

2017年国家级继续医学教育项目 临床合理用药评价新进展培训班



主办单位：长沙市中心医院
2017年8月
湖南长沙

李焕德教授简介



中南大学药学院 教授, 博士生导师
中南大学湘雅二医院 1级 主任药师
中国药学会(21.22.23.24)届 理事
中华医学会临床药学会 常委
中国医院药学专业委员会 委员
中国药理学会TDM专委会 副主任
湖南省药学会 理事长
湖南医学会临床药学专委会 主委
中南药学杂志 主编
中国现代应用药学杂志 副主编
临床药学统编教材 主编

主要研究方向:

体内药物分析与临床药物代谢动力学,在该研究领域已发表论文380多篇,SCI 80多篇主编著作17部

Tel: 0731-4436720 13908484372

Email: Li53HD @ medmail.com.cn

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



李焕德

[Li532HD @ medmail.com.cn](mailto:Li532HD@medmail.com.cn)

(2017.8.18 长沙中心医院继教班)

8/11/2017



中南大学湘雅二医院

The Second Xiangya Hospital of Central South University



提 纲

- 一. MDR 菌的挑战
- 二. 耐药G⁺ 菌的定义与类型
- 三. 耐药G⁺ 菌的分布与耐药现状
- 四. 抗耐药G⁺ 菌药物及新药研发进展
- 五. 总结

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



一. MDR 菌的挑战

* 国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知

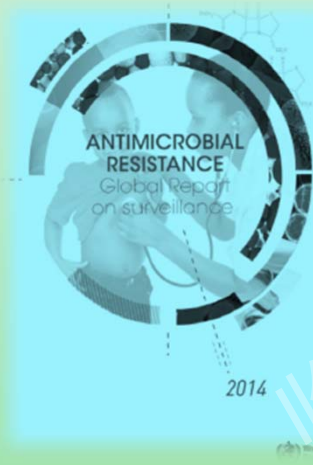
国卫办医发 [2017] 10 号

1. 细菌耐药已成为全球公共健康问题，2016G20 杭州峰会上，细菌耐药问题被列入主要议题并写入公报。71 届联大上，世界各国对细菌耐药问题进行了讨论，成为联大有史以来讨论的第四个卫生议题
2. 严格落实品种品规，其中碳青霉烯类注射控制在 3 个品规内，… 原则上每 2 年，最短不少于 1 年应进行目录调整
3. 加强感染控制科、临床微生物室和临床药学科的学科建设，规范用药行为，促进在合理用药中的作用
4. 加强监测……
5. 要加强预防使用、联合使用和静脉输注抗菌药物管理，强化碳青霉烯类及替甲环素等特殊使用级抗菌药物管理
6. ……
7. ……



一. MDR 菌的挑战

* WHO 发布的全球细菌耐药报告



2014 年4月, WHO 发布了基于 114 个会员国资料的《2014全球抗菌药物耐药调查的报告》**抗菌药物广泛耐药性,已经出现在世界每一个角落** 《Nature》 **关注末日危机:后抗生素时代即将到来!** “在后抗生素时代即使是普通感染和轻伤也有可能致命而这已经不是什么关于世界末日的幻想故事,这种情况很可能就在二十一世纪发生”

World Health Organization 2014. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on surveillance



一. MDR 菌的挑战

* WHO 发布全球细菌耐药报告



23,000 死亡/年 \cong 1架巨型喷气式飞机坠机/周

世界其他地区的评估数据与此类似



一. MDR 菌的挑战

* **超级细菌**:对大多数临床常用抗生素耐药细菌 “*ESKAPE*”

Enterococcus faecium(屎肠球菌)



Staphylococcus aureus(金黄色葡萄球菌)



Klebsiella pneumoniae(肺炎克雷伯菌)



Acinetobacter baumannii(鲍氏不动杆菌)



Pseudomonas aeruginosa(铜绿假单胞菌)



Enterobacter species(肠杆菌)





一. MDR 菌的挑战

* 目前临床常见的 G⁺ 致病球菌

➤ 上世纪70年代出现 MRSA 以来,革兰氏阳性耐药菌逐渐上升,90年代后,出现了更多难治性 MDR 阳性球菌

* 耐甲氧西林金葡菌 (MRSA)

* 耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MASE)

* 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)

* 耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP)

* 耐万古霉素肠球菌 (VRE)



二. 耐药阳性菌的定义与类型

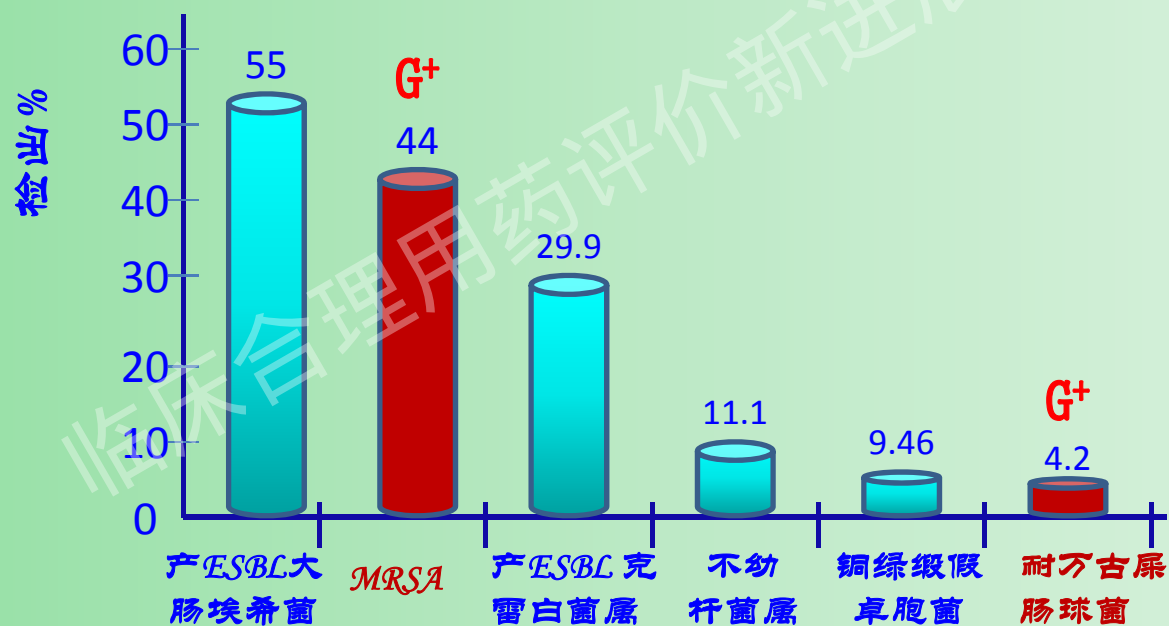
引起全球关注的耐药 G⁺ 菌：耐甲氧西林葡萄球菌 (MRSA) .
耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP) .耐万古霉素肠球菌 (VRE)
及耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (VRSA)

