



# 一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

版权所有

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

翻印必究

2022年8月

第13卷第4期

## 新型抗菌药物简介

世界卫生组织在2015年制定了“耐药控制全球行动计划”，其中新型抗菌药物的研发是治疗各种耐药细菌感染最有效的手段，并且也提出了需要优先开发新型抗菌药物加以应对的耐药细菌名单。已有各种新型抗菌药物上市或处于不同开发阶段。其中较为热点的新型抗菌药物研发领域包括：新型非 $\beta$ -内酰胺类 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂（阿维巴坦、法硼巴坦等）组成复方已有上市；具有特洛伊木马机制的头孢地尔对各种耐药菌具有确切抗菌效果；恶唑烷酮类、新型拓扑异构酶抑制剂、全新作用靶点的药物等也不断涌现。

### 一、新 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂及其复方

#### 1. 头孢他啶/阿维巴坦：

阿维巴坦与传统的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂不同，其不属于 $\beta$ -内酰胺化合物。阿维巴坦对 Ambler A 类如超广谱 $\beta$ -内酰胺酶（ESBL）和肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（KPC）、C 类如头孢菌素酶（AmpC）和某些 D 类酶（OXA-48）具有广泛抑制作用。该药是头孢他啶与阿维巴坦按照 4:1 组成的复方制剂，被美国 FDA 批准用于复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染以及敏感菌导致的其他感染的治疗。阿维巴坦联合使用能恢复头孢他啶对因产生 $\beta$ -内酰胺酶耐药的肠杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的抗菌活性，对多重耐药菌、泛耐药菌、碳青霉烯耐药菌都展现出很强的活性，但对金属 $\beta$ -内酰胺酶没有抑制作用。

#### 2. 头孢吡肟/Zidebactam

Zidebactam 是 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，其抑酶效应比阿维巴坦更强，对丝氨酸和金属 $\beta$ -内酰胺酶均有抑制作用，体外抗菌活性测定发现 90%~100% 的产金属酶肠杆菌科细菌对头孢吡肟/zidebactam 敏感，对 AmpC 过表达和产金属酶的铜绿假单胞菌也具有良好抗菌

活性。Zidebactam 与细菌 PBP2 具有亲和力，对产 OXA-23/24/58 的鲍曼不动杆菌具有抗菌活性，对脓肿分枝杆菌也具有一定活性。与头孢吡肟组成复方正进行临床研究。

#### 3. 美罗培南/法硼巴坦

法硼巴坦是一种环硼酸类非 $\beta$ -内酰胺类的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，其对 A 类和 C 类 $\beta$ -内酰胺酶具有抑制作用，对金属 $\beta$ -内酰胺酶没有抑制作用。法巴坦与美罗培南具有相似的体内代谢过程，两者按照 1:1 配比制成复方供临床使用。肾功能损害与药物清除率下降相关，随着肾功能下降法硼巴坦清除率下降程度大于美罗培南，因此使用过程中须注意随肾功能变化调整剂量。

### 二、 $\beta$ -内酰胺类

#### 头孢地尔

一种新型铁载体头孢菌素，通过细菌铁载体蛋白进入菌体（特洛伊木马机制），再与青霉素结合蛋白结合而发挥杀菌作用。2019年11月FDA批准头孢地尔用于复杂性尿路感染的治疗。头孢地尔能够抵抗包括丝氨酸 $\beta$ -内酰胺酶[ESBLs、KPC酶、苯唑西林酶（oxacillinase, OXA）等]和金属 $\beta$ -内酰胺酶[NDM、VIM、IMP等]的水解作用，对包括碳青霉烯耐药、多重耐药的肠杆菌科菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属、嗜麦芽假单胞菌在内的革兰阴性杆菌具有很强的体外抗菌活性，对革兰阳性菌及厌氧菌的体外抗菌活性则相对较弱。大约 60%~70% 的头孢地尔以原型从肾脏排泄，仅有小于 10% 的头孢地尔以代谢产物的形式排泄。对于中重度肾功能不全及终末期肾病患者，需要合理调整剂量。

