

文章编号: 1672-3384 (2007)-06-0001-06

21 世纪上市新抗菌药物临床应用现状 (一)

【作者】 王睿 梁蓓蓓

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 B

自从 20 世纪 40 年代磺胺类药物、抗生素应用于临床以来,许多严重的感染性疾病得到有效的控制。但目前随着抗菌药物的广泛应用,又面临细菌耐药的新问题。耐药菌感染常发生在患有严重基础疾病的患者,导致抗菌药物治疗失败而增加病死率。为应对耐药致病菌感染缺乏有效抗菌药物治疗的问题,近年在抗菌药物领域重点针对耐药菌感染研发了新的更有效的抗菌药物。本文对 21 世纪上市的新抗菌药物及其临床应用现状作一介绍。

1 碳青霉烯类抗生素

碳青霉烯类抗生素具有抗菌谱广、抗菌作用强、对 β 内酰胺稳定、不良反应小、对革兰阴性菌和阳性菌均有一定的抗生素后效应 (PAE) 等特点,是临床上治疗严重感染的强效抗生素。21 世纪以来上市的新品种有比阿培南 (biapenem)、厄他培南 (ertapenem)、多尼培南 (doripenem)。

1.1 比阿培南^[1-4]

比阿培南是由惠氏公司开发,2002 年首先在日本上市,商品名 omegacin。本品具有广谱抗菌活性,可抑制细菌细胞壁的合成,对革兰阴性菌有良好的细胞穿透力。本品对肾去氢肽酶稳定,不需与去氢肽酶抑制剂合用。比阿培南对 β 内酰胺酶包括超广谱 β 内酰胺酶稳定。比阿培南抗革兰阳性菌活性与亚胺培南近似或稍差,优于美罗培南。 MIC_{90} 相当于亚胺培南的 2 倍,对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌,凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌、单核细胞增多李斯特菌、非肠球菌的 D 组链球菌和 A、B、C、G 组链球菌,包括耐青霉素肺炎链球菌都具有很强的抗菌活性。抗革兰阴性菌活性略逊美

罗培南,与亚胺培南相似或稍强,其 MIC_{90} 为亚胺培南的 1/2~1/8。其抗铜绿假单胞菌活性比亚胺培南强 2 倍。1998 年 1 月到 2004 年 5 月间从尿路分离的 97 株铜绿假单胞菌,对比阿培南和美罗培南的耐药率 (耐药+中介) 为 10.3%,对亚胺培南为 13.4%。

药代动力学研究表明静滴比阿培南 300mg, C_{max} 达 $17.1\mu g/mL$, $t_{1/2\beta}$ 为 1h,本品在体内稳定,主要以原形药存在于血和尿中,并通过尿液排泄,24h 的尿中回收率为 99.3%,其中 77% 为原形药。比阿培南对各种细菌有良好的 PAE。户塚恭一等测定了比阿培南对感染金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或肺炎克雷伯菌的免疫缺陷的小鼠感染模型的体内 PAE,比阿培南 PAE 较长,为 1.7~3.0h。比阿培南是时间依赖性抗菌药物,但 PAE 较长,据文献报道 ($T > MIC$) $\geq 17\%$ 时比阿培南对铜绿假单胞菌感染可获得较好的临床疗效。

比阿培南用于治疗敏感菌引起的成人腹腔感染、下呼吸道感染和尿路感染。在日本进行的多项比阿培南治疗各类敏感细菌感染的临床试验中,比阿培南给药剂量每次 0.3g、每日 2 次,对医院获得性感染、敏感性较差病原菌所致感染加量至每次 0.3g、每 8h 1 次;比阿培南在与对照药物美罗培南或亚胺培南给药剂量比为 0.3g : 0.5g 情况下,取得了与对照药相仿的临床疗效。推荐剂量为每日 2 次,每次 300mg,输注时间为 30~60min。

