

单次静滴注射用头孢他美钠 I 期临床试验

李才正, 孙家钰, 王颖, 秦永平, 苗佳[△]

四川大学华西医院 I 期临床研究室(成都 610041)

【摘要】 目的 通过 I 期临床试验,考察中国健康志愿者接受单次静滴注射用头孢他美钠的安全性,确定最大耐受剂量,并了解其药代动力学特征。**方法** 选择 60 名健康志愿者参加 I 期临床耐受性试验,试验采用随机、双盲、安慰剂平行对照设计,按剂量递增原则从 100~5 000 mg 共设 8 个剂量组,逐组完成单次用药的安全性观察。药代动力学研究采用拉丁方三交叉自身对照试验设计,12 名健康志愿者分别先后单次恒速静滴 500 mg、1 000 mg、2 000 mg 注射用头孢他美钠,采用 HPLC-UV 法测定血样中头孢他美的浓度,经 DAS2.0 程序处理得到主要药代动力学参数。**结果** 59 例健康受试者完成了 I 期耐受性试验,给药组和安慰剂组临床不良反应发生率分别为 22.73% 和 6.67%,两组差异无统计学意义($P>0.05$),给药组常见临床不良反应有输注部位疼痛、头晕,少见临床不良反应有心悸、腹泻及皮疹,均为轻度。实验室检查结果异常的发生率分别为 43.18% 和 53.33%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),给药组常见实验室检查异常为大便菌群比例异常、大便常规异常、尿常规异常、血钾升高等。药代动力学试验发现,单次静滴本品 0.5 h 后即刻达峰浓度(C_{max}),500 mg、1 000 mg、2 000 mg 的 C_{max} 分别为(37.92±7.43)、(74.90±10.67)、(148.54±31.63) mg/L,药时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(72.08±14.98)、(144.28±24.57)、(286.66±54.25) (mg·h)/L,消除半衰期($t_{1/2}$)分别为(2.03±0.38)、(2.04±0.26)、(2.12±0.26) h。其体内过程符合二室模型,并呈线性动力学特征。0~24 h 尿药累积排泄率为 76.6%~67.5%。**结论** 注射用头孢他美钠单次给药最大耐受剂量为 5 000 mg,500~2 000 mg 的药代动力学符合二室模型,并具有线性动力学特征。

【关键词】 注射用头孢他美钠 耐受性 药代动力学 健康志愿者

Phase I Clinical Trial on the Safety of Injectable Cefetamet Sodium with a Single Dose in Healthy Volunteers LI Cai-zheng, SUN Jia-yu, WANG Ying, QIN Yong-ping, MIAO Jia[△]. Phase I Clinical Research Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail:miaosiyi1971@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and maximum tolerable dosage of injectable cefetamet sodium with a single infusion in Chinese healthy volunteers. **Methods** Sixty healthy volunteers were enrolled in this study. A double-blinded, randomized, placebo-controlled design was adopted. Eight dosages ranging from 100 mg to 5 000 mg were tested. The pharmacokinetics of the drug was analyzed using a Latin square three-cross self-controlled design, with 12 healthy volunteers receiving 500 mg, 1 000 mg and 2 000 mg of injectable cefetamet sodium in a randomized sequence. Blood and urine samples were collected and analyzed using high performance liquid chromatography with UV detection. The main pharmacokinetics parameters were calculated with DAS2.0 software.

Results 59 healthy volunteers completed the tolerance tests. Clinical adverse reactions occurred in 22.73% of participants in the test group and 6.67% of participants in the placebo group; but the difference was not statistically significant. Common adverse events included infusion pain and dizziness. Rare adverse events such as palpitations, diarrhea and rash occurred in participants in the test group. All of the adverse reactions were mild. Abnormal laboratory test results occurred in 43.18% participants in the test group and 53.33% participants in the placebo group; again the difference was not statistically significant. Common abnormal laboratory test results included abnormal bowel flora, stool abnormalities, abnormal urine and elevated serum potassium. After a single infusion of 500 mg, 1 000 mg and 2 000 mg of injectable cefetamet sodium, peak concentration of the drug at 0.5 h reached (37.92±7.43), (74.90±10.67) and (148.54±31.63) mg/L, with areas under concentration-time curve of (72.08±14.98), (144.28±24.57) and (286.66±54.25) (mg·h)/L, respectively. Their elimination half-life was (2.03±0.38), (2.04±0.26), and (2.12±0.26) h, respectively. The disposition of cefetamet was presented as a two-compartment model with linear kinetics. The 24-hour urinary accumulation excretion was 76.6%~67.5%.