### 三、新型糖肽类抗菌药物

#### 1. 特拉万星

一种新型脂糖肽类抗菌药,是万古霉素的半合成衍生物,含有一个额外的亲脂性侧链和一个带负电荷的亲水基团,能够对革兰阳性菌产生杀菌作用。对各种阳性球菌和艰难梭菌具有抗菌活性,且抗菌作用较万古霉素强,对 VanB、VanC 型耐药肠球菌也具有抗菌作用,体外对万古霉素中介、耐药金黄色葡萄球菌也具有抗菌作用。特拉万星需要缓慢静脉输注给药,在给药剂量  $1\sim 12.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  范围呈线性药代动力学特征,平均消除半衰期为 7.5 h。特拉万星蛋白质结合率高(约 93%),能较好地进入肺泡上皮细胞衬液

(epithelial lining fluid, ELF)与肺泡巨噬细胞。主要通过肾脏排泄清除,但肾功能损害的成年患者中药物清除率( $\text{Ccr}<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )明显下降。静脉血液滤过可显著帮助清除特拉万星。肝功能不全对特拉万星的药代动力学特征没有显著影响。FDA 批准特拉万星用于治疗复杂性皮肤及软组织感染和 HAP。特拉万星和万古霉素的不良反应类似,但特拉万星肾损害发生率较万古霉素高。

## 2. 达巴万星

达巴万星对革兰阳性菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)、链球菌等具有抗菌活性。达巴万星对耐青霉素和头孢曲松肺炎链球菌、替考拉宁不敏感 CoNS、非 VanA 型肠球菌具有活性;对革兰阳性厌氧菌也具有活性。达巴万星的血浆蛋白结合率约为 93%,约有 42%的药物以原形从尿液中排泄。肝功能不全和轻度肾功能不全(肌酐清除率  $50\sim 80\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )患者达巴万星给药后的药代动力学特征无明显改变,无须调整剂量。达巴万星的 PK/PD 参数的指标是  $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC}$ 。达巴万星的安全性良好,与利奈唑胺类似,主要的不良反应是口腔念珠菌病、腹泻、便秘、发热。

## 3. 奥利万星

奥利万星由于独特的抗菌机制,不仅对万古霉素敏感菌株有抗菌活性,对万古霉素耐药菌也有抗菌活性,包括万古霉素耐药肠球菌和糖肽类耐药的金黄色葡萄球菌。奥利万星静脉给药剂量与峰浓度和 AUC 剂量呈线性关系,符合线性药动学特征。85%的奥利万星与蛋白质结合。奥利万星具有广泛的组织分布,分布容积约为  $1\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,肾脏是其排泄的主要途径,其终末半衰期大于 10 d。肥胖患者或中度肾或肝功能不全的患者不建议调整剂量。奥利万星主要表现出浓度依赖性的杀菌作用,  $\text{C}_{\text{max}}/\text{MIC}$  与其杀菌效果相关,  $\text{C}_{\text{max}}/\text{MIC}$  为 4 时足以在体外产生针对 MRSA 的标准接种物的杀灭活性。该药耐受性良好,其不良反应发

生率与万古霉素相仿,大多轻微且停药后短期内可恢复正常,常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻、头痛、肢体和皮下脓肿。

## 四、恶唑烷酮类

### 1. 特地唑胺

特地唑胺是 FDA 批准上市的第 2 个恶唑烷酮类药物,对各种革兰阳性菌具有抗菌活性,其 MIC 值仅为利奈唑胺的  $1/8\sim 1/4$ 。该药主要用于多种革兰阳性菌引起的急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染。既可口服也可静脉注射给药。静脉滴注 200 mg 特地唑胺后  $\text{C}_{\text{max}}$  为  $2.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,蛋白结合率为 70%~90%,分布容积为 67~80 L,易在肺巨噬细胞内蓄积;半衰期约为 12 h;口服生物利用度达 90%以上,静脉用药转为口服时无须剂量调节。特地唑胺安全性良好,最常见不良反应为恶心、腹泻、呕吐、便秘等消化道症状,消化道不适及外周神经症状发生率低于利奈唑胺。

