

头孢地尼的抗菌活性和药动学概述

张明发 辛海涛

(上海美优制药有限公司 上海 201422)

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1006-1533(2005)06-0266-05

头孢地尼(cefdinir)原是日本藤泽公司首创的第3代口服头孢菌素,后来划归于第4代。本品于1991年12月首次在日本上市,1997年12月获美国FDA批准在美国上市,1999年在韩国上市,2001年国产头孢地尼获准在中国上市。

表1比较了头孢地尼与第2、第3代口服头孢菌素的体外抗菌活性。头孢地尼抗GN菌的活性与第3代头孢

泊肟、头孢他美和头孢克肟基本相同,显著高于第2代头孢丙烯、头孢克洛和头孢呋辛,但抗GP菌,尤其是抗葡萄球菌的活性显著高于第3代头孢菌素及第2代头孢克洛和头孢呋辛,与头孢丙烯相同^[1](见本文“体外抗菌活性”章节)。因此,本世纪初有人将头孢地尼和头孢妥仑匹酯划归第4代口服头孢菌素^[2],而上世纪有人将此两药划归第3代口服头孢菌素。

表1 头孢地尼与第2、第3代口服头孢菌素体外抗菌活性 MIC₉₀(mg/L)比较

病原菌(临床分离菌株数)	头孢地尼	头孢泊肟	头孢他美	头孢克肟	头孢丙烯	头孢克洛	头孢呋辛
金葡菌不产β-内酰胺酶菌株(54)	0.5	4	64	16	0.5	2	2
金葡菌产β-内酰胺酶菌株(141)	1	4	64	16	1	8	4
化脓链球菌(105)	0.016	0.016	0.06	0.13	0.03	0.13	0.016
肺炎链球菌青霉素敏感菌株(26)	0.13	0.06	0.5	0.25	0.13	0.5	0.03
肺炎链球菌青霉素中敏菌株(15)	4	4	32	16	4	32	4
肺炎链球菌青霉素耐药菌株(15)	16	4	64	32	16	128	8
流感嗜血杆菌不产β-内酰胺酶菌株(94)	1	0.13	0.25	<0.06	8	8	1
流感嗜血杆菌产β-内酰胺酶菌株(41)	0.5	<0.06	0.25	<0.06	8	8	1
卡他莫拉菌不产β-内酰胺酶菌株(18)	0.13	0.25	1	0.25	1	0.5	0.5
卡他莫拉菌产β-内酰胺酶菌株(77)	0.25	0.5	1	0.5	2	2	2
大肠埃希杆菌(106)	0.5	0.5	0.5	0.25	4	2	2
肺炎克雷伯菌(98)	0.5	0.5	0.25	0.25	8	4	16

1 体外抗菌活性

科学家们研究后设定:头孢地尼的 MIC₉₀ 为 ≤1mg/L、1~4mg/L、≥4mg/L 时分别表示细菌对其敏感、中度敏感和耐药。

1.1 GP 需氧菌

1.1.1 葡萄球菌

头孢地尼最具特色的作用是其强大的抗葡萄球菌活性,也是其被划归第4代口服头孢菌素的重要理由。头孢地尼对实验室标准菌株金葡菌 209PJC-1 的 MIC 为 0.05 mg/L,其活性是阿莫西林的 2 倍、头孢克洛的 15.6 倍、头孢氨苄的 31.2 倍、头孢克肟的 500 倍^[3]。本品对世界各地敏感的葡萄球菌临床分离菌的 MIC₉₀ 为 0.03~1mg/L,其活性是头孢氨苄的 8~16 倍、头孢克洛的 4~8 倍、头孢呋辛的 4 倍、头孢克肟的 32 倍^[1,3~9]。本品对产β-内酰胺酶菌株的 MIC₉₀ 为 1mg/L,仅是不产β-内酰胺酶菌株的 2 倍^[1],而对 30 株青霉素耐药、苯唑西林敏感的金葡菌的 MIC₉₀ 为 0.25mg/L^[8],对 40 株阿莫西林耐药的菌株的 MIC₉₀ 为 0.3mg/L,对甲氧西林耐药菌株无活性^[3]。本品对