Conclusion The maximum single tolerated dose of injectable cefetamet sodium is 5 000 mg. The pharmacokinetics is a two-compartment model with linear kinetics within a dose range 500-2 000 mg.

【Key words】 Injectable cefetamet sodium Tolerance Pharmacokinetics Healthy volunteers

第三代头孢菌素因具有抗菌谱广、抗菌作用强、耐青霉素酶、过敏反应少等优点,是临床应用最广泛、品种最多的头孢菌素。但随着使用频率的增加,耐药性日渐突出,并已成为临床治疗面临的棘手问题,因此开发抗菌活性强的第三代头孢菌素的新品种,仍然是当今抗菌药物研发的热点之一。头孢他美作为第三代头孢菌素,对多数革兰阴性菌及部分革兰阳性菌具有良好的抗菌活性^[1,2]。它组织穿透性强,对多种 β -内酰胺酶稳定^[3],且对机体的抗炎能力具有正性调节作用,能显著增强粒细胞的吞噬作用,从而加强杀菌效果。

第三代口服头孢菌素盐酸头孢他美酯已在临床应用十多年,证实其对各种轻、中度急性细菌性感染有良好的临床疗效与安全性。但头孢他美酯系前体药物,本身并无抗菌活性,口服后需经肠道吸收并由肠黏膜和(或)肝脏中的酯酶水解成头孢他美酸方能发挥抗菌作用^[2,4-10]。而头孢他美酯的生物利用度仅为 31%~54%^[2],限制了其临床应用。注射用头孢他美钠无需酶降解,可在体内直接发挥抗菌作用,具有起效迅速、血药浓度高等特点,为临床敏感菌所致的各种中、重度细菌性感染的临床治疗提供了新的选择。

本研究考察了 1.1 类新药注射用头孢他美钠用于中国健康志愿者的 I 期耐受性及药代动力学特征,旨在探索合理的给药方案,为制定临床治疗方案提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究共纳入健康受试者 72 例,其中 60 例参与耐受性试验,12 例参与药代动力学研究,男女各半,年龄 20~28 (23.75 \pm 1.06) 岁,体质量指数 (BMI) 19.2~23.94 (21.87 \pm 1.77) kg/m²,所有受试者健康体检及血尿常规、血生化、尿微量蛋白、心电图等辅助检查结果均未见异常。参加耐受性试验各组受试者一般资料、体检及辅助检查结果组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),说明各组具有可比性。本研究获得四川大学华西医院伦理委员会审批,所有受试者均签署了知情同意书。

1.2 研究设计

1.2.1 耐受性试验 采用单中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计,按剂量递增原则,逐组完成 8 个剂量组 (100、250、500、1 000、2 000、3 000、4 000、5 000 mg) 共 60 例受试者单次给药的耐受性试验,其中第 1、8 组各纳入 6 名受试者,其余各组均纳入 8 名受试者,每组中有 2 例接受安慰剂,共 16 例。每个受试者只接受一个剂量的单次静脉注射,从最小剂量开始,每个剂量组观察结束,确认安全后方可开始下一个剂量组的试验。如出现 1 例严重不良事件或半数及以上受试者出现不能耐受的不良反应时,即使未达到最大剂量,均应终止试验。

1.2.2 药代动力学研究 采用拉丁方三交叉自身对照试验设计,将受试者按男女分层后根据随机分配表生成的给药剂量顺序,分别先后接受单次静滴注射用头孢他美钠 500 mg、1 000 mg 和 2 000 mg,完成药代动力学研究,每个给药周期期间清洗期为 3 d。3 个剂量的选择主要参考目前国内上市的大多数三代头孢菌素的治疗剂量为 2 000~4 000 mg/d;口服头孢他美酯的推荐用法为 500 mg, Bid,但其血药浓度偏低,游离血药浓度大于最小抑制浓度 (MIC) 的持续时间占给药间期的百分比 ($f\%T > MIC$) 难以满足临床治疗需要,因此本研究选取 500、1 000 和 2 000 mg 进行药动学试验。受试者每次给药前于一侧前臂静脉安置留置针,抽取空白血样 3 mL 后,于对侧前臂采用静脉输液泵恒速静滴 100 mL 相应剂量注射用头孢他美钠,30 min 给药完毕,于开始给药后 0.17、0.33、0.5、0.75、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、12、15 h 于留置针处采血 3 mL。血样均经肝素抗凝,离心分取血浆后,置 -80 °C 低温冰箱保存备测。并于每次给药前排空小便,留取尿样 10 mL,之后收集开始给药后 0~2 h、2~4 h、4~6 h、6~8 h、8~12 h、12~24 h 时段尿液,充分混匀后计尿量、留取尿样 10 mL,置 -80 °C 低温冰箱保存备测。血、尿样分离储存过程注意避光。