对部分在日本进行临床试验的荟萃分析显示,比阿培南不良事件发生率为 2.45% (57/2323),实验室异常发生率为 13.1% (296/2262),以皮疹、腹

泻、肝功能异常、嗜酸性细胞增多为多见。

1.2 厄他培南^[5-8]

厄他培南是由 Merc k 公司研发的 1- β -甲基碳青霉烯类抗生素, 2002 年首先在美国上市, 商品名 invanz。厄他培南对常见社区获得性感染革兰阳性菌、革兰阴性菌、兼性厌氧菌和包括拟杆菌属在内的厌氧菌具有强大的抗菌活性。对肠杆菌科细菌尤其是产超广谱 β 内酰胺 (ESBLs) 或 Am pC 酶菌株的抗菌活性优于亚胺培南, 但对铜绿假单胞菌、不动杆菌属和肠球菌属活性较弱。厄他培南对革兰阳性菌的 PAE 为 1.4~2.6h, 对革兰阴性菌无 PAE。

健康受试者单剂量静脉滴注 1.0g (30min), C_{max} 为 145~175 μ g/mL, 给药结束后 12h 药物浓度约为 9~11 μ g/mL; 肌内给予相同剂量, 2h 血药浓度达峰, 峰浓度约为 67 μ g/mL。主要由肾脏清除, 76% 的代谢产物从尿排出, 24% 从胆汁排出。此药的半衰期为 (4.9 \pm 0.7)h, 远长于亚胺培南的半衰期 (1.0h)。苯甲酸酯阴离子侧链使之具有与蛋白结合力高 (94%) 和半衰期长的特点, 可 1 天 1 次用药。厄他培南的主要代谢途径为 β 内酰胺环水解产生开环非活性衍生物。人肝微粒体的体外研究显示, 厄他培南对代谢酶没有抑制作用。

厄他培南对于敏感致病菌引起的复杂的腹腔感染、皮肤软组织感染、尿路感染、盆腔感染和肺部感染, 以及严重的肠杆菌科细菌、厌氧菌和肠球菌属感染等都具有良好疗效。Solomkin 等报道一项 26 个国家参与的国际多中心临床研究中, 比较厄他培南 (1g, iv, qd) 与哌拉西林/他唑巴坦 (3.375g, iv, q6h) 治疗复杂性皮肤及皮下组织感染, 厄他培南治疗组的微生物学可评价患者的治愈率为 86.7%, 对照组为 81.2%, 两组的治愈率分别为 89.6% 和 82.7%。2 项多中心临床试验比较了厄他培南 (1g, iv, qd) 和头孢曲松 (1g, iv, qd) 治疗复杂性尿路感染的疗效, 厄他培南组微生物学清除率为 90.1%, 头孢曲松组为 91.1%, 2 组临床有效率及不良反应相当。厄他培南用于治疗敏感致病菌引起的中重度感染。给药剂量为 13 岁以上 1g, 每日 1 次,

3 个月至 12 岁的病人 15mg/kg, 每日 2 次 (最多不超过 1g/d)。

在厄他培南临床试验中, 多数不良反应为轻度或中度。最常见的与厄他培南相关的不良事件为腹泻 5.5%, 恶心 3.1%, 头痛 2.3%, 阴道炎 2.1%, 血栓性静脉炎 1.3%, 呕吐 1.1%, 最常见的药物相关试验室不良事件是血清氨基转移酶水平的升高 (6%~7%)。

1.3 多尼培南^[9,10]

多尼培南由日本盐野义公司研发, 2005 年 9 月首次在日本上市, 商品名为 finibax。

本品对革兰阳性菌的活性强于美罗培南和比阿培南, 与亚胺培南相当, 对革兰阴性菌的活性强于亚胺培南和比阿培南, 但略低于美罗培南。本品对多种革兰阳性菌有很强的抗菌活性, 如甲氧西林敏感金葡萄球菌、甲氧西林敏感表皮葡萄球菌、酿脓链球菌、青霉素敏感肺炎链球菌、耐青霉素肺炎链球菌均有较好活性, 强于美罗培南、比阿培南、头孢匹罗和头孢他啶, 但略低于亚胺培南。