近年革兰阳性菌感染增多,对抗菌药物耐药性亦见增多,成为临床的重要课题.据全美 43 个医学中心统计,菌血症病原菌中 G⁺ 菌占 59.6%,葡萄球菌属占 38.6%



三. 耐药阳性菌的分布与耐药现状

* CHINET 耐药监测显示,我国耐药菌检出率,在 ES K P E 中 G⁺ MRSA 为主

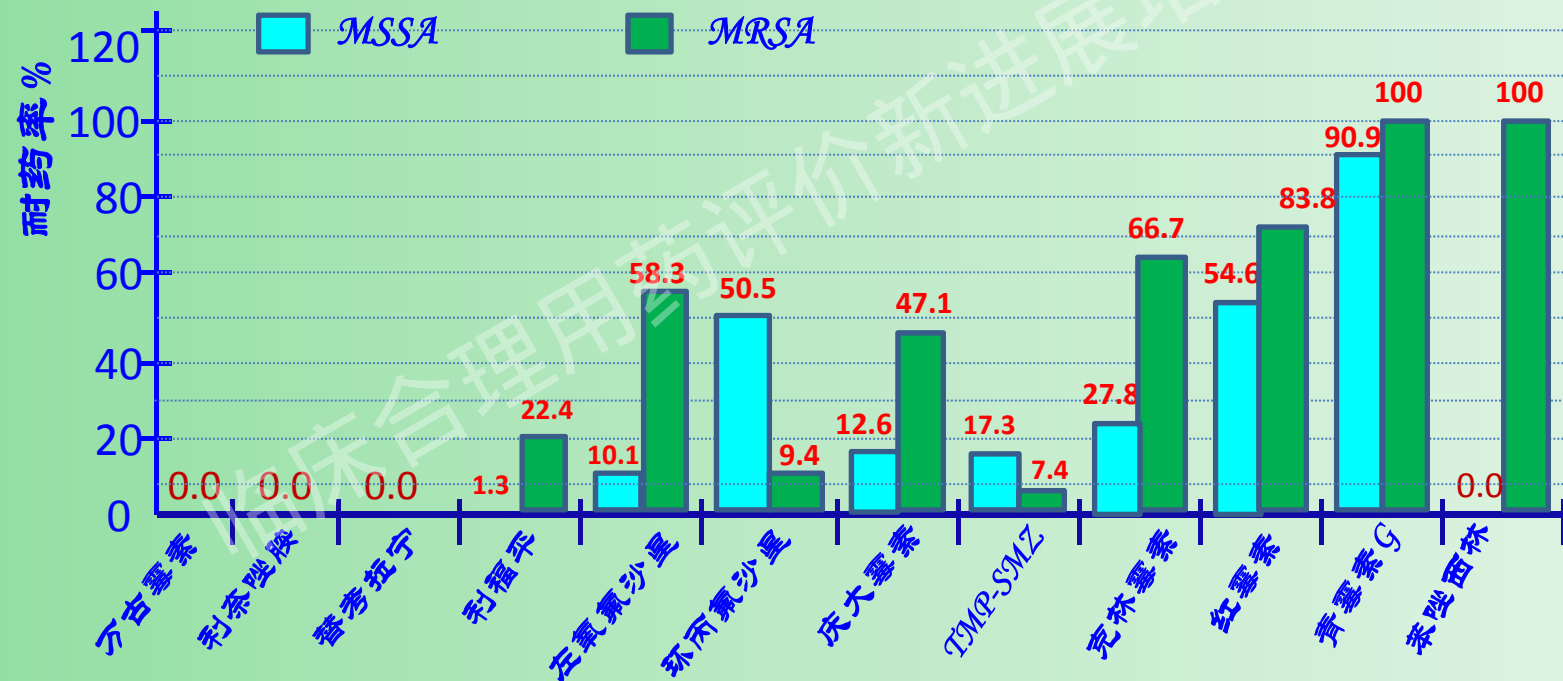


CHINET 2016



三. 耐药阳性菌的分布与耐药现状

* *MSSA* (7967 株). *MRSA* (5245 株) 对抗菌药物的耐药率 (%)