1.3 耐受性及安全性评估

分别于给药前,给药后 0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h 测量并记录受试者的呼吸、脉搏、血压等生命体征,给药前至给药后 4 h 安置心电监护,给药后 1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 测量心电图。若心电监护发现任何心电图波形异常,随时增加 12 导联心电图检查

次数。给药前至给药后 2 h、4 h 测量血糖值。给药后 24 h 复查生命体征、体格检查和各项辅助检查。

整个试验过程中密切观察和详细记录有无不良事件发生(如胃肠道反应、过敏反应、心悸和出血倾向等)及有无合并用药。凡签署知情同意后进入试验的受试者试验期间出现的任何非预期的医学事件,包括症状、生命体征、实验室或特殊检查异常且有临床意义者,无论是否与试验药物有关均为不良事件。不良事件与药物的关系按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关五级判定,前三级计为不良反应。不良反应包括临床症状、体征(称为临床不良反应或不良反应的临床表现)和实验室检查指标的异常。若不良事件导致需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等,则称为严重不良事件。

1.4 研究药物

注射用头孢他美钠,规格 0.5 g/支,由海南伊顺药业有限公司提供,批号 101201-B,有效期暂定两年,室温密闭避光保存。试验用药检验合格。

安慰剂,0.9%生理盐水(规格 100 mL/袋或 250 mL/袋),自四川大学华西医院药剂科领用。

1.5 血、尿药物浓度测定方法

采用 HPLC-UV 法,由四川大学华西医院临床药理研究室测定血、尿样本中头孢他美钠药物浓度。HPLC 仪为日本岛津 LC-2010 hT 系列,Class VP6.12 色谱数据处理软件。选择 YMC C₁₈ (150 μm×4.6 μm,5 μm) 色谱柱,Ultimate XB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm,5 μm) 为分析柱,Gemini C₁₈ (4 mm×3 mm,5 μm,Phenomenex) 为保护柱;流动相:血样检测:20 mmol/L 醋酸铵:乙腈(90:10),用醋酸调 pH 至 5.53。流速 1 mL/min;尿样检测:10 mmol/L 甲酸铵:乙腈(90:10),用甲酸调 pH 至 3.53。流速 1 mL/min,检测波长 265 nm。血浆、尿样本最低检测浓度分别为 0.125 mg/L 和 2 mg/L,样品测定批内、批间相对标准偏差均小于 5%,方法回收率分别为 95.3%~100.6% 和 98.2%~102.5%。

1.6 统计学方法

采用 SAS9.1 软件进行耐受性试验数据的统计分析,不良事件及不良反应描述分别列表,定性指标采用 χ^2 检验;定量指标采用 *t* 检验、方差分析及重复测量的方差分析, $\alpha=0.05$ 。由于本次实验每组受试者人数较少,个例的结果分析也需结合临床意义综合考虑。

采用 DAS2.0 药代动力学计算程序处理血药浓度-时间数据,考察注射用头孢他美钠体内过程的特征;以非房室模型计算主要药动学参数,并计算 0~24 h 尿药累积排泄率;采用置信区间法对各药代动力学参数与给药剂量进行线性回归。

2 结果

2.1 试验完成情况

耐受性试验纳入 60 例受试者,其中 5 000 mg 剂量组 1 例女性受试者因试验前日感冒退出试验(后揭盲为安慰剂组受试者)。59 例受试者(男 30 例,女 29 例)完成了 8 个剂量组单次给药的耐受性试验。其中 1 000 mg 剂量组 1 例女性受试者,试验结束后发现试验前后尿常规检查均提示尿路感染,不符合纳入标准,予以剔除。