我国 35 株临床分离菌的 MIC₉₀ 为 0.25mg/L,其活性是头孢克洛的 8 倍、阿莫西林的 32 倍、头孢特仑的 128 倍^[10]。但也有报道称本品对我国 30 株临床分离菌的 MIC₉₀ 为 4mg/L (MIC₅₀ 为 0.25mg/L),其活性是阿莫西林的 4 倍、头孢克洛和头孢呋辛的 8 倍^[11]。

一项研究报告,腐生葡萄球菌对头孢地尼敏感(MIC₉₀ 为 0.25mg/L^[4]),另有报道称该菌对头孢地尼中度敏感(MIC₉₀ 为 3.13mg/L^[3]),其活性是头孢氨苄的 4~32 倍、头孢克洛的 2~16 倍、阿莫西林/克拉维酸的 2 倍,但部分青霉素耐药、苯唑西林敏感菌株对头孢地尼耐药,因为其 MIC₅₀ 为 0.25mg/L 而 MIC₉₀ 为 4mg/L^[8]。

表皮葡萄球菌对头孢地尼敏感。本品对实验室标准菌株表皮葡萄球菌 89 的 MIC 为 0.1mg/L,对 49 株临床分离菌的 MIC₅₀ 为 0.1mg/L,可是 MIC₉₀ 为 100mg/L^[3],提示自然界中存在部分耐药表皮葡萄球菌株。也有报道^[8],本品的 MIC₉₀ 为 0.06mg/L,其中凝固酶阴性的表皮葡萄球菌更敏感, MIC₉₀ 仅为 0.015mg/L^[4]。本品对亚洲的临床分离菌的 MIC₅₀ 约为 0.1mg/L, MIC₉₀ 为 1mg/L^[7,11],其活性是

头孢氨苄的 15~267 倍、头孢克洛的 8~133 倍、头孢呋辛的 32~67 倍、头孢克肟的 62~533 倍、阿莫西林的 2~8 倍。

头葡萄球菌(*S. capitis*)也对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 0.5mg/L ^[8])。本品对人葡萄球菌(*S. huminis*)的 MIC_{90} 为 0.125mg/L ^[8]或 0.39mg/L ,其活性是头孢氨苄的 64 倍、头孢克洛的 16 倍、头孢克肟的 128 倍、阿莫西林的 4 倍^[3]。溶血葡萄球菌(*S. hemolyticus*)虽对头孢地尼敏感,但也存在耐药菌株,2 项研究报道称本品的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别为 0.25mg/L 和 32mg/L ^[8]及 0.39mg/L 和 100mg/L ,其活性是头孢氨苄的 8 倍、头孢克洛的 4 倍、头孢克肟的 128 倍、阿莫西林的 2 倍^[3]。

1.1.2 链球菌及其它 GP 菌

肺炎链球菌对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 $0.06\sim 0.5\text{mg/L}$ ^[1,3,4,6,9,12]),本品活性是头孢氨苄的 8~31.3 倍、头孢克洛的 2~8 倍、头孢克肟的 4 倍,与头孢呋辛相同,是阿莫西林的 1/4。头孢地尼对肺炎链球菌的青霉素敏感菌株的 MIC_{90} 为 0.12mg/L ^[12],可是,本品对 352 株青霉素耐药分离菌的 MIC_{90} 为 8mg/L ,尽管活性是头孢克洛的 8 倍,但已属弱活性,而另一个第 4 代口服头孢菌素头孢妥仑匹酯的 MIC_{90} 仅为 1mg/L ^[2],与表 1 报道的相似。