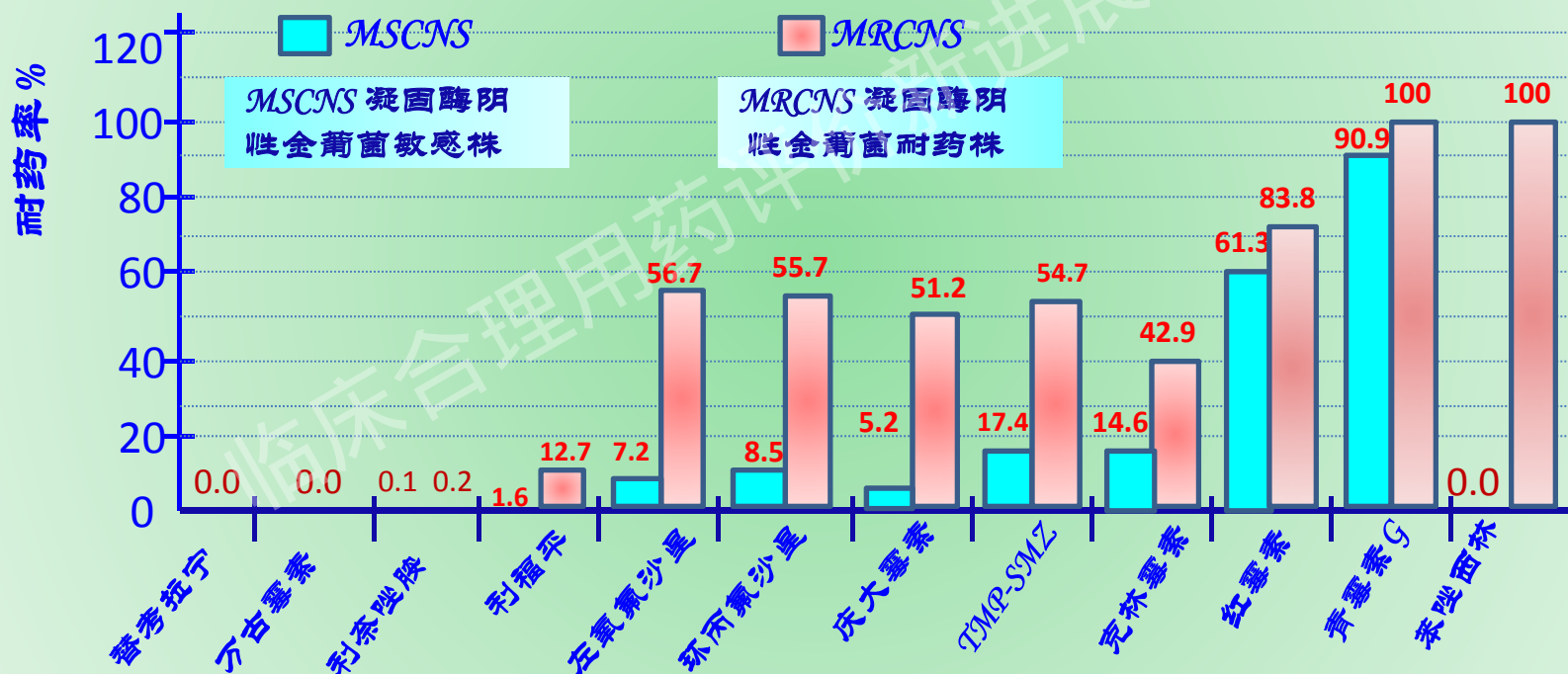


CHINET 2016



三. 耐药阳性菌的分布与耐药现状

* MSCNS (1471 株). MRCNS (5701 株)对抗菌药物的耐药率 (%)

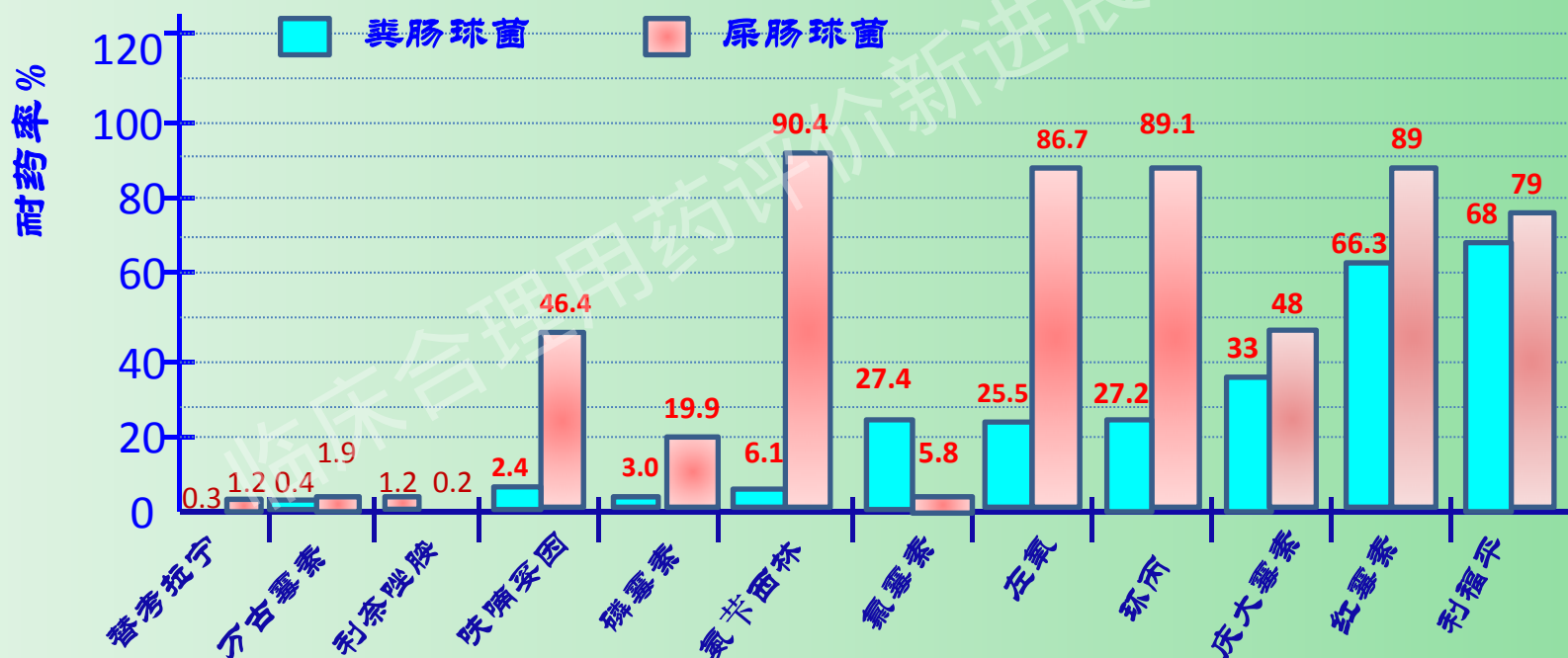


CHINET 2016



三. 耐药阳性菌的分布与耐药现状

* 粪肠球菌(5402株)和屎肠球菌(6473株)对抗菌药物的耐药率(%)



CHINET 2016



四. 常用抗耐药G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 目前临床常用的抗MDR G⁺ 菌药物

- * 糖肽类：万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁
- * 噁唑烷酮类：利奈唑胺 (2000 US)
- * 四环素类：米诺环素、替加环素
- * 环脂肽类：达托霉素、达巴万星、特拉万星
- * 链阳菌素类：奎奴普丁/达福普丁(1999英国)

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



四. 常用抗耐药G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 目前临床常用的抗MDR G⁺ 菌药物的特点比较