故最终进入全分析集(FAS)和安全性分析集(SS)的为 59 例,进入意向性分析集(PPS)的为 58 例。

药代动力学研究纳入的健康受试者 12 例,均完成试验。

2.2 安全性和耐受性评价

单次给药后 0.5、1、2、4、8、12、24 h 各组受试者生命体征均未见有临床意义的异常;给药后 4 h 内未见心律异常,给药后 1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 测量的心电图,亦未见 QTc 延长及有临床意义的异常;给药后 2 h、4 h 测量的血糖均在正常值范围内。观察到的临床不良事件主要有头晕、输注部位疼痛和皮疹等,其中给药组有 12 例次,安慰剂组有 1 例次,所有不良反应均为轻度,未见明显的剂量相关性,未经处理停药后均自行好转,不影响受试者继续完成试验。未发生严重不良事件。给药后 24 h 复查发现,有临床意义的实验室检查异常包括肝功能异常、大便常规异常、大便菌群比例异常、尿 α 1-微球蛋白增高和血钾升高,其中给药组有 32 例次,安慰剂组有 13 例次。但上述实验室检查异常,随访时均恢复正常。

试验组和安慰剂组的总不良事件及不良反应发生率、有临床表现的不良反应发生率、实验室检查异常发生率比较,经卡方检验,提示两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

参与药动学研究的 12 名受试者在实验过程中共有 3 例发生不良反应,其他 2 例为输注部位局部肿胀,1 例为上腹不适,均发生在不同给药周期输注 1 000 mg 注射用头孢他美钠时,均为轻度,不影响

试验进行。

表 1 试验组和安慰剂组的不良事件发生情况比较

Table 1 Comparison of adverse events between test group and placebo group

group	Test group	Placebo group	P
Adverse event	56.82% (25/44)	53.33% (8/15)	0.8144
Adverse reaction	54.55% (24/44)	46.67% (7/15)	0.5977
Clinical adverse reaction	22.73% (10/44)	6.67% (1/15)	0.1678
Adnormal laboratory examination	43.18% (19/44)	53.33% (8/15)	0.4955

2.3 药代动力学研究

12 名受试者单次静滴 500、1 000、2 000 mg 注射用头孢他美钠后,由附图可见各剂量组的药-时曲线变化趋势一致;采用 DAS2.0 药代动力学程序,处理 3 个剂量组的经时血药浓度数据,进行体内过程的房室模型拟合,结果提示符合二室模型;以非房室

表 2 受试者静滴低、中、高剂量头孢他美钠后的药代动力学参数比较

Table 2 Comparison of pharmacokinetic parameters of injectable cefetamet sodium after infusion with 3 different doses

	C_{max} (mg/L)	AUC_{0-t} [(mg·h)/L]	$AUC_{0-\infty}$ [(mg·h)/L]	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (L/h)	V (L)
500 mg	37.92±7.43	72.08±14.98	72.74±14.87	2.03±0.38	0.50±0.00	7.16±1.58	20.85±5.58
1 000 mg	74.90±10.67	144.28±24.57	145.07±24.50	2.04±0.26	0.50±0.00	7.08±1.26	21.07±5.62
2 000 mg	148.54±31.63	286.66±54.25	288.50±54.68	2.12±0.26	0.50±0.00	7.19±1.51	21.88±4.68
P	0.000	0.000	0.000	0.732	—	0.984	0.882

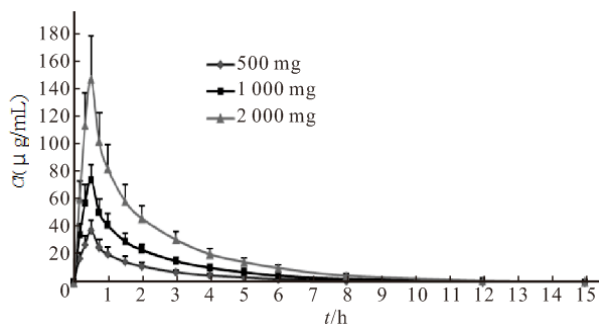
C_{max} : Peak concentration; AUC_{0-t} : Area under time-concentration curve from 0 to last draw time; $AUC_{0-\infty}$: Area under time-concentration curve from 0 to infinity time; $t_{1/2}$: Elimination half-life; T_{max} : Time to peak concentration; CL: Clearance; V: Apparent volume of distribution

