专家述评

文章编号:1000-5404(2013)23-2498-04

值得期待的新β内酰胺酶抑制剂阿维巴坦及其复合制剂



杨 帆,王明华 (200040 上海,复旦大学附属华山医院抗生素研究所,卫生部抗生素临床药理重点实验室)

[关键词] 阿维巴坦;β内酰胺酶抑制剂;丝氨酸β内酰胺酶
[中图法分类号] R978.1 [文献标志码] A

Avibactam, an anticipated new β-lactamase inhibitor and its combination

Yang Fan, Wang Minghua (Institute of Antibiotics, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics of Ministry of Health, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

[**Abstract**] Avibactam is a synthetic non-β-lactam, β-lactamase inhibitor that inhibits the activities of Ambler class A and C β-lactamases and some class D enzymes. The addition of avibactam enhances the antimicrobial activity of cephalosporins against β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and some anaerobic bacteria. The pharmacokinetics of avibactam followed a two-compartment model and was not affected by the co-administration of ceftazidime. The maximum plasma drug concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) of avibactam were increased linearly with the doses ranging from 50 to 2 000 mg. The mean volume of distribution and half-life of avibactam are 22 L and 2 h respectively. Like ceftazidime, avibactamis primarily really excreted, and its clearance was correlated with creatinine clearance. Clinical trials to date have showed that ceftazidime/avibactam was well tolerated and as effective as carbapenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection.

[**Key words**] avibactam; beta-lactam inhibitor; serine beta-lactamses

Corresponding author: Yang Fan, E-mail:fanyang9@fudan.edu.cn

β内酰胺类抗生素是临床最为常用的抗菌药物。近10年世界范围内分离的肠杆菌科细菌、非发酵革兰阴性菌由于产超广谱β内酰胺酶(ESBLs)、AmpC酶和碳青霉烯酶(KPC),对青霉素类、头孢菌素类、β内酰胺酶抑制剂复方制剂乃至碳青霉烯类抗生素耐药现象严重。产KPC酶是目前肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药的最主要原因。产β内酰胺酶的细菌对如喹诺酮类、氨基糖苷类、多粘菌素、替加环素等其他类别抗菌药物亦可耐药,给治疗带来重大挑战[1-2]。目前临床迫切需要新抗菌药物来应对困局。阿维巴坦(Avibactam,NXL104,AVE1330A)是新的非β内酰胺类β内酰胺酶抑制剂,针对丝氨酸为活性位点的β内酰胺酶而设计,可广泛抑制Ambler A、C类和某些D类的β内酰胺酶,显示出在克服细菌产β内酰胺酶耐药难题的潜能。

1 结构与作用机制

阿维巴坦的化学结构式为(1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,相对分子质量为265.25。阿维巴坦与β内酰胺类在结构上的关键区域非常接近:阿维巴坦位置7的羰基与头孢菌素的β内酰胺类的羰基相似。阿维巴坦钠盐为水溶性,室温时在水溶液中非常稳定。

阿维巴坦与β内酰胺酶形成共价结合,其7位的羰基碳原子与β内酰胺酶的活性位点丝氨酸形成氨基甲酸酯键。X线晶体衍射已经证明阿维巴坦与具有丝氨酸活性位点的各种β内酰胺酶形成共价结合,质谱分析显示这种结合由一个简单的反应完成,共价结合是可逆的,并不像与其他β内酰胺类结合时出现不可逆的重组现象[3]。阿维巴坦与β内酰胺酶共价结合后复合物的

[通信作者] 杨 帆,男,博士,副教授,硕士生导师。上海市医学会感染与化疗学会委员兼秘书。获国家重大科技专项重大新药创制子课题及上海市自然科学基金等课题资助。以第一作者或通信作者发表论文10余篇。参加《抗菌药物临床应用指导原则》及10余部专著编写。主要从事感染性疾病诊治、抗感染药物临床评价、细菌耐药性研究和抗菌药物管理工作。E-mail:fanyang9@fudan.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131022.1553.021.html(2013-10-22)

