	0.5–4	2	21
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	10	0.125–0.5	0.25	28
Select anaerobic pathogens				
<i>Actinomyces</i> group	22	0.06–16.0	4	28
<i>Bifidobacterium</i> spp.	13	< 0.03–1.0	0.5	28
<i>Clostridium difficile</i>	18	0.125–1.0	1	28
<i>Clostridium perfringens</i>	11	0.06–0.5	0.5	28
<i>Lactobacillus</i> spp. ^d	37	< 0.03–32.0	16	28
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	14	0.125–1	1	28
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	0.125–2	2	28

^aIncludes methicillin-resistant isolates vancomycin-resistant isolates.

^bEuropean isolates were *S. agalactiae* only.

^cIncludes vancomycin-resistant isolates.

^dAll *Lactobacillus* spp. were grown anaerobically.

Table III. Steady-state pharmacokinetics of daptomycin in healthy adults.^[112,130] Daptomycin 4 mg/kg (n = 6)^[112] or 6 mg/kg (n = 6 and 6)^[112,130] once daily (approved dosages) was administered by a 30 min intravenous infusion for 4d^[130] or 7d^[112] and steady state was achieved after 3d

Parameter	Benvenuto et al. ^[130]	Dvorchik et al. ^[112]	
Dose (mg/kg)	6	4	6
C _{max} (mg/L)	93.9	57.8	98.6
AUC ₂₄ (mg • h/L)	632	494	747
CL (mL/h/kg)	9.1	8.3	8.1
Vd (L/kg)	0.101	0.096	0.104
t _{1/2} (h)	7.9	8.1	8.9

AUC₂₄ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24h at steady state; C_{max} = maximum plasma concentration; CL = clearance; t_{1/2} = elimination half-life; Vd = kinetic volume of distribution.