加,头孢他美钠的 C_{max} 、 AUC 也相应增加,而 T_{max} 、清除率(CL)、表观分布容积(V)、 $t_{1/2}$ 基本一致。将 C_{max} (Y1)、 AUC_{0-t} (Y2)、 $AUC_{0-\infty}$ (Y3) 分别对给药剂量(X)进行线性回归,所得回归方程分别为: $Y1 = 0.0737X + 1.095$ ($R^2 = 0.8554$); $Y2 = 0.143X + 0.8867$ ($R^2 = 0.8734$); $Y3 = 0.1438X + 1.0292$ ($R^2 = 0.8735$)。将 C_{max} (y1)、 AUC_{0-t} (y2)、 $AUC_{0-\infty}$ (y3) 及给药剂量(x)经取自然对数再标准化处理后进行线性回归,得回归方程分别为: $y1 = 0.9457x + 1E-16$ ($R^2 = 0.8943$); $y2 = 0.9491x + 2E-15$ ($R^2 = 0.9008$); $y3 = 0.9495x + 2E-15$ ($R^2 = 0.9015$)。且线性方程中 β 的 95% 置信区间分别是 0.83~1.06、0.84~1.06 和 0.84~1.06,均落在各自的判断区间 0.74~1.26、0.84~1.16 和 0.84~1.16 范围内。置信区间法结果提示在剂量 500~2 000 mg 范围内,注射用头孢他美钠的体内过程具有线性动力学特征。

12 名健康受试者接受单次静滴头孢他美钠 500 mg、1 000 mg 和 2 000 mg 后,0~24 h 尿药累积排泄率分别为(76.6±10.9)%、(71.7±12.3)%、(67.5±17.9)%,组间差异无统计学意义($P = 0.306$)。

模型计算得到的主要药代动力学参数见表 2。

统计分析结果显示随着单次给药剂量成倍增



附图 单次静滴低、中、高剂量注射用头孢他美钠后血药浓度-时间曲线

Fig 2 Concentration time curves of Cefetamet sodium injected in 3 different doses

3 讨论

头孢他美作为第三代广谱头孢菌素,其口服制剂头孢他美酯,已广泛用于临床各种轻、中度急性细菌感染,并证实有良好的临床疗效与安全性。注射用头孢他美钠为国内自主研发的 1 类新药,与口服制剂相比,具有血药浓度高、起效迅速等特点,克服了口服制剂生物利用率低、起效慢等不足,为临床敏感菌所致的各种中、重度细菌感染的治疗提供了新的选择。

国外对头孢他美酯临床疗效及不良事件的相关报道显示^[11,12],口服头孢他美酯的不良事件发生率为 3.9%~12.3%,主要表现为胃肠道反应,如腹泻,恶心和呕吐等。本耐受性试验结果显示,给药组 44 例受试者中 10 例发生临床不良反应,主要表现为输注部位疼痛、头晕、心悸、胸闷、双下肢发麻和腹泻等,其不良反应发生率为 22.73%,高于安慰剂组 15 例中仅 1 例出现头晕(6.67%)。给药组 44 例受试者中 19 例出现实验室检查异常,而安慰剂组 15 例中 8 例出现实验室检查异常,均主要表现为大便菌群比例 $G^- : G^+$ 降低、大便常规异常、肝功能异常等,不良反应发生率分别为 43.18% 和 53.33%,

两组比较差异无统计学意义。给药组 4 例发生输注部位疼痛,可能与本品为静脉用药,穿刺及输注均可导致局部疼痛有关,但无 1 例有静脉炎或静脉发红的表现。本研究结果所示的不良反应发生率,无论试验组还是安慰剂组,均较文献报道高,可能与 I 期临床试验受试例数少,观察严密有关。本试验还特别关注了大便菌群比例和尿 α 1-MG、尿 MAU 等敏感的实验室指标变化,从而使不良事件发生率增高。安慰剂组实验室检查异常的发生率高于试验组,也说明了存在与试验药物无关的假阳性。但肝功能损害和大便常规、菌群比例异常,有待在后期的临床试验中进一步考察。本试验中发生的不良反应均为轻度,受试者均能耐受,不影响继续参加试验,均未给予处理,大多持续数小时后自行好转。I 期耐受性试验结果显示注射用头孢他美钠在 100~5 000 mg 范围内均是安全的,单次用药的最大耐受剂量为 5 000 mg。