本品对多种革兰阴性菌敏感, 如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌的抗菌活性均优于亚胺培南和比阿培南, 略逊于美罗培南或与美罗培南相当; 除变形杆菌属和流感嗜血杆菌外, 均强于头孢他啶。本品对亚胺培南敏感的铜绿假单胞菌的活性比亚胺培南、比阿培南、头孢他啶和头孢匹罗强 2~16 倍; 对耐亚胺培南、头孢他啶、环丙沙星和庆大霉素的多种耐药铜绿假单胞菌均显示较强活性。

6 名健康成人单次静脉滴注本品 0.25g 和 0.5g (30min 内), 血浆中药物 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 和 CLR 分别为 (18.1 \pm 1.9) μ g/mL, (20.26 \pm 3.48) (μ g \cdot mL)/h, (0.9 \pm 0.08)h, (9.35 \pm 1.27)L/h 和 (33.1 \pm 4.8) μ g/mL, (34.38 \pm 2.23) (μ g \cdot h)/mL, (0.86 \pm 0.04)h 和 (10.87 \pm 0.98) L/h, C_{max} 和 AUC 呈剂量依赖性。多次给药时体内动态与单次给药大致相同, 未发现有蓄积性。老年及肾功能不全患者 AUC 增大, $t_{1/2}$ 延长, 本品组织分布广。主要经肾小球滤过, 随尿液排泄, 微

量随粪便排出。6名健康成人单次静脉滴注本品0.25g或0.5g(30min内),在0~24h内尿中累积排泄率均为75%。多尼培南是时间依赖性但抗菌作用时间较长的药物。在中性粒细胞减少的鼠股部感染模型中,评价多尼培南的PK/PD参数与体内疗效的关系,对金黄色葡萄球菌,肺炎链球菌和一些革兰阴性杆菌(包括肺炎克雷伯菌),感染部位细菌的细菌清除率与 $T>MIC$ 有显著相关性,达到目标2-log杀菌效果的 $T>MIC$ 分别为:肺炎链球菌27.3%,金黄色葡萄球菌35.4%,革兰阴性杆菌43.7%。

本品(0.25g, bid)与美罗培南(0.5g, bid)随机、双盲、平行对照治疗193例呼吸道感染患者,连用7d,结果两组有效率分别为92.7%(89/96)和90.7%(88/97),细菌清除率分别为86.0%(37/43)和95.8%(46/48)。两组无统计学差异。在一项本品(0.25g, bid)和美罗培南(0.5g, bid)双盲治疗复杂性尿路感染的试验中,患者年龄20~79岁,脓尿 $>5WBCs/hpf$ 或菌尿 $>104CFU/mL$,连用5d,结果两组有效率分别为96.1%(73/76)和88.6%(70/79)。静脉注射本品治疗54例妇科感染患者(9例子宫内感染,10例子宫附件炎,18例子宫周围炎,14例盆腔腹膜炎,3例道格拉斯脓肿),结果临床有效率达88.9%(48/54),细菌清除率为80.0%(24/30)。在多中心临床试验中,22例皮肤感染患者(其中10例蜂窝组织炎,3例丹毒,3例淋巴管炎,1例淋巴结炎,2例疖)静脉注射本品0.25g, bid或0.5g, bid, 5~8d。结果临床有效率为100%(19/19),细菌敏感率为85.0%(17/20)。一项临床试验中,11例全身感染患者,其中9例败血症、2例感染性心内膜炎患者分别连续静脉注射本品3~14d和28d,结果临床有效率为100%。目前,其注射剂被批准用于治疗复杂性尿路感染和呼吸道感染。在美国,本品用于治疗医院内获得性肺炎,包括呼吸机相关性肺炎(VAP)。本品为静脉注射剂,成人推荐剂量为0.25g, bid或tid, 30~60min内静脉注射,根据患者年龄及症状轻重适当增减,但每次最多不超过0.5g,最大剂量不超过1.5g/d。