化脓链球菌对头孢地尼甚为敏感(MIC_{90} 为 0.016mg/L ^[1]和 0.03mg/L ^[3,5]),本品活性是头孢氨苄的 31~66 倍、头孢克洛的 8 倍、头孢克肟的 4 倍,与头孢呋辛和阿莫西林相同,可是,本品对我国化脓链球菌临床分离菌的 MIC_{50} 为 0.062mg/L , MIC_{90} 却为 4mg/L ^[10]。本品对无乳链球菌的 MIC_{90} 为 0.12mg/L (活性是头孢氨苄的 33 倍^[5]),对草绿色链球菌的 MIC_{50} 为 0.2mg/L ,但 MIC_{90} 却为 6.25mg/L ^[3]。

粪肠道球菌和李斯特菌属对头孢地尼耐药^[3,4]。

1.2 GN 需氧菌

1.2.1 肠杆菌科细菌

大肠埃希杆菌对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 $0.39\sim 1\text{mg/L}$ ^[1,3,4,7]),本品活性近似于头孢克肟。其中,阿莫西林耐药菌株仍对头孢地尼和头孢克肟敏感,但头孢氨苄耐药菌株和头孢克洛耐药菌株均对头孢地尼和头孢克肟耐药^[3]。我国有报道称本品的 MIC_{90} 为 1mg/L ^[10],但另有报道称本品的 MIC_{50} 为 0.5mg/L 而 MIC_{90} 为 128mg/L ^[11]。

克雷伯菌属对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 0.5mg/L ^[4])。本品对肺炎克雷伯菌的 MIC_{90} 为 $0.12\sim 1\text{mg/L}$ ^[1,3,6,7,9],且头孢氨苄耐药菌株对本品仍敏感^[3]。我国有报道称本品的 MIC_{90} 为 2mg/L ^[10],但另有报道称本品的 MIC_{50} 为 0.5mg/L 而 MIC_{90} 却为 32mg/L ^[11]。催产克雷伯菌对头孢地尼也敏感(MIC_{90} 为 0.2mg/L ^[3])。

奇异变形杆菌(包括阿莫西林耐药菌株)对头孢地尼敏

感(MIC_{90} 为 0.2mg/L ^[3]或 0.25mg/L ^[4]),但普通变形杆菌对头孢地尼中度敏感(MIC_{90} 为 2mg/L ^[4])或耐药(MIC_{90} 为 6.25mg/L ^[3])。

普罗维登斯菌属对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 0.25mg/L ^[4]),可是斯氏普罗维登斯菌和雷氏普罗维登斯菌仅对头孢地尼中度敏感(MIC_{90} 为 3.13mg/L ^[3])。

志贺菌属和沙门菌属对头孢地尼敏感(MIC_{90} 分别为 0.25mg/L 和 1mg/L ^[4])。聚团肠杆菌对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 0.25mg/L ^[5])。阴沟肠杆菌和产气肠杆菌对头孢地尼中度敏感(MIC_{90} 为 2mg/L ^[4]),也可能耐药($MIC_{90}>100\text{mg/L}$ ^[3])。摩氏摩根菌、沙雷菌属和枸橼酸菌属(除异性枸橼酸菌 *C. divesus* 敏感外^[13])均对头孢地尼耐药^[3,4]。

1.2.2 嗜血杆菌

流感嗜血杆菌对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 $0.25\sim 1\text{mg/L}$ ^[3,4,6,9])。无论产或不产 β -内酰胺酶菌株还是阿莫西林耐药菌株均对头孢地尼敏感^[3,9],但 187 株不产 β -内酰胺酶的氨苄青霉素耐药临床分离菌对头孢地尼中度敏感甚至耐药(MIC_{90} 为 4mg/L),而另一个第 4 代口服头孢菌素头孢妥仑匹酯的 MIC_{90} 仅为 0.25mg/L ^[2]。副流感嗜血杆菌,无论产或不产 β -内酰胺酶,都对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 0.5mg/L ^[9])。副溶血性嗜血杆菌也对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 0.25mg/L ^[9])。