半衰期($T_{1/2}$)为 7 d,远较他唑巴坦(5 h)长[4]。

2 抑酶作用及其复合物抗菌活性

2.1 抑酶作用

β 内酰胺酶根据氨基酸和核苷酸序列可分为丝氨酸 β 内酰胺酶(Ambler A 组、C 组和 D 组)和金属酶(B 组),现有的酶抑制剂克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦主要抑制 A 组的 β 内酰胺酶,阿维巴坦抑酶谱更广,可抑制 A 组(包括 ESBL 及 KPC 酶)、C 组(主要是 AmpC 酶)和部分 D 组 β 内酰胺酶(如 OXA-48),且抑制作用更强。阿维巴坦抑制一个 β 内酰胺酶分子仅需 1 ~5 个阿维巴坦分子,他唑巴坦和克拉维酸则需要 55 ~214 个分子[4-5]。

比较阿维巴坦、克拉维酸和他唑巴坦对 A、C 类 β 内酰胺酶的半数最大抑制浓度(IC_{50})显示:阿维巴坦对碳青霉烯酶 KPC-2 和 C 类 β 内酰胺酶,显著优于其他的酶抑制剂(表 1)[4,6]。

表 1 阿维巴坦和其他 β 内酰胺酶抑制剂的抑酶作用(IC_{50},nmol/L)

β 内酰胺酶	阿维巴坦	克拉维酸	他唑巴坦
A 组			
TEM-1	8	58 ~130	32 ~40
SHV-4	1.5 ~3	4 ~5	55 ~120
KPC-2	38 ~170	6 500 ~ >100 000	4 100 ~80 000
CTX-M-15	5	12	6
C 组			
AmpC	128	>100 000	4 600
P99	80 ~100	>100 000	1 300 ~5 000

2.2 复方制剂的抗菌活性

阿维巴坦本身并不具有抗菌活性,但可增强头孢他啶和头孢罗膦对产 β 内酰胺酶肠杆菌科细菌的抗菌活性。

2.2.1 头孢他啶/阿维巴坦 研究显示,阿维巴坦可大幅降低头孢他啶对产 β 内酰胺酶肠杆菌科细菌的最低抑菌浓度(MIC)[7]。对于产 A 类 ESBLs 者,MIC 降低 4 ~1 024 倍;对于 D 类产 ESBLs 者,MIC 降低 2 ~512 倍;对于 KPC 类碳青霉烯酶,MIC 可降低 32 ~8 192 倍;对于 C 类 β 内酰胺酶(染色体编码或质粒编码),MIC 降低 2 ~512 倍;对于产 B 类金属酶者,阿维巴坦则无效[6]。阿维巴坦仅轻度提高头孢他啶铜绿假单胞菌的抗菌活性,MIC 降低约 4 倍,并不增加头孢他啶对不动杆菌属的抗菌活性[6]。见表 2。阿维巴坦大幅增加头孢他啶对脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌、普雷沃菌属、卟啉单胞菌的抗菌活性,但未使头孢他啶对其他的拟杆菌属、难辨梭状芽孢杆菌等厌氧菌的 MIC 降至 CLSI 提出的耐药折点(≥32 mg/L)以下[8-10]。

2.2.2 头孢罗膦/阿维巴坦 阿维巴坦可显著增强头孢罗膦对产如 KPC 等碳青霉烯酶、AmpC 酶(染色体或质粒介导)、OXA-48 酶以及 CTX-M、K1 等 ESBL 的肠杆菌科细菌的抗菌活性。4 mg/L 的阿维巴坦可降低头孢罗膦对产丝氨酸碳青霉烯酶等 β 内酰胺酶菌株的 MIC 4 ~8 192 倍。阿维巴坦不影响头孢罗膦对 MRSA 的抗菌活性[11-12]。美国 75 个医学中心 2010 -2011 年分离 20 089 株细菌的药物敏感性试验研究[13]显示:头孢罗膦/阿维巴坦对 4 908 株肠杆菌科细菌的 MIC_{90} 为 0.25 μg/mL,最高的 MIC 为 4 μg/mL,其中对美罗培南不敏感雷伯菌属的 MIC_{90} 为 1 μg/mL(表 3)。