在进行不良反应统计的835例患者中,有37例(4.4%)出现不良反应,主要包括腹泻、皮疹等。此外,在818例中,有195例(23.8%)临床检查值出现异常,主要包括ALT升高12.7%、AST升高9.7%等。

2 大环内酯类抗生素

泰利霉素^[11-15]

泰利霉素(telithromycin)是酮内酯类家族中第一个上市的抗菌药物。由法国安万特公司开发,2001年10月在德国首次上市,商品名ketek。

泰利霉素的抗菌作用机制同大环内酯类,与50S核糖体亚单位结合,阻止肽链延伸,抑制细菌的蛋白合成。在本品结构中, C_3 -红霉素糖位置的酮功能团可避免耐MLS的菌株产生耐药性,并提高对耐红霉素菌株的抗菌活性。6位上的甲氧基则使本品较大环内酯类药物的酸稳定性更好。而内酯环 $C_{11,12}$ 位烷基/芳基-氨基甲酸酯侧链部分的加入又增大了药物分子与细菌核糖体的结合能力,使本品具有抗革兰阳性球菌的优势,克服MLS的耐药性,耐药性发生较小。体外研究结果表明,对红霉素敏感,含有 $ermB$ 基因并与其他大环内酯类抗生素交叉耐药的肺炎链球菌或青霉素耐药肺炎链球菌,以及对红霉素敏感或诱导耐药的金黄色葡萄球菌、对红霉素敏感或中度敏感的粪肠球菌和酿脓链球菌等,泰利霉素均具有高度抗菌作用。对红霉素敏感和耐药的流感嗜血杆菌也具有活性。本品在4或10倍MIC时,对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、莫拉汉菌、酿脓链球菌以及金葡菌的PAE分别为0.8~7h和1.2~8.2h。在0.5或64倍MIC时,对红霉素敏感的金葡球菌、酿脓链球菌、肺炎链球菌的PAE为3.5, 3.8和6.6h。

本品在推荐剂量时(800mg/d),其 T_{max} 为1~2h, C_{max} 为1.84~2.27 $\mu g/mL$, AUC_{0-24h} 为8.4~12.5($\mu g \cdot h/mL$),达稳态浓度时间为2~3d。口服生物利用度约57%,食物不影响其吸收。当剂量为600或800mg/d时,约5d即可在扁桃体、肺支气管组织和液体中达最高浓度。在24h内,对大多数呼吸道致病菌仍保持

在 MIC_5 以上。在中耳和副鼻窦黏膜的浓度分别是血浆浓度的 2.4 和 4 倍,说明有良好的细胞穿透力。本品可被嗜中性多形核白细胞高度浓缩,较其他细胞浓度高约 300 倍,提示本品很易被细胞内细菌吞噬。口服后剂量的 70% 在肝脏被 CYP3A4 代谢为 4 种代谢产物泰利醇、泰利酸、N-去甲脱氧酰胺衍生物和 N-氧吡啶衍生物。终末 $t_{1/2}$ 为 9.81h,肾清除率为 12.5L/h。其排泄为多种途径:13% 以原形从尿中排泄,3% 以原形从粪便排泄,代谢产物有 37% 从肝脏排泄。老年人的药动学参数略大于青年人,而肾清除率则较年青人稍低,种族对药动学参数无影响。肝功能不全者 C_{max} 降低约 20%, $t_{1/2}$ 较正常人延长 1.4 倍,代谢率亦减少,但可被清除率的增加而代偿。社区获得性肺炎 (CAP) 患者实测的药动学参数平均 C_{max} 为 2.89 μ g/mL, C_{min} 为 0.19 μ g/mL, AUC 为 13.9 (μ g \cdot h) /mL。呼吸道感染患者实测的药动学参数,无论是性别、年龄、体重、肾功能、吸烟多少以及感染程度的不同均无影响。对敏感的肺炎链球菌和卡他莫拉菌引起的下呼吸道感染,泰利霉素属于浓度依赖性抗生素, $AUC/MIC > 25$ 可获得较高的细菌清除率。应用体外模型模拟临床血清和上皮细胞体液药物浓度,评价泰利霉素对大环内酯类敏感或耐药的肺炎链球菌药效学,当 $C_{max}/MIC \geq 14.1$ 和 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 100$ 时 4h 有较好的杀菌活性。