1.2.3 卡他莫拉菌

卡他莫拉菌对头孢地尼敏感(MIC_{90} 为 $0.12\sim 1\text{mg/L}$ ^[3,4,6,9]),即使是产 β -内酰胺酶菌株以及阿莫西林耐药菌株均仍对头孢地尼敏感^[3,9]。

1.2.4 奈瑟菌

头孢地尼对淋病奈瑟菌(包括阿莫西林耐药菌株)的 $MIC_{90}\leq 0.025\text{mg/L}$ ^[3],混有部分产 β -内酰胺酶菌株的淋病奈瑟菌对头孢地尼也很敏感(MIC_{90} 为 0.06mg/L ^[4])。脑膜炎奈瑟菌对头孢地尼同样敏感(MIC_{90} 为 $\leq 0.025\text{mg/L}$ ^[3]或 0.015mg/L ^[4])。

1.3 其它细菌

头孢地尼对不动杆菌属、博代杆菌属、假单胞菌属、厌氧菌(如拟杆菌属和梭菌属)以及军团杆菌属均无活性^[3,4,14]。

1.4 与其它抗菌药物的体外联用

有人用 9 种临床分离的葡萄球菌进行试验,观察头孢地尼与其它 7 类抗菌药物联用时的体外抗菌活性。结果表明,在 301 次联用试验中,头孢地尼与环丙沙星、奈替米星、磷霉素、利福平、替考拉宁、万古霉素、克拉霉素联用对苯唑西林耐药和敏感的、凝固酶阳性和阴性的葡萄球菌的抗菌活性均不发生拮抗作用,大多表现为两药之间的抗菌作用无关联,约 20% 发生抗菌协同作用,其中,头孢地尼与替考

拉宁联用时 18 次试验有 8 次(44%)产生协同作用,是出现率最高的^[8]。

1.5 抗菌后效应(PAE)

头孢地尼的最低杀菌浓度(MBCs)通常小于 4 倍的 MICs^[14],但也有例外,如对葡萄球菌的 MBCs 不大于 2 倍的 MICs^[8]。人血清和尿不影响头孢地尼的 MIC 值和 MBC 值^[4,8,14]。头孢地尼具有抗菌后效应(PAE),如肺炎链球菌(0.5~1h)、化脓链球菌(2h)、金葡菌(0.8~1.5h)、表皮葡萄球菌(0.5~1.8h)、其它凝固酶阴性葡萄球菌(0.7~4.1h)、流感嗜血杆菌(0.4~0.8h)、卡他莫拉菌(0.5~1h)和大肠埃希杆菌(0.5~0.7h)^[8,14]。

1.6 细菌耐药问题

头孢地尼对 13 种常见的 β-内酰胺酶(包括 TEM-1、2、6、7、9、10, CAZ-2, SHV-1, HMS-1, OXA-1、2、3 和 P99-1a)稳定,但易被其它 β-内酰胺酶(包括 TEM-3、4、5, PSE-2, P99-1c, PC-1, SHV-2、3、4、5, MEN-1, K-1, CARB-1、2、3 和 OXA-4)降解灭活^[3,4,14]。

头孢地尼很少诱导葡萄球菌自发产生耐药菌株,在 2 倍的 MIC 浓度时诱导发生率仅为 9×10^{-7} 。在亚 MIC(1/2 MIC)浓度时,就使苯唑西林敏感金葡菌的生长能力和产 β-溶血素(致病)能力丧失,约 17%存活的金葡菌产青霉素