表 2 头孢他啶/阿维巴坦对革兰阴性需氧菌的抗菌活性

革兰阴性需氧菌	MIC_{90}(μg/mL)		MIC_{90}
	头孢他啶	TAZ/AVB	降低倍数
弗劳地枸橼酸杆菌	>32	0.5	>64
其他的枸橼酸杆菌属	>32	0.5	>64
产气肠杆菌	>32	0.5	>64
阴沟肠杆菌	>32	1	>32
肠杆菌属	>32	1	>32
头孢他啶耐药	>32	2	>16
产 AmpC 酶及膜孔蛋白丢失	256	1	256
大肠埃希菌	2	0.25	8
产 ESBL	32	0.25	128
高产 AmpC 酶	64	0.5	128
产 ESBL 及高产 AmpC 酶	>64	0.12	>512
肺炎克雷伯菌	1	0.5	2
产 ESBL	>64	1	>64
产 OXA-48 碳青霉烯酶	512	0.5	1 024
产 KPC	>512	1	≥512
产 ESBL 合并膜孔蛋白丢失	512	1	512
克雷伯菌属	32	0.5	64
产 ESBL	>32	2	>16
对碳青霉烯类耐药	>32	2	>16
摩根摩根菌	8	0.12	64
吲哚阳性变形杆菌属	8	0.25	32
沙门菌属	0.5	0.5	1
粘质沙雷菌	2	0.5	4
洋葱伯克霍尔德菌	>128	>128	1
铜绿假单胞菌	32	8	4
产 AmpC	>128	>128	1
内源性 MexA/OprM	8	8	1
鲍曼不动杆菌	32	>16	–
产 OXA 碳青霉烯酶	>128	>128	1
亚胺培南耐药	>32	>32	1

TAZ/AVB:头孢他啶/阿维巴坦,MIC 浓度以头孢他啶浓度计算

表 3 头孢罗膦/阿维巴坦的体外抗菌活性(μg/mL)

病原菌和抗菌药(菌株数)	MIC_{50}	MIC_{90}	范围
肠杆菌科(4 908)			
头孢罗膦/阿维巴坦	0.06	0.25	≤0.03 ~4
头孢罗膦	0.12	32	≤0.001 5 ~ >32
头孢曲松	≤0.06	8	≤0.06 ~ >8
头孢他啶	0.12	8	≤0.015 ~ >32
氨苄西林/舒巴坦	8	>32	≤0.25 ~ >32
哌拉西林/他唑巴坦	2	16	≤0.5 ~ >64
美罗培南	≤0.12	≤0.12	≤0.12 ~ >8
庆大霉素	≤1	2	≤1 ~ >8
左氧氟沙星	≤0.5	>4	≤0.5 ~ >4
替加环素	0.25	1	≤0.03 ~ >4
铜绿假单胞菌(213)			
头孢罗膦/阿维巴坦	4	16	0.5 ~ >32
头孢罗膦	16	>32	1 ~ >32
头孢他啶	2	32	0.5 ~ >32
哌拉西林/他唑巴坦	8	>64	≤0.5 ~ >64
美罗培南	0.5	8	≤0.06 ~ >8
庆大霉素	≤1	4	≤1 ~ >8
左氧氟沙星	1	>4	≤0.12 ~ >4

3 药代动力学

3项Ⅰ期临床研究对50~2 000 mg阿维巴坦单剂的药代动力学进行了研究(表4)。其中1项不同剂量单剂给药(50~2 000 mg)的研究显示,阿维巴坦的药代动力学呈线性。100 mg剂量(静脉注射大于30 min)给药后,阿维巴坦的浓度符合二室模型,有一个快速分布期,C_{max}约为5.0 mg/L,Vd在稳态(Vss)时约为22.5 L[14]。目前,阿维巴坦的蛋白结合率未知,95%通过肾脏清除,清除率与肌酐清除率相关。在健康受试者中的半衰期为1.7~2.1 h。在复杂腹腔感染的临床研究中发现患者的阿维巴坦清除率较健康受试者高62%[6]。在6例无尿的患者中,100 mg阿维巴坦在血液透析前30 min静脉注射,血透4 h,总清除率为9.29 L/h,约54%的药物通过透析清除,与头孢他啶类似。