致病菌	万古霉素	替考拉宁	利奈唑胺	达托霉素
PRSP	+	+	+	-
MRSA	+	+	+	+
MRSE	+	+	+	+
屎肠球菌 (VRE)	N/A	N/A	+	+
粪肠球菌 (VRE)	+	+	+	+



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

常用于治疗革兰氏阳性菌感染的药物作用比较

感染部位	万古霉素	替考拉宁	利奈唑胺	达托霉素	替甲环素
皮肤及软组织感染	++	++	+++	+++	+++
肺炎	++	++	+++	-	+
导管相关 血流感染	++	++	+	+++	+
血流感染	++	++	+	+++	+

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

治疗革兰氏阳性菌感染药物组织渗透性比较

组织/体液	万古霉素 (%)	替考拉宁 (%)	利奈唑胺 (%)
骨	7-13	50-60	60
脑脊液	0-18	10	70
肺上皮细胞 衬液	11-17	48-332	450
炎症渗出液	---	77	104
肌肉	30	40	94
腹透液	20	40	61
汗液	—	—	55

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

G⁺ 耐药菌导致各种感染的治疗推荐

疾病	推荐药物	推荐等级	
		成人	儿童
骨关节炎	万古霉素	B II	A II
	达托霉素	B II	C III
	利奈唑胺	B II	C III
	TMP/SMZ+利福平	B II	
	克林霉素	B II	A II
菌血症	万古霉素	A II	A II
	达托霉素	A I	C III
	大剂量达托霉素	B III	C III
	利奈唑胺		C III
	克林霉素		B III

《2011IDS 指南共识:成人及儿童 MRSA 感染》

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

G⁺ MRSA导致菌血症与感染性心内膜炎的治疗推荐

疾病	推荐药物	成人剂量	儿童剂量	推荐等级	补充说明
菌血症	万古霉素	15-20 mg/kg/剂 IV 每 8-12 H	15 mg / kg/剂 IV Q 6 H	A II	不推荐将庆大霉素或利福平加入万古霉素
	达托霉素	6 mg/kg/剂 IV QD	6-10 mg / kg/剂 IV QD	AI/CIII	对于成人患者部分专家推荐较高剂量 8-10mg/kg给药 孕期分级 B
感染性心内膜炎 自体瓣膜感染			同菌血症		
感染性心内膜炎 人工瓣膜感染	万古霉素	15-20 mg/kg/剂 IV 每 8-12 H	15mg/kg/剂 IV Q 6 H		
	庆大霉素	1mg/ kg / 剂 IV Q8 H	1mg/kg/剂 IV 每 6h	BIII	
	利福平	300mg/kg PO/IV 每 8h	《2011IDS 指南共识:成人及儿童MRSA感染》		

耐药 G⁺ 菌感染及主要抗菌药物



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

几种常用抗 G⁺ 耐药菌感染药物的适应症比较

适应症	万古霉素	利奈唑胺素	替考拉宁	达托霉素
肺炎		✓	✓	X
皮肤软组织感染		✓	✓	✓
血流感染		CRBSI / FDA	✓?	✓
感染性心内膜炎		X	✓?	✓
脑膜炎	✓	✓	X	X
肺脓肿		X	✓	X
脓胸		X	✓	X
腹膜炎		X	✓	X
骨髓炎		X	✓	✓
关节炎		X	✓	✓



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--1

- 目前为止众多权威指南推荐万古霉素为治疗 MRSA 感染首选
- 应用时间最长，经受了安全性、有效性考验，至今对金葡菌敏感性仍与替考拉宁、利奈唑胺、达托霉素相当
- 对 MRSA 所致各部位感染都可选用
- 三重抗菌作用机制
 - 1) 影响细胞膜通透性
 - 2) 抑制细胞壁合成
 - 3) 抑制细菌浆内 RNA 合成，有别于其他同类药物



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--2

* 主要优缺点

- 肾功能损害，但在 TDM 介导下，控制靶浓度范围精准使用剂量完全可控
- 有明确的临床疗效和杀灭细菌的 PK/PD 指标， $AUC_{0-24} / MIC > 400$ ，稳态谷浓度为 $15-20 \text{ mg/L}$ ，优化的防细菌突变 PK-PD 指标为治疗期间内维持谷浓度在 $15-20 \text{ mg/L}$ ，重症患者可到 $25-30 \text{ mg/L}$ ， $AUC_{24} / MPC > 15$
- 红人综合征 随着药品质量的改进及用药规范化已很少发生。
- 透过 BBB 能力较弱