酶能力丧失^[8],有利于机体清除细菌。

由于头孢地尼对常见的 β-内酰胺酶稳定,且细菌对头孢地尼较少发生耐药,因此临床分离菌对头孢地尼耐药率相对较少。表 2 列出北京地区临床分离菌对 7 种 β-内酰胺类抗生素的药敏试验结果。从表 2 可以看出,除变形杆菌对头孢地尼耐药率仅高于耐药率最低的头孢克肟外,其它细菌对头孢地尼的耐药率是 7 种抗生素中最低的^[11]。我国曾有人对来自北京、上海、重庆和沈阳的 28 种病原菌共计 182 株临床分离菌进行药敏试验,全部细菌对头孢地尼的药敏率为 89.01%,只有 1 株大肠埃希杆菌出现耐药,占 0.55%,中度敏感率 10.44%,细菌对头孢地尼耐药性最低,与头孢特仑相同。尽管头孢克洛的药敏率为 86.81%,与头孢地尼相似,但细菌耐药率为 7.69%,明显高于头孢地尼。头孢克肟(36.26%)、阿莫西林(47.80%)和环丙沙星(18.13%)耐药率均明显高于头孢地尼。对头孢克肟耐药的主要为葡萄球菌(75.58%)、对阿莫西林耐药的主要为金葡菌(70.27%)和 GN 菌(65.06%),对环丙沙星耐药的主要为葡萄球菌(19.35%)和大肠埃希杆菌(42.42%)^[10]。还有人报告,108 株肺炎链球菌(欧美患者鼻窦抽取液分离菌)对头孢地尼的敏感率和耐药率分别为 87.0%和 4.6%^[12]。

表 2 头孢地尼与其它 6 种 β-内酰胺类抗生素的药敏试验

	头孢地尼		头孢克肟		头孢克洛		头孢呋辛酯		头孢拉定		头孢氨苄		阿莫西林	
	敏感率 (%)	耐药率 (%)	敏感率 (%)	耐药率 (%)	敏感率 (%)	耐药率 (%)	敏感率 (%)	耐药率 (%)	敏感率 (%)	耐药率 (%)	敏感率 (%)	耐药率 (%)	敏感率 (%)	耐药率 (%)
30 株金葡菌	73.3	16.7	40*	60*	70	23.3	66.7	23.3	73.3	26.7	73.3	26.7	73.3	26.7
20 株表皮葡萄球菌	90	10	65	20	75	25	75	20	80	20	75	25	80	20
30 株肺炎克雷伯菌	73.3	16.7	70	20	50*	40*	53.3*	30	13.3*	66.7*	16.7*	50*	15*	75*
30 株大肠埃希杆菌	73.3	23.4	56.7	36.6	43.3*	56.7*	46.7*	46.6*	33.3*	63.4*	43.3*	46.7*	13.3*	86.7*
10 株变形杆菌	85	15	90	5	65	30	70	30	50*	40	45*	40	55*	45*
10 株枸橼酸杆菌	50	10	60	10	30	70*	30	70*	20	80*	10	90*	10	90*
10 株阴沟肠杆菌	40	10	40	10	10	80*	10	90*	10	80*	10	90*	10	90*

* 敏感率或耐药率与头孢地尼相比 $P < 0.05$

2 动物体内抗菌活性

给小鼠腹腔注射金葡菌、大肠埃希杆菌或肺炎克雷伯菌致实验性全身感染,在感染后 1h 灌服头孢地尼或头孢妥仑匹酯,比较两药的 ED₅₀(保护 50%动物存活所需剂量)。结果表明,对金葡菌的 ED₅₀ 分别为 0.09 mg/kg 和 14.5 mg/kg,对大肠埃希杆菌分别为 2.20 mg/kg 和 1.45mg/kg,对肺炎克雷伯菌分别为 1.30 mg/kg 和 5.22mg/kg。头孢地尼体内抗金葡菌的活性远高于头孢妥仑匹酯,但其对流感嗜血杆菌所致小鼠实验性肺部感染的活性明显低于头孢妥仑匹酯^[15]。

3 药动学特性

3.1 吸收和分布^[13,14]

本品口服吸收较第 2 代口服头孢菌素差。头孢地尼混悬剂的绝对生物利用度为 25%,头孢地尼胶囊 300mg 和 600mg 的绝对生物利用度分别为 21%和 16%。口服后 2~4h,头孢地尼血浆浓度达峰值,当剂量为 200~400mg 时,其药动学参数呈线性关系,并与剂量不相关。当剂量大于 400mg 时药动学参数呈非线性关系,提示对其吸收可达到饱和。qd 或 bid 给药,在肾功能正常的成年人中不发生药