阿维巴坦和头孢他啶的药物代谢动力学十分相似。头孢他啶、头孢罗膦与阿维巴坦的药物代谢过程无相互影响[6,15]。

4 临床研究

一项前瞻性国际多中心双盲随机对照试验比较了试验组(头孢他啶/阿维巴坦2 000/500 mg,每天3次给药,联合甲硝唑500 mg,每天3次给药)与对照组(美罗培南1 000 mg,每天3次给药)治疗复杂性腹腔内感染的住院患者时的安全性和疗效[16]。受试患者年龄18~90岁,包括男性及女性,感染部位包括:阑尾(47.3%),胃和十二指肠(25.6%),小肠和结肠(17.2%),胆囊、肝脏、脾脏(9.4%),病原菌对2种治疗方案的药物敏感。2组疗程为5~14 d。共有203例入选,试验组和对照组分别有68、76例可临床评价患者。临床有效(完全治愈或治疗结束后2周感染症状和体征明显改善),试验组为91.2%(62/68),对照组为93.4%(71/76),2组无统计学差异($P=0.60$)。2组细菌清除率亦相仿,试验组为91.2%,对照组为93.4%。对头孢他啶耐药(MIC>8 mg/L)革兰阴性杆菌,试验组细菌清除率96.2%(25/26),美罗培南组为94.1%(16/17)。试验组和对照组的不良事件发生率分别为64.4%(安全性评估人群101例)和57.8%(安全性评估人群102例)。发生率超过5%的不良事件包括恶心、呕吐、腹痛、发热、伤口渗出、咳嗽、血尿、肝酶上升(ALT、AST、ALP)、血小板计数及白细胞计数上升。药物相关的不良事件发生率,试验组为15%,对照组为17%。不良事件的类型和频率在2组相似,但试验组出现胃肠道不良事件更多(恶心、呕吐、腹痛),对照组则肝酶(ALT、AST、ALP)上升更为常见。试验组和对照组分别有9例和11例患者出现严重不良事件,其中仅试验组1例肝酶上升被判为与药物相关。

另一项前瞻性多中心、研究者盲态的随机研究比较了试验组(头孢他啶/阿维巴坦500/125 mg,每天3次给药)与对照组(亚胺培南/西司他丁500 mg,每天3次给药)治疗复杂性尿路感染的疗效和安全性[17]。入选者包括急性肾盂肾炎(59.7%)或其他复杂性尿路感染(40.3%)患者(包括男性及女性,18~90岁),感染病原体为革兰阴性菌,对2种研究药物均敏感。两组治疗疗程为7~14 d。如患者在接受最少4 d的研究药物治疗后达到临床改善的标准(退热大于24 h,恶心、呕吐缓解,症状、体征缓解),则更换至口服环丙沙星500 mg,每12小时1次或其他恰当的口服药(最长不超过14 d)。总共有135例患者接受治疗,其中62例为微生物学可评价患者(试验组27例,对照组35例)。微生物学有效率试验组为70.4%,对照组为71.4%,2组间无统计学差异($P>0.05$)。微生物学可评价人群临床有效率试验组为85.7%,对照组为80.6%。对于头孢他啶耐药菌(最低抑菌浓度>8 mg/L)感染,试验组有6例患者(6/7)获得微生物学有效,对照组为9例(9/11)。不良事件在试验组为67.7%(安全性评价人群69例),对照组为76.1%(安全性评价人群67例)。发生率超过5%的不良事件包括便秘、腹泻、腹痛、腹胀、头痛、头晕、胸痛、焦虑、失眠、注射部

表4 阿维巴坦在健康受试者中的药物代谢动力学($\bar{x}\pm s$)

受试者	年龄	n	剂量(mg)	C_{max}(mg/L)	AUC[(mg·h)/L]	Vss(L)	$T_{1/2}$(h)	CL(mL/min)
年轻健康男性[a]		70	50	2.67±0.37	3.72±0.41	22.50±2.00	1.99±0.42	206.90±19.90
			100	5.09±1.68	8.36±1.67			
			250	12.10±2.40	19.70±2.20			
			500	29.00±16.80	38.50±10.40			
			1 000	49.60±10.90	87.10±13.90			
			1 500	101.00±21.00	146.00±15.00			
			2 000	124.00±29.00	186.00±28.00			
健康男性	20~37岁	8	500	33.83±4.24	49.86±6.27	NR	2.09±0.64	169.30±20.50
健康女性	23~44岁	8	500	101.00±21.00	146.00±15.00	NR	1.71±0.09	172.30±30.30

a:未查到年龄;C_{max}:药物血浆峰浓度;AUC:血浆浓度-时间曲线下面积;Vss:稳态分布容积;$T_{1/2}$:清除半衰期;CL:清除率;NR:未报道

位反应、ALT升高、背痛、高血压。试验组药物相关的不良事件发生率为35.3%，对照组为50.7%，但这些不良事件在停用研究用药、改为口服药时仍继续存在。药物相关的严重不良事件在试验组有3例，分别为药物过量、腹泻、肾功能衰竭，在对照组有1例，表现为血肌酐上升。