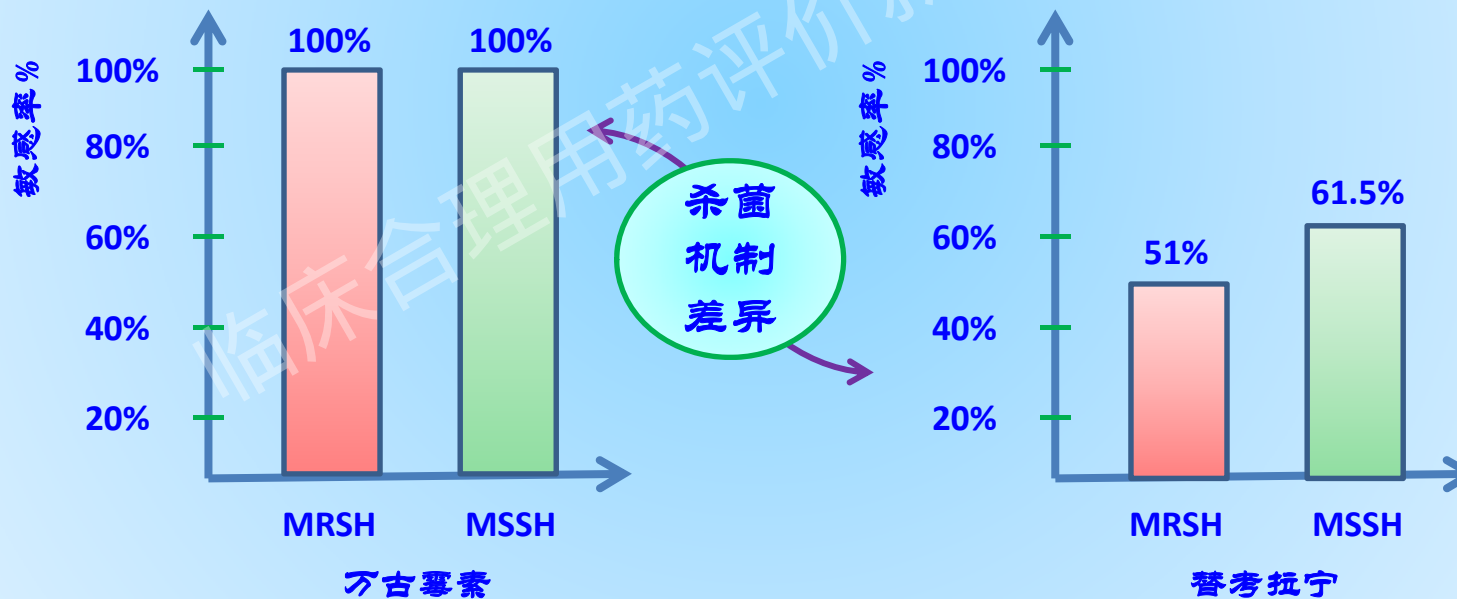


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--3

* 与替考拉宁对葡萄球菌敏感性的比较



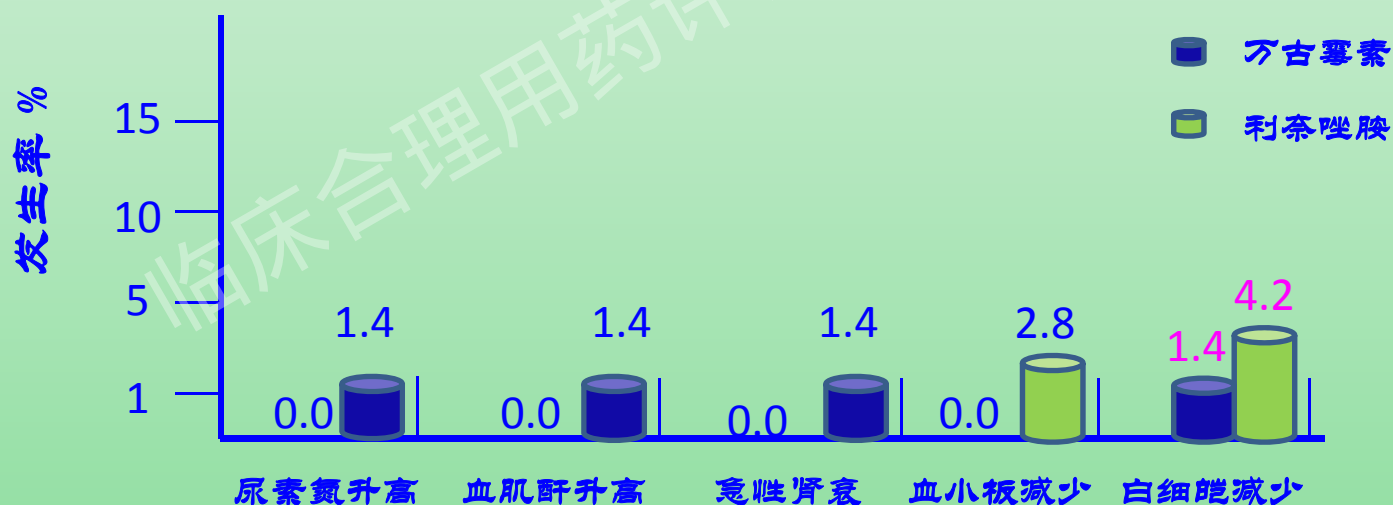


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--4

* 肾毒性及血液系统ADR 与利奈唑胺的比较



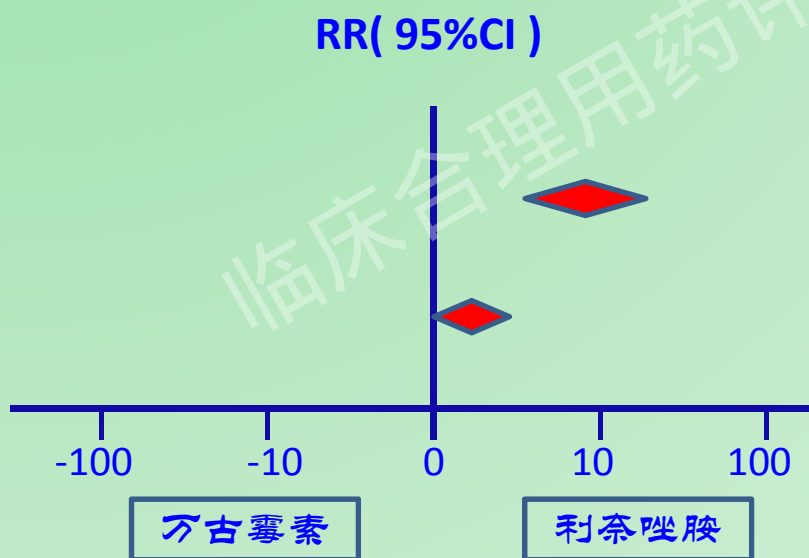


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--5

* 血小板减少的 ADR 与利奈唑胺的比较 (来自二项荟萃分析资料)



1. 对于革兰阳性菌感染病人治疗时, 利奈唑胺引起血小板减少的发生率是万古的11.72倍
2. 对院内获得性革兰阳性菌感染者利奈唑胺引起血小板减少的发生率是万古的1.93倍