治疗 CAP,对 1373 例患者经 7d 或 7~10d 治疗,临床治愈率为 93%~94%,与阿莫西林 1000mg, tid, 10d 的疗效相似,分别为 95% 和 90%,病菌清除率金黄色葡萄球菌为 95%,流感嗜血杆菌为 90%,莫拉汉菌为 87%,非典型细胞内致病菌为 94%~100%。本品 800mg, qd 的疗效与克拉霉素 500mg, bid 疗效相似。对青霉素或红霉素耐药的肺炎链球菌具有较好的治疗效果,治愈率可达 88%~92%。对老年人的 CAP 治愈率为 90%,对非典型呼吸道致病菌的治愈率为 93%~100%。治疗慢性支气管炎急性发作 (AECB),本品 800mg, qd, 5d 与头孢呋酯 500mg, bid, 10d 疗效相似,临床

治愈率分别为 86% 和 83%,细菌清除率分别为 76% 和 79%。本品 800mg, qd, 5d 与阿莫西林/克拉维酸 125mg/500mg, tid, 10d 的治愈率相似,分别为 86% 和 82%,细菌清除率分别为 69% 和 70%。治疗急性上颌窦炎 (AMS),本品 800mg, qd, 5d 与 10d 的疗效相似,临床治愈率均为 91%,细菌清除率分别为 93% 和 90%。本品 5d 疗效与阿莫西林/克拉维酸 tid, 10d 的疗效相似,临床治愈率分别为 73% 和 75%。治疗咽炎和扁桃体炎,本品对甲组 β 溶血性链球菌 5d 的疗效与克拉霉素 250mg, bid, 10d 疗效相似,临床治愈率分别为 93% 和 91%,细菌清除率分别为 91% 和 88%。

2007 年 2 月 12 日,美国 FDA 公布了新修订的泰利霉素的说明,具体修订包括取消了以前批准的 3 个适应证中的 2 个,即急性细菌性鼻窦炎 (由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、莫拉菌或金黄色葡萄球菌引起) 和慢性支气管炎急性细菌性发作 (由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、莫拉菌引起)。在临床上,泰利霉素适用于肺炎链球菌 (包括多重耐药株)、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎衣原体或肺炎支原体引起的轻中度社区获得性肺炎。

本品 800mg/d 的不良反应较少,且为轻中度,发生率约 4%,与对照药物相似。据 9 个 III 期临床试验 2045 例报道,最常见的不良反应是腹泻 (11.3%)、恶心 (8.1%)、头晕 (3.6%)、呕吐 (2.8%)。经双盲、安慰剂对照研究,单剂 800~2400mg/d 或 800mg/d,本品对 QT 间期均无明显影响。

3 四环素类抗生素

替加环素^[16-19]

替加环素 (tigecycline, GRA-936) 是甘氨酸环素类 (glycylcycline) 的第一个品种,是米诺环素的衍生物,9-叔丁基甘氨酸氨基米诺环素。替加环素独特的化学结构使其在细菌蛋白合成期间,通过作用于细菌核糖体 A 位、使氨酰基 tRNA 与之结合形成立体阻碍来抑制细菌蛋白质合成。由于与四环素作用机制不同,所以对四环素耐药菌仍有效。其抗