一项双盲、随机、安慰剂对照的Ⅰ期临床试验对超大剂量的头孢他啶/阿维巴坦(3 000/2 000 mg)对心脏复极的影响进行研究。头孢他啶/阿维巴坦对QT间期影响与生理盐水安慰剂组相似[6]。

5 展望

丝氨酸β内酰胺酶，包括Ambler A类的ESBLs、染色体或质粒介导的C类β内酰胺酶以及KPC等碳青霉烯酶，是目前抗感染治疗的重大挑战。阿维巴坦可抑制上述β内酰胺酶，阿维巴坦与头孢他啶和头孢罗膦的复合制剂，对由于产上述酶耐药的肠杆菌科细菌具有良好的抗菌活性，治疗腹腔感染(联合甲硝唑)和复杂性尿路感染的疗效与碳青霉烯类相仿。提示含阿维巴坦β内酰胺酶复合制剂的出现是应对当前革兰阴性菌耐药挑战的重要进展，值得临床期待。

但是，由于已报道Ⅱ期临床试验为保证2组受试病例可比性，未纳入碳青霉烯耐药细菌感染病例，含阿维巴坦的β内酰胺酶复合制剂治疗产丝氨酸碳青霉烯酶细菌感染的临床疗效尚待进一步临床试验证实。并且，阿维巴坦对金属β内酰胺酶无抑制作用，革兰阴性菌还存在通透性改变等其他耐药机制，含阿维巴坦的β内酰胺酶复合制剂并不能解决革兰阴性菌现有耐药，临床尚需要更多新抗菌药物尤其新靶位药物。

参考文献：

[1] Bush K. Alarming β-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Curr Opin Microbiol, 2010, 13(5): 558 – 564.

[2] Drawz S M, Bonomo A. Three decades of beta-lactamase inhibitors [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(1): 160 – 201.

[3] Ehmann E, Jahic H, Ross P L, *et al*. Avibactam is a covalent, reversible, non-β-lactamβ-lactamase inhibitor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(29): 11663 – 11668.

[4] Stachyra T, Pechereau M C, Bruneau J M, *et al*. Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12): 5132 – 5138.

[5] Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, *et al*. *In vitro* activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 410 – 417.

[6] Zhanel G G, Lawson C D, Adam H, *et al*. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination[J]. Drugs, 2013, 73(2): 159 – 177.

[7] Livermore D M, Mustaq S, Warner M, *et al*. NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases[J]. J-Antimicrob-Chemother, 2008, 62(5): 1053 – 1056.

[8] Dubreuil L J, Mahieus S, Neut C, *et al*. Anti-anaerobic activity of a new β-lactamase inhibitor NXL104 in combination with β-lactams and metronidazole[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(6): 500 – 504.

[9] Citron D M, Tyrrell K L, Merriam V, *et al*. *In vitro* activity of ceftazidime-NXL104 against 396 strains of beta-lactamase-producing anaerobes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3616 – 3620.

[10] Citron D M, Goldstein E J C. *In Vitro* Activity of NXL104/Ceftazidime against beta-Lactamase Producing Anaerobic Bacteria[J]. Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 49: 162.

[11] Mushtaq S, Warner M, Williams G, *et al*. Activity of chequerboard combinations of ceftaroline and NXL104 versus beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(7): 1428 – 1432.

[12] Castanheira M, Sader H S, Farrell D J, *et al*. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more β-lactamases and methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying various staphylococcal cassette chromosome mec types[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4779 – 4785.

[13] Lahiri S D, Mangani S, Durand-Reville T, *et al*. Structural insight into potent broad-spectrum inhibition with reversible recyclization mechanism: avibactam in complex with CTX-M-15 and Pseudomonas aeruginosa AmpCβ-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(6): 2496 – 2505.

[14] Merdjan H, Tarral A, Girard A M, *et al*. Safety, Single Dose Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Beta-Lactamase Inhibitor NXL104 in Healthy Young Male Adults[C]. Chicago: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007.

[15] Riccobene T A, Su S F, Rank D. Single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftaroline fosamil in combination with avibactam in healthy subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(3): 1496 – 1504.

[16] Lucasti C, Popescu I, Ramesh M K, *et al*. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase Ⅱ trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(5): 1183 – 1192.

[17] Vazquez J A, Gonzalez-Patzan L D, Stricklin D, *et al*. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(12): 1921 – 1931.

(**收稿**:2013-06-28;**修回**:2013-09-29)

(编辑 张 维)