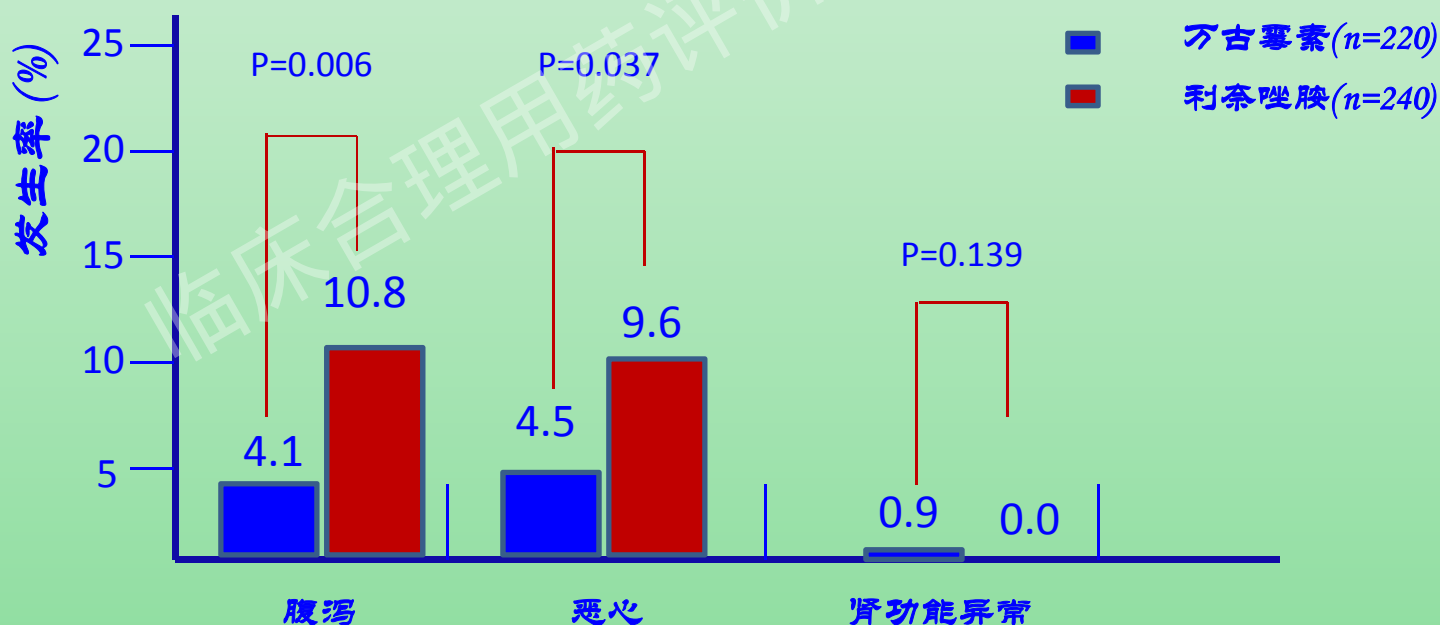


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--6

* 其他ADR与利奈唑胺的比较





四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

万古霉素--8

IDSA 指南对万古霉素的使用建议

63. 重症感染,如MRSA引起的菌血症, 感染性心内膜炎, 骨髓炎, 脑膜炎, 肺炎和严重软组织感染(坏死性筋膜炎), 推荐万古霉素且谷浓度应达到15-20ug/ml (B-II)
64. 对肾功能正常, 且非肥胖的大多数皮肤软组织感染患者,传统剂量1gq12h足够, 且不需监测血浓度
65. 对重症感染且肥胖、肾功不全(透析),或者VD不稳定的患者建议监测血药谷浓度(AII)
65. 不建议持续注射(AII)



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

利奈唑胺--1

- 全新作用机制，与万古霉素相比肾毒性较小
- 双通道排泄的药动学特点
- 良好临床和微生物学特点，是ICU治疗AKI及高危患者G⁺感染的理想选择
- 分子量小，脂溶性高，具良好透过BBB特点，中枢神经系统G⁺感染的理想选择
- 可口服，生物利用度高，便于序贯给药



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药物在严重染性疾病治疗中的应用及推荐

利奈唑胺--2

临床选择

1. 怀疑耐药 G⁺ 菌感染的重症肺炎—HAP 或 VAP (插管大于 7 天)
2. 怀疑耐药 G⁺/G⁻ 菌混合感染
3. 同时具有以下因素之一的 MRSA 感染
 - * 老人(65Y以上)/儿童
 - * 潜在或已有肾功能不全
 - * 需要或预计需要使用对肾功能有损害的药物者
 - * 万古霉素 MIC » 1ug/ml 及 VISA/HVISA
 - * 近期使用过糖肽类药物
 - * 既往有万古霉素或替考拉宁治疗失败者