物蓄积,多剂量给药后的药动学参数与单剂量给药相似。高脂餐可使头孢地尼胶囊的 C_{max} 和 AUC 分别减少 16% 和 10%,但这种影响对临床并无重要意义。从表 3 可以看出,日本人对头孢地尼吸收较多,而中国人与欧美人差不多^[13,16,17]。

表 3 口服头孢地尼后药动学参数($\bar{x} \pm SD$)

剂量	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	AUC (mg·h/L)
欧美成年人服胶囊剂			
300mg	1.60±0.55	2.90±0.89	7.05±2.17
600mg	2.87±1.01	3.00±0.66	11.10±3.87
欧美儿童服混悬剂			
7mg/kg	2.30±0.65	2.2±0.6	8.31±2.50
14mg/kg	3.86±0.62	1.8±0.4	13.40±2.64
日本成年人服胶囊剂			
50mg	0.64±0.10	4.3±0.5	3.40±1.12
100mg	1.11±0.39	3.8±0.4	5.78±1.62
200mg	1.74±0.40	3.7±1.0	9.23±2.59
中国成年人服胶囊剂			
100mg	0.83±0.17	3.25±0.61	3.60±0.80
中国成年人服混悬剂			
100mg	0.88±0.19	2.77±0.59	3.57±0.95

含铝或镁的抗酸药以及铁制剂都可降低头孢地尼的生物利用度,而这两种药间隔 2h 服用,可排除此种相互作用。头孢地尼与铁制剂之间的相互作用可使大便呈现红色,但对人体无害^[13,14]。

成人和儿童的头孢地尼平均分布容积(V_d)分别为(0.35±0.29)L/kg 和(0.67±0.38)L/kg^[13]。头孢地尼与人血浆蛋白结合率为 61%~73%^[4,18]。头孢地尼能较充分地分布到皮疱液、支气管粘膜、上皮衬液、扁桃体组织、鼻窦组织及中耳液,未见向乳汁分布^[6,13,19]。

皮疱液:成人口服 300mg 或 600mg 头孢地尼后 4~5h,在皮疱液中本品的达峰浓度中位数分别为 0.65mg/L(0.33~1.1mg/L)和 1.1mg/L(0.49~1.9mg/L),皮疱液中头孢地尼的 C_{max} 和 AUC 分别是相应血浆中 C_{max} 和 AUC 的(48±13)%和(91±18)%^[13]。

扁桃体组织:行扁桃体切除术的成年病人口服单剂量 300mg 和 600mg 头孢地尼后 4h,扁桃体组织中本品的中位数浓度分别为 0.25mg/kg(0.22~0.46mg/kg)和 0.36mg/kg(0.22~0.80mg/kg),扁桃体组织中的平均浓度为相应血浆浓度的(24±8)%^[13]。

鼻窦组织:行上颌和筛窦手术的成年病人口服单剂量 300mg 和 600mg 头孢地尼后 4h,鼻窦组织中本品的中位数浓度分别为小于 0.12mg/kg(< 0.12~0.46mg/kg)和 0.21mg/kg(< 0.12~2.0mg/kg),鼻窦组织中平均浓度是相应血浆浓度的(16±20)%^[13]。

肺组织:行支气管镜检查的成年病人口服单剂量 300 和 600mg 头孢地尼后 4h,支气管粘膜中本品的中位数浓度分别为 0.78mg/kg(< 0.06~1.33mg/kg)和 1.14mg/kg(< 0.06~1.92mg/kg),是相应血浆浓度的(31±18)%。上皮衬液的中位数浓度分别为 0.29mg/L(< 0.03~4.73mg/L)和 0.49mg/L(< 0.03~0.59mg/L),是相应血浆浓度的(35±83)%^[6,13]。