### 2. 康泰唑胺

康泰唑胺是我国开发的恶唑烷酮类药物,对金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、链球菌等多种阳性菌的  $\text{MIC}_{50}$  为  $0.25\sim 1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  为  $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,对 MRSA 和 VRE 的  $\text{MIC}_{50/90}$  不高于  $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,体外抗菌活性略优于利奈唑胺。健康人群药代动力学研究表明,口服 800 mg 康泰唑胺后  $\text{C}_{\text{max}}$  为  $26.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,表观分布容积为 24.5 L,组织分布较为广泛,清除率为  $8.83\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ,消除半衰期约为 1.91 h。康替唑胺 800 mg 口服每日两次治疗皮肤软组织感染,疗效与对照药物利奈唑胺类似,均超过 93%,康替唑胺所致白细胞和血小板减少更少见。口服制剂已经上市,静脉注射剂正在临床研究。

## 五、四环素类

### 1. 依拉环素

一种新型完全合成的含氟四环素衍生物,2018年8月 FDA 批准其注射剂上市,用于成人复杂性腹腔感染治疗。依拉环素抗菌活性优于替加环素,对临床常见革兰阳性、阴性需氧及兼性厌氧菌,大多数厌氧菌以及头孢菌素、大环内酯类、 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂多重耐药菌均具有广泛的抗菌活性。蛋白结合率为 71.4%~82.5%,具有非线性浓度依赖性关系。该药主要通过细胞色素 P<sub>450</sub> 酶 3A4 和黄素单加氧酶介导的氧化代谢,主要从粪便中排泄,少量经肾脏排泄,在肾功能不全或轻度至中度肝功能不全的患者(Child-Pugh 分级 A、B)中不需要调整剂量,但 Child-Pugh C 级患者需要调整剂量。依拉环素耐受性

良好,轻度的剂量相关的恶心和轻度静脉炎较常见。腹腔感染依拉环素治疗组患者总不良事件发生率较碳青霉烯组患者更高,特别是恶心的发生率更高,但严重不良事件停药的患者没有显著差异。

## 2. 奥马环素

奥马环素是米诺环素衍生物,2018年10月FDA批准其用于治疗成人急性皮肤和皮肤软组织细菌性感染及社区获得性细菌性肺炎。奥马环素对多种需氧革兰阳性、革兰阴性细菌和厌氧菌及一些非典型病原体具有较强的体外活性,对革兰阳性菌活性与伊拉环素相似,对革兰阴性菌活性弱于伊拉环素。奥马环素口服生物利用度为34.5%。奥马环素在人体内基本不被代谢,口服300 mg奥马环素后,81.1%从粪便中、排泄,14.4%经尿液排泄。奥马环素的 $t_{1/2}$ 为13.5~17.1 h。对于肝肾功能损害的患者,不需要调整奥马环素剂量。奥马环素在治疗急性社区获得性肺炎及细菌性皮肤和皮肤软组织感染方面疗效不逊于利奈唑胺或莫西沙星。奥马环素耐受性良好,最常见的不良反应为胃肠道反应(恶心、呕吐)和注射部位局部不适。

## 六、拓扑异构酶抑制剂

### 1. 吉布达星

吉布达星(gepotidacin)是首个三氮乙酰萘拓拓扑异构酶抑制剂,通过选择性地与细菌DNA促旋酶和拓拓扑异构酶IV相互作用来发挥作用,但其作用位点不同于喹诺酮类药物。吉布达星对多种细菌具有体外活性,包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和大肠埃希菌等。口服吉布达星的绝对生物利用度为45%,血浆蛋白质结合率为33%,尿液中回收率约为60%,消除半衰期为9.94~11.6 h。严重肾功能不全需要调整吉布达星剂量或给药频率。对于疑似或确诊革兰阳性菌皮肤软组织感染患者,吉布达星治疗(静脉注射和口服)均安全有效的。吉布达星安全性良好,最常见不良反应有恶心、腹泻、呕吐、腹胀、头痛、转氨酶升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高等。