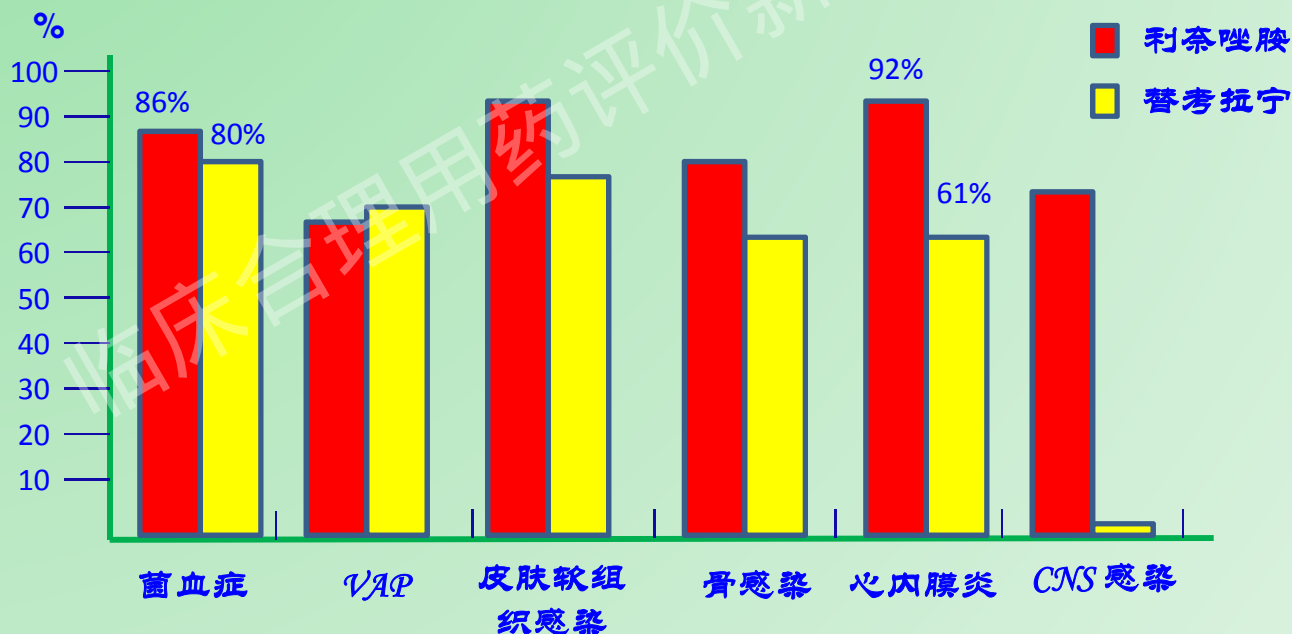


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药在严重感染性疾病治疗中的应用及推荐

利奈唑胺--3

利奈唑胺治疗各部位感染与替考拉宁的比较





四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药在严重感染性疾病治疗中的应用及推荐

替考拉宁--1

- * **特点:** 为万古霉素结构改进, 连结了脂肪酸侧链, 增加了脂溶性, 更易进入组织
- * **作用机制:** 破坏细菌的细胞壁, 使细菌停止生长
- * **抗菌谱:**
 - 对金葡菌的抗菌活性比万古霉素强2-4倍
 - 对链球菌包括肺炎链球菌、梭状芽孢杆菌的抗菌活性优于万古霉素
 - 对凝固酶阴性葡萄球菌的作用与万古霉素相近
 - 对肠球菌的抗菌活性比万古霉素强4-8倍
 - 对耐万古霉素的 VanB、VanC、VRE 仍较敏感



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药在严重感染性疾病治疗中的应用及推荐

替考拉宁--2

* 药动力学特点:

- 口服不吸收,肌注生物利用度达94%
- 蛋白结合率为 90-95%,给药后能快速分布到皮肤、骨、肾、支气管、肺和肾上腺中,在胆汁中也有一定分布
- 难以透过BBB,对中枢感染无效



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药在严重感染性疾病治疗中的应用及推荐

替考拉宁--3

* 临床适应症

- 严重皮肤软组织感染
- 菌血症
- 下呼吸道感染
- 泌尿系感染
- 骨关节感染
- 败血症
- 心内膜炎
- 腹膜炎



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药在严重感染性疾病治疗中的应用及推荐

替考拉宁--4

* 不良反应

- 使用时间较长者,可能出现红斑、局部疼痛、血栓性静脉炎
偶有皮疹、瘙痒等变态反应
- 部分患者还可能出现肝、肾功能和中枢神经系统损害



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

抗耐药 G⁺ 菌药在严重感染性疾病治疗中的应用及推荐

替考拉宁--5

* 与万古霉素相比的优点

- 耳、肾毒性更低, 无红人综合症的副反应
- $T_{1/2}$ 长, 每天只需给药一次
- 给药途径更方便, 可肌注或静脉注射
- 不需要常规 TDM



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--1

- * 环脂肽类抗生素(玫瑰孢链菌素+正萘酸)
- * 2003年FDA批准用于皮肤软组织感染
- * 2005年批准用于金黄色葡萄球菌感染的菌血症和心内膜炎
- * 2007年中国进行仿制开发和销售



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--2

* 药理学特点及作用机制

➤ 抗菌作用

第一步 结合到细菌细胞膜上，亲脂尾端不可逆的插入细胞膜中

第二步 尾端在细胞上起离子通道作用

第三步 细菌细胞内钾离子通过形成的离子通道外流,因而细菌细胞快速去极化,失去合成DNA、RNA及蛋白质能力,从而致细菌死亡



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--3

* 药理学特点及作用机制

1. 亲脂尾端只能插入 G⁺ 菌细胞膜，对 G⁻ 菌无作用
2. 与其他抗生素不同，对静止期细菌也有显著杀灭作用
3. 对附着于医疗装置表面及有生物被膜的细菌显著有效