菌谱广,包括革兰阳性和革兰阴性菌、不典型菌和厌氧菌。对多重耐药革兰阳性菌,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)、耐万古霉素肠球菌(VRE),对产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,对携带有四环素类的两个主要耐药基因(泵介导耐药)的菌株有效。本品在8倍MIC下对金葡萄菌和大肠埃希菌的体外PAE大约分别为3~4h和2~3h,其中包括四环素耐药菌株。感染的动物体内给予本品3mg/kg,对大肠埃希菌的PEA约为4.9h。

本品初始剂量100mg,维持剂量50mg,q12h,均在30~60min内静注完毕,其药动学参数呈线性关系。对103例健康受试者研究的数据显示,30或60min静滴本品100mg,稳态时 C_{max} 为0.87~0.63 μ g/mL, AUC_{0-24h} 为4.7(μ g·h)/mL。食物不影响本品药动学。本品对细胞组织和体液的穿透性良好。54例接受手术的患者单次给予本品100mg,在胆汁、膀胱、肺部、结肠、骨和滑膜液中的浓度与血清浓度之比分别为39、8.6、2.1、0.35和0.58。本品主要以原形通过粪便排泄。健康受试者给予50mg ^{14}C 标记的本品,粪便的回收率为59%,尿中为33%;以葡萄糖苷酸结合物的形式从尿中和粪中排泄分别约有4%和5%。本品血清半衰期较长。单次给予100mg后 $t_{1/2}$ 为27.1h($n=224$),多次给药后 $t_{1/2}$ 为42.4($n=103$);其清除率分别为21.8L/h(单次给药)或23.8L/h(多次给药)。

本品临床上用于治疗成人中度至重度的敏感细菌感染,包括复杂的腹腔感染(cIAIs)和皮肤软组织感染(cSSSIs)。在2个(临床试验300例和临床试验305例)随机、双盲、对照、多中心临床试验中,评价本品治疗成人cSSSIs的疗效。患者年龄 ≥ 18 岁,试验组静脉给予本品(初始剂量100mg,维持剂量50mg,q12h),对照组静脉注射万古霉素联合氨曲南(1g/2g,q12h),基础感染部位的主要分离菌为甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)(占47%)和大肠埃希菌(占10%)。疗程5~14d(平均8d)。在治疗结束后的12~92d进行随访并评价

临床治愈率,结果本品组与万古霉素/氨曲南组的临床治愈率分别为82.9%(165/199)、82.3%(163/198)(临床试验300),89.7%(200/223)和94.4%(201/213)(临床试验305),经统计学分析无显著性差异,表明本品与万古霉素/氨曲南疗效相似。

本品耐受性数据主要来自于Ⅲ期临床研究,包括临床研究300/305($n=1116$)和临床研究301/306($n=1642$)。最常见的不良反应是恶心、呕吐和腹泻,其中轻、中、重度恶心的发生率分别为19.6%、8.5%和1.4%,轻、中、重度呕吐的发生率分别为12.3%、6.3%、1.1%。由于不良反应而终止试验的发生率在各组间基本相似,本品为5.0%,万古霉素/氨曲南组为5.3%,亚胺培南/西司他汀组为4.4%;提示本品与万古霉素/氨曲南的不良反应发生率相似。

【参考文献】

- [1] Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. *Drugs*, 2002, 62 (15): 2221-2234
- [2] Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, et al. A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *Antibiot*, 1990, 43 (12): 519-532
- [3] Watanabe Y, Fujiue Y, Yano S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine at one hospital to mainly carbapenem and fluoroquinolone drugs. *Jpn J Antibiot*, 2006, 59 (2), 65-71
- [4] Takata T, Aizawa K, Shimizu A, et al. Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother*, 2004, 10 (2): 76-85
- [5] Curran M, Simpson D, Perry C. Ertapenem: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs*, 2003, 63 (17): 1855-1878
- [6] Pelak BA, Bartizal K, Woods LG, et al. Comparative in vitro activities of ertapenem against aerobic and facultative bacterial pathogens from patients with complicated skin structure infections. *Diag Microb & Infect Dis*, 2002, 43 (7): 129-133
- [7] 石和鹏, 冯彩虹, 金洁, 等. 新型 β -甲基碳青霉烯类抗生素厄他培南. *中国新药杂志*, 2004, 13 (12): 1172-1175