### 2. Zoliflodacin

与吉布达星同属三氮乙酰萘拓拓扑异构酶抑制剂,对革兰阳性菌和淋球菌具有较强抗菌作用,其对我国临床分离多重耐药淋球菌MIC<sub>90</sub>为0.125 mg/L,敏感率100%。单次口服200或300 mg治疗泌尿生殖系统淋球菌感染,有效率96%,与单次肌肉注射500 mg头孢曲松疗效相当。

### 3. 奈诺沙星

奈诺沙星(nemonoxacin)为无氟喹诺酮类抗生素,在我国被批准用于治疗CAP奈诺沙星对革兰阳

阴性细菌以及非典型病原体(包括MRSA和耐万古霉素菌株)均具有较强的抗菌活性。体外抗菌活性均优于环丙沙星和左氧氟沙星,与莫西沙星相似,但对结核分枝杆菌无抗菌活性。奈诺沙星口服能迅速吸收,具有较高的生物利用度(近100%)。奈诺沙星在人体中广泛分布,血浆蛋白结合率约为16%。奈诺沙星主要通过肾脏排泄,72 h内约60%~70%以原型经尿排出,消除半衰期为10~12 h。奈诺沙星的安全性/耐受性良好,主要不良反应包括胃肠道紊乱、中性粒细胞减少、白细胞减少、头晕、头痛和血清转氨酶升高等。

## 七、其他类型

### 1. 普卓米星

新一代注射用氨基糖苷类药物,为西索米星的衍生物,2018年FDA批准上市,用于治疗敏感菌引起的成人复杂性尿路感染。对大多数革兰阳性、阴性需氧菌均具有良好体外抗菌活性,包括产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)及碳青霉烯类耐药的肠杆菌科。与其他氨基糖苷类药物一样,普卓米星具有浓度依赖性杀菌活性。普卓米星血浆蛋白结合率约为20%,主要通过肾脏排泄,在肾功能正常的患者中其平均血浆清除半衰期约为3.5 h。中度肾功能不全患者,普卓米星给药需要调整剂量。普卓米星每日一次给药方案在治疗由肠杆菌科(包括耐多药菌株)引起的复杂性尿路感染的疗效并不劣于美罗培南。普卓米星常见不良反应以轻、中度消化道和中枢神经反应为主,包括耳鸣、耳部不适、头痛、嗜睡、恶心、感觉减退、头晕和视力模糊,停药后可恢复。相较于同类其他药物,普卓米星肾毒性明显较低。

### 2. 来法莫林

来法莫林(lefamulin)是首个在人体中可以全身使用的新型半合成截短侧耳素,现已获得美国FDA批准用于成人CAP的治疗。来法莫林通过与50S核糖体亚基的肽基转移酶中心结合来抑制细菌生长,对大多数常见呼吸道病原体具有有效的抗菌活性,包括大环内酯类耐药肺炎链球菌、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌以及流感嗜血杆菌和非典型呼吸道病原体。来法莫林具有良好的PK/PD特性,表现出时间依赖性杀菌作用,与其抗菌活性最相关的药效学参数是 $fAUC_{0-24}/MIC$ 。血浆蛋白结合率为80%~87%,可快速渗透到人体组织。来法莫林在体外能被CYP450酶代谢,特别是作为CYP3A的底物和抑制剂。来法莫林的消除半衰期约为9~12 h。来法莫林对成人CAP的疗效不劣于莫西沙星,有效率分别为89.3%和

90.5%。来法莫林安全性良好，最常见的不良反应为低血钾、恶心、失眠和输注部位疼痛。

(参照肖永红发表于血流感染细菌监测 BRICS)

## 药物警戒

### 欧盟修订厄他培南说明书警示肾损害患者的中毒性脑病风险

欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)近期根据对EudraVigilance数据库以及文献中可用证据的评估,认为厄他培南(Ertapenem)与相关的脑病事件存在合理的因果关系,肾功能损害患者的恢复期可能会延长。

PRAC要求厄他培南产品特征摘要进行以下内容的修订:

#### 1. “特殊警告和注意事项”项下增加以下内容:

**脑病:** 已有使用厄他培南导致脑病的相关报道。如果怀疑出现厄他培南诱发的脑病(如肌阵挛、癫痫发作、精神状态改变、意识水平低下),应考虑停用厄他培南。肾功能损害患者发生厄他培南诱发脑病的风险较高,其缓解时间可能延长。

2. “不良反应”表格中,将“脑病”作为18岁及以上成人、发生频率未知的不良反应增加到神经系统损害项下。

### 日本警示头孢哌酮舒巴坦的过敏反应相关的急性冠状动脉综合征风险

日本厚生劳动省(MHLW)和药品和医疗器械管理局(PMDA)发布消息,要求同时含有头孢哌酮和舒巴坦药品的产品信息进行修订,以包括过敏反应相关的急性冠状动脉综合征的风险。头孢哌酮钠和舒巴坦钠用于治疗对这些成分敏感的感染性疾病。

日本在过去的3年里共报告了2例过敏反应相关的急性冠状动脉综合征(这些病例中药品和事件之间有合理的因果关系),其中包括1例死亡病例(该病例药品与事件发生后死亡之间存在合理的因果关系)。MHLW/PMDA咨询了专家顾问后得出结论,认为有必要修订药品说明书。说明书修订摘要如下:

1. 在“重要注意事项”项下的休克、过敏反应部分增加“过敏反应相关的急性冠状动脉综合征”。

2. “临床显著不良反应”项下的“休克、过敏反应(呼吸困难等)”应修订为“休克、过敏反应(呼吸困难等)、过敏反应相关的急性冠状动脉综合征”。

### 加拿大警示含阿莫西林药品的无菌性脑膜炎潜在风险

2021年12月10日,加拿大卫生部发布消息,将更新含阿莫西林产品的加拿大产品专论(CPM),以包含无菌性脑膜炎风险的信息。

加拿大卫生部审查了21例(3例加拿大病例、18例国际病例)使用含阿莫西林产品的无菌性脑膜炎病例,其中20例来自科学文献,1例(加拿大病例)来自加拿大警戒数据库。所有病例均为成人。在21例病例报告中,发现7例(1例加拿大患者)与使用含阿莫西林产品很可能有关,14例(2例加拿大患者)与使用含阿莫西林产品可能有关。在7例很可能有关的病例中,4例与阿莫西林有关,3例与阿莫西林/克拉维酸有关;在14例可能有关的病例中,10例与阿莫西林有关,4例与阿莫西林/克拉维酸有关。加拿大卫生部还评估了一项关于WHO数据库中国际病例的研究,该研究支持无菌性脑膜炎风险与使用阿莫西林之间的关联性。

加拿大卫生部对现有信息的审查得出结论,认为使用含阿莫西林的产品与无菌性脑膜炎风险之间可能存在联系。加拿大卫生部将与制造商合作,将无菌性脑膜炎风险纳入尚未包含此安全性信息的含阿莫西林产品的CPM中。

### 澳大利亚警示克林霉素胶囊和注射剂的急性肾损伤的风险

2022年2月3日,澳大利亚治疗产品管理局(TGA)发布消息,澳大利亚产品信息(PI)中增加了关于克林霉素胶囊和注射剂潜在肾毒性的新警告,此警告不是之前已知的与该药品相关的不良事件,医务人员应考虑监测某些患者的肾功能。注射剂和胶囊的产品信息已更新,以包括以下信息:

#### 1. 特殊警告和使用注意事项

克林霉素具有潜在的肾毒性,已有急性肾损伤包括急性肾功能衰竭的报告。因此,对存在肾功能不全或同时服用肾毒性药物的患者进行治疗时,应考虑监测肾功能,如果治疗时间延长,则应进行肾功能监测。

#### 2. 不良反应

上市后经验:肾脏和泌尿系统疾病:急性肾损伤(频率未知)。

上述这些信息也将纳入仿制药的产品信息中。

澳大利亚也有急性肾损伤的报道。截至2021年11月17日,TGA已收到与全身用克林霉素相关的5例肾损伤和5例急性肾损伤的报告,在澳大利亚尚未收到急性肾衰竭的病例报告,但是境外报告的急性肾衰竭病例也很少。