中耳液:14 例急性细菌性中耳炎儿科病人口服 7mg/kg 和 14mg/kg 头孢地尼后 3h,中耳液中本品的中位数浓度分别为 0.21mg/L(< 0.09~0.94mg/L)和 0.72mg/L(0.14~1.42mg/L),中耳液中本品的平均浓度是相应血浆浓度的(15±15)%^[13]。

3.2 代谢和排泄^[13,14]

头孢地尼很少被代谢,主要以原型由尿和粪便排泄,没有发现有活性代谢物出现。平均血浆半衰期($t_{1/2}$)为(1.7±0.6)h,我国健康人的 $t_{1/2}$ 较长,为(2.0±0.6)h^[17]。肾功能正常的健康人口服 300mg 和 600mg 后肾清除率为(2.0±1.0)ml/min,表观清除率分别为(11.6±6.0)ml/min 和(15.5±5.4)ml/min。尿中原型药平均回收率分别为(18.4±6.4)%和(11.6±4.6)%。当口服 50mg、100mg 和 200mg 时,尿中原型药平均回收率分别为 33.3%、30.8%和 25.9%。给药后 10~12h 尿中仍可达有效抗菌浓度^[18]。肾损害病人的头孢地尼表观清除率和肾清除率降低,与肌酐清除率(C_{cr})降低大致成比例。与肾功能正常的病人比较,在 C_{cr} 为 30~60ml/min 的病人中, C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC 分别增加约 2 倍、2 倍和 3 倍。在 $C_{cr} < 30$ ml/min 时, C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC 分别增加约 2 倍、5 倍和 6 倍。建议严重肾损害($C_{cr} < 30$ ml/min)病人服用本品的剂量需调整。

血液透析病人在透析间隙期,其 C_{max} 、 T_{max} 、AUC 和 $t_{1/2}$ 分别是健康人的 3 倍、2 倍、17 倍和 11 倍,透析结束后, $t_{1/2}$ 降至透析前的 17%(是健康人的 2 倍),AUC 降至透析前的 43%(是健康人的 8 倍)。4 例连续性非卧床腹膜透析病人口服 100mg 头孢地尼,其 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC 分别比健康人高 1.5~4 倍、2~4 倍和 5~12 倍^[7]。

老年病人口服 300mg 头孢地尼(单剂量),其 C_{max} 和 AUC 分别比年轻病人增加 44%和 86%。此乃老年病人表观清除率和 C_{cr} 降低所致。由于头孢地尼的清除主要与肾功能而不是与年龄有关,因此只要老年病人的肾功能无明显受损($C_{cr} > 30$ ml/min),可以不需要调整剂量。

4 结束语

从以上资料和数据可以看出,头孢地尼不仅抗菌谱广(具有第 3 代和第 2 代头孢菌素的抗菌谱)、抗菌活性强,而且对常见的 β -内酰胺酶稳定,细菌对其较少产生耐药。头孢地尼在人体中分布较广,血浆半衰期又较长,欧美各国将

头孢地尼临床的每日 3 次服药方法改为每日 2 次甚至每日 1 次,用于治疗各科细菌感染性疾病,不仅提高了病人用药的依从性,也取得了治疗细菌感染的良好疗效^[20]。