- [8] Zhanel GG, Derkach S, Laing N, et al. Pharmacodynamic activity of ertapenem versus penicillin-susceptible and penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* using an in vitro model. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59 (1): 144-147
- [9] 彭卡, 杨秀珍, 陆怡. 多尼培南的药理和临床研究. *中国新药杂志*, 2007, 16 (5): 414-417
- [10] G.L. Drusano. Pharmacokinetic optimisation of β -lactams for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir Rev* 2007, 16: 103, 45-49
- [11] Wellington K, Noble S. Telithromycin. *Drugs*, 2004, 64 (15): 1183-1194
- [12] 泰利霉素已被 FDA 要求限制使用. *药学进展*, 2007, 31 (5): 238
- [13] 孙忠实, 朱珠. 新型抗生素泰利霉素. *中国新药杂志*, 2002, 11 (07): 528-531
- [14] Fantin B. Blood and respiratory diffusion of antibiotics. A critical analysis of predictive parameters for clinical effectiveness. *Med Mal Infect*, 2006, 36 (11): 599-613
- [15] Zhanel GG, Johanson C, Hisanaga T, et al. Pharmacodynamic activity of telithromycin against macrolide-susceptible and macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* simulating clinically achievable free serum and epithelial lining fluid concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2004, 54 (6): 1072-1077
- [16] Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylcycline. *Drugs*, 2005, 65 (10): 1317-1336
- [17] Bradford PA. Tigecycline: A First in Class Glycylcycline. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2004, 26
- [18] 周澎湃, 刘蕾. 新型静脉用甘氨酸环素类抗菌药替加环素. *中国新药杂志*, 2007, 16 (4): 328-333
- [19] Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (6): 1939-1945

文章编号: 1672-3384 (2007) -06-0006-06

钙通道阻滞剂在高血压治疗中的临床价值

【作者】 李勇

复旦大学华山医院 (上海 200040)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

20 世纪 90 年代以来, 世界疾病谱发生了巨大的变化, 心脑血管病已成为人类健康的最大威胁。钙通道阻滞剂 (Calcium Channel Blockers, CCB) 是目前心血管领域最常应用的治疗药物, 主要应用于治疗高血压、冠心病 (缺血性心脏病) 和心律失常方面。本文将重点讨论钙拮抗剂在高血压治疗中的临床应用。

1 钙通道阻滞剂治疗高血压的临床研究

大规模前瞻性流行病学研究证实, 高血压是导致心脑血管转归事件的主要危险因素。钙通道阻滞剂作为抗高血压一线药物的地位, 在 1999 年 WHO/ISH 高血压防治指南和 2003 年欧洲高血压

防治指南中均得到了肯定。近期发表的一些有关钙通道阻滞剂的大型临床研究均证实钙通道阻滞剂可使高血压患者获益。

高血压最佳降压研究试验 (HOT)^[1] 招募了 19 196 名高血压患者来确定最佳的目标舒张压 (DBP)。病人首先接受了非洛地平 (二氢吡啶类钙通道阻滞剂) 的治疗, 必要时合用其他药物, 分别将病人 DBP 降至 ≤ 90 mmHg、 ≤ 85 mmHg、 ≤ 80 mmHg 水平。尽管 3 个组之间终点性事件的发生率相差较小而且没有显著性, 但是该试验的研究人员指出将病人血压降至 85 mmHg 以下最有利。试验中, 同时患有糖尿病的高血压病人 ($n=1501$), 其血压降至