文献报道^[10]单剂口服头孢他美酯 500 mg 后 4 h 达血药峰浓度 4 mg/L,饭后口服本品的吸收比空腹时口服吸收好,血浆消除半衰期为 2.2~2.8 h,血清蛋白结合率为 22%。头孢他美主要通过肾小球滤过排泄,90% 的头孢他美以原形从尿中排出,并于 24 h 内排出完毕。国外文献表明健康人静注头孢他美 1 060 mg 后,总清除率为 8.2 L/h (137 mL/min)^[13]。药代动力学研究结果显示,单次静滴注射用头孢他美钠 500 mg、1 000 mg、2 000 mg 后,随着给药剂量的成倍增加,头孢他美钠的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 也相应增加,而 $t_{1/2}$ 、CL 及 V 基本一致,置信区间法回归分析结果也表明其具有线性动力学特征。本次试验结果显示,30 min 单次静滴注射用头孢他美钠 500 mg、1 000 mg、2 000 mg 后,均于 0.5 h 内达 C_{\max} 。与口服头孢他美酯 500 mg 的药代动力学研究结果比较,本品 500 mg 静脉滴注的 $t_{1/2}$ 与文献报道的口服制剂相近^[2],而 C_{\max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 T_{\max} 高于与林茵^[14]、刘皋林等^[15]报道的口服制剂的结果。说明本品较口服制剂具有起效更快,血药浓度更高,维持在有效血药浓度之上的时间更长,生物利用度更优的特点。

综上,本次 I 期临床试验结果表明,注射用头孢他美钠安全耐受性好,单次给药最大耐受剂量为 5 000 mg,其药代动力学符合二室模型,并具有线性动力学特征,推荐 II 期临床试验的治疗方案可为

500~2 000 mg, Q8 h。

参 考 文 献

- 1 Wise R, Andrews JM, Piddock LJ. *In vitro* activity of Ro15-8074 and Ro19-5247, two orally administered cephalosporin metabolites. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986; 29(6): 1067-1072.
- 2 Koup JR, Dubach UC, Brandt R, *et al*. Pharmacokinetics of cefetamet (Ro 15-8074) and cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) after intravenous and oral doses in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988; 32(4): 573-579.
- 3 Neu HC, Chin NX, Labthavikul P. *In vitro* activity and beta-lactamase stability of two oral cephalosporins, cefetrame (Ro 19-5247) and cefetamet (Ro 15-8074). *Antimicrob Agents Chemother*, 1986; 30(3): 423-428.
- 4 Kissling M, Germano G, Fernex M. Cefetamet pivoxil a new oral cephalosporin: clinical evaluation. *Chemotherapy*, 1988; 34(6): 519-529.
- 5 Tam YK, Kneer J, Dubach UC, *et al*. Pharmacokinetics of cefetamet pivoxil (Ro15-8075) with ascending oral doses in normal healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989; 33(6): 957-959.
- 6 Blouin RA, Kneer J, Stoeckel K. Pharmacokinetics of intravenous cefetamet (Ro 15-8074) and oral cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) in young and elderly subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989; 33(3): 291-296.
- 7 Hayton WL, Walstad RA, Thurmann-Nielsen E, *et al*. Pharmacokinetics of intravenous cefetamet and oral cefetamet pivoxil in children. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35(4): 720-725.
- 8 Cullmann W, Edwards DJ, Kissling M, *et al*. Cefetamet pivoxil: a review of its microbiology, toxicology, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Int J Antimicrob Agents*, 1992; 1(4): 175-191.
- 9 Bryson HM, Brogden RN. Cefetamet pivoxil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 1993; 45(4): 589-621.
- 10 Blouin RA, Stoeckel K. Cefetamet pivoxil clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 1993; 25(3): 172-188.
- 11 Kissling M. Cefetamet Pivoxil: a review of clinical experience. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1992; 22(Suppl 5): 565-575.
- 12 Kissling M, Chadbourne U. Literature survey on clinical efficacy and tolerability on cefetamet pivoxil: an analysis of 3, 128 cases. *Respiration*, 1993; 60(Suppl 1): 45-54.
- 13 Bryson HM, Brogden RN. Cefetamet pivoxil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 1993; 45(4): 589-621.
- 14 林茵, 覃逢超, 伍俊研. 头孢他美酯药物的体内药代动力学研究. *中国医药指南*, 2012; 10(25): 469-470.
- 15 刘皋林, 缪海均, 邓渝林等. 盐酸头孢他美酯健康人体药理学研究. *中国药理学杂志*, 2004; 39(1): 54-56.

(2013-11-04 收稿, 2014-04-03 修回)

编辑 汤洁