参考文献

- 1 Fung-Tomc JC, Huczko E, Stickle T, et al. Antibacterial activities of cefprozil compared with those of 13 oral cepheps and 3 macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(2):533.
- 2 赤松禳,小宫泉,小川弦,等.头孢妥仑匹酯的体外抗菌活性——对病原菌特别是呼吸道系统感染菌的作用机理. *世界医学杂志*, 2001, 5(8):29.
- 3 Mine Y, Kamimura T, Watanabe Y, et al. In vitro antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J Antibiotics*, 1988, 41(12):1873.
- 4 Wise R, Andrews JM, Thornber D. The in vitro activity of cefdinir(FK482), a new oral cephalosporin. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 28:239.
- 5 Tack KJ, Keyserling CH, Mccarty J, et al. Study of use of cefdinir versus cephalixin for treatment of skin infections in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(4):739.
- 6 Cook PJ, Andrews JM, Wise R, et al. Distribution of cefdinir, a third generation cephalosporin antibiotic, in serum and pulmonary compartments. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37:331.
- 7 任志远.头孢地尼的药物动力学及连续性非卧床腹膜透析慢性肾衰竭患者中向透析液的转移. *国外医药抗生素分册*, 2000, 21(4):172.
- 8 Marchese A, Saverino D, Debbia EA, et al. Antistaphylococcal activity of cefdinir, a new oral third generation cephalosporin, alone and in combination with other antibiotics, at supra- and sub-
- MIC levels. *J Antimicrob Chemother*, 1995, 35:53.
- 9 Dreihobl M, Bianchi P, Keyserling CH, et al. Comparison of cefdinir and cefaclor in treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(7):1579.
- 10 张慧琳,侯杰,陈旭岩,等.头孢地尼与头孢特仑酯多中心随机对照临床研究. *中国抗生素杂志*, 2003, 28(9):555.
- 11 王睿,方翼,柴栋,等.头孢地尼与其他 6 种 β -内酰胺类的体外抗菌活性研究. *中国抗生素杂志*, 2002, 27(10):609.
- 12 Gwaltney JM, Savolainen S, Rivas P, et al. Comparative effectiveness and safety of cefdinir and amoxicillin-clavulanate in treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(7):1517.
- 13 Mehta M. *Physicians' Desk Reference*. 55ed. New York: Medical Economics, 2001:483.
- 14 Guay DRP. Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther*, 2002, 24(4):473.
- 15 Darkes MJM, Plosker GL. Cefditoren Pivoxil. *Drugs*, 2002, 62(2):319.
- 16 王金生.新口服头孢菌素头孢克肟和 Cefdinir. *国外医药抗生素分册*, 1995, 16(6):420.
- 17 马瑞蓉,张慧琳,侯杰.头孢地尼颗粒剂与胶囊的人体生物等效性. *中国抗生素杂志*, 2002, 27(11):677.
- 18 周永健,边颖,蔡毅.第三代口服头孢菌素——头孢地尼. *天津药学*, 2003, 15(2):66.
- 19 曾爱中,辛小娟,肖永红,等.头孢地尼治疗 36 例皮肤软组织感染临床疗效及抗菌活性. *重庆医科大学学报*, 2003, 28(2):230.
- 20 张明发,辛海涛.头孢地尼的临床应用评价. *中国医院用药评价与分析*, 2004, 4(5):269.

Erbix 在美国

人们期待已久的抗结肠直肠癌新药 Erbix 终于顺利登陆美国,开发商百时美施贵宝公司似乎并不急于争抢地盘,而是继续专注如何获得更多的实际临床数据。

Erbix 上市的第一个季度由于没有广告的介绍,宣传活动显得颇低调,但百时美施贵宝显然对该品的首期表现甚感满意并预计该品的销售将持续增长。专家们更是对其寄予厚望。

目前,开发合作伙伴 ImClone Systems 公司已有一处主要生产场所通过 FDA 的验收,该公司相信将有足够的生产能力满足市场需求。Erbix 在欧洲的市场开发商默克公司最近获得了在欧盟所有国家准予销售的通行证。百时美施贵宝公司则因抗肿瘤药主要

产品泰素(Taxol)和伯尔定(Paraplatin)都面临专利期满销售额下降的压力,公司正开足马力生产 Erbix。

Erbix 是 FDA 批准的第一个嵌合单克隆抗体类药物,和依立替康(irinotecan)联合用于治疗转移性结肠直肠癌或单独治疗不能耐受依立替康的患者。

百时美施贵宝和默克公司均对 Erbix 已获准适应症价值的提升持乐观态度,并继续研究开发该药的其它适应症。

杭一鸣 编译,高惠君 审校

(收稿日期:2005-05-08)