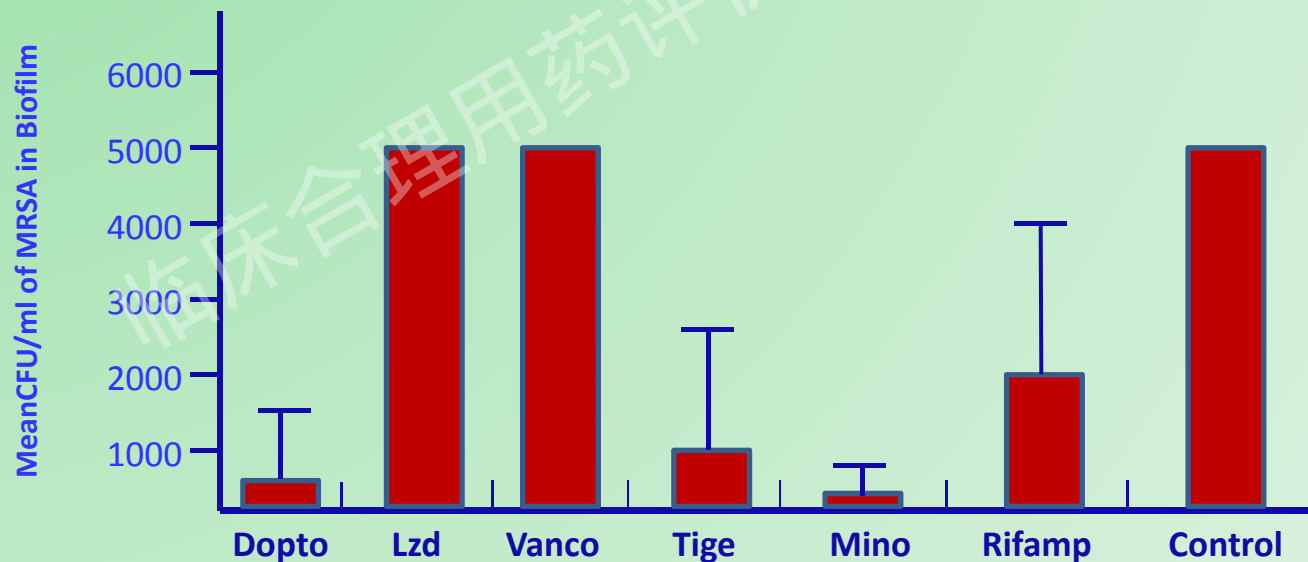


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--5

对于形成生物被膜的金黄色葡萄球菌具有很强的穿透力



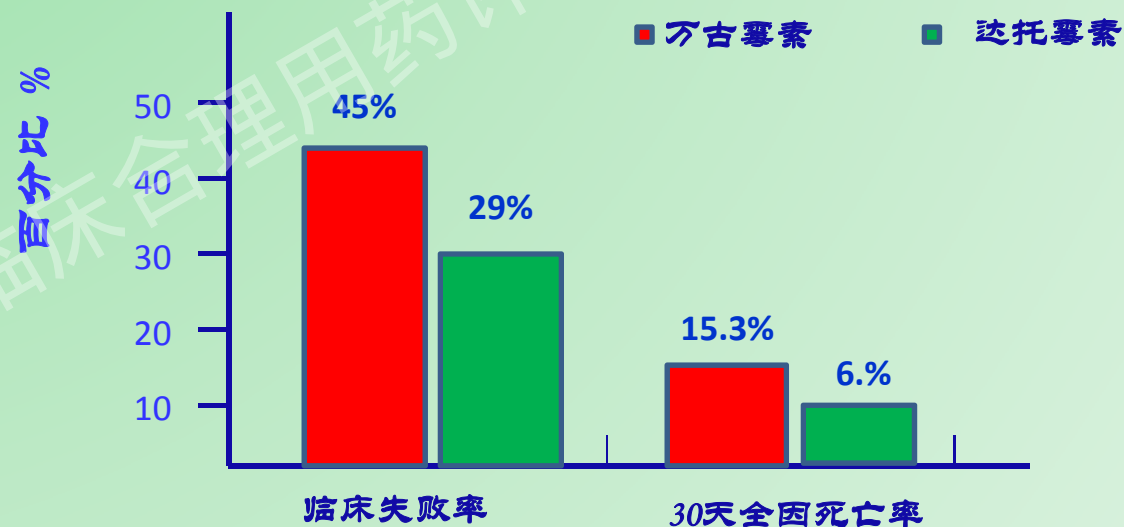


四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--6

与万古霉素相比,治疗 MRSA 血流感染,减少临床失败率和死亡率均有显著优势





四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--7

达托霉素临床应用推荐要点及证据

1. 达托霉素作为 MRSA 血流感染和自体瓣膜感染性心内膜炎的治疗方案, 证据等级及推荐为 AI 高于万古霉素 AII
2. 达托霉素在成人复杂性 SSTI 治疗中与万古霉素、利奈唑胺 等推荐相同 均为 AI
3. 在骨髓炎和化脓性关节炎 治疗中, 与万古霉素、利奈唑胺 等推荐相同 均为 BII



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--8

IDSA MRSA 指南

患有菌血症或自体瓣膜感染性心内膜炎的成人，万古霉素为主要药物，达托霉素为替代

治疗	成人用量	证据等级	评价
万古霉素	15-20mg / kg / 剂 IV Q8-12 h	AII	不建议在万古中加庆大(AII) 或利福霉素(AI)
达托霉素	6mg / kg / 剂 IV QD	AI	一些专家建议使用 8-10mg / kg / 天 IV QD

治疗持续时间

非复杂性菌血症—至少2周
复杂性菌血症—至少4-6周
自体瓣膜感染性心内膜炎 - 6周



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--8

达托霉素在血流感染治疗中国内外指南及专家共识

指南	达托霉素的推荐
2015年SEIMC金黄葡萄球菌菌血症和心内膜炎诊断与治疗指南	导管相关败血症(MRSA/MSSA) A-I
2011年IDSA MRSA诊疗指南	A-I
2011年中国MRSA感染专家共识更新版	常用抗MRSA药物治疗
2009年IDSA导管相关血流感染指南	A-II

SEIMC 西班牙临床传染和微生物学会

IDSA 美国感染病协会



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--9

➤ 达托霉素的分布和代谢

- * 达托霉素在 0.5-12mg / kg 范围内呈线性动力学
- * 代谢 $T_{1/2}$ 为 8.1 h, 可每天给药一次
- * 主要清除途径, 80% 经肾脏排泄, 肾功能有损伤者(肌酐清除率小于 30ml/min) 给药隔间时间加倍(6mg/kg Q48h)
- * VD 0.1L/KG, 主要分布于血清和间液, 优先分布于血流丰富的脏器中
- * 年龄、性别、肝功能损害、感染类型等因素对药代动力学无临床意义的影响



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达托霉素--10

➤ PK/PD: AUC_{0-24} / MIC 与给药方案密切相关

➤ 优化临床疗效和细菌杀灭的 PK-PD 指标为

* C_{max}/MIC 为 5-94; AUC_{0-24} / MIC 388-537, 剂量为 4-6 mg / kg / d

➤ 优化的防细菌突变的 PK-PD 指标为

* 优化剂量 8-12 mg / kg / d

* 优化疗程大于 14 天



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达巴万星 (Daibavancin)--1

药理作用与机制

达巴万星属糖肽类新型抗生素，其作用机制与万古霉素和替考拉宁相同，通过与初生细胞壁五肽 D-丙氨酰-D-丙氨酸末端结合，干扰细胞壁合成，阻止交联

FDA2014年优先审评的品种，用于 G⁺ 菌引起的急性皮肤和皮肤结构感染

美国注册 *Dalvance*™ 达巴万星，冻干粉西林瓶 500mg，复溶后静脉输注



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达巴万星 (Daibavancin)--2

适应症

只用于被证明为敏感菌或强烈怀疑为敏感菌所致皮肤和皮肤结构感染

剂量和给药方法

G⁺ 菌引起的急性皮肤和皮肤结构感染成人, 推荐2剂方案, 1000mg 接着一周后500mg, 30min 静脉滴注, 肾功能受损肌酐清除率小于30ml/min 和未透析者, 推荐2剂方案为750mg 接着一周后375mg. 定期血透者不需调整剂量



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达巴万星 (Daibavancin) --3

药代动力学

本品 1000 mg 给药后在健康人中代谢动力学为三房室模型

参 数	单次 1000mg	
C_{max} (mg/L)	287 (13.9) ¹	分布: 1000mg IV 后 93% 和血浆白蛋白结合, 皮疱液中浓度在 30mg/l 以上直至 7 天 代谢: 不经肝脏 P450 酶代谢, 无代谢性相互作用 排泄: 单次 1000mg 给药后 70 天粪便中排出约 20%, 42 天后尿中排出原型药为总量的 33%, 12% 为代谢物, 羟基达巴万星
AUC_{0-24} (mg.h/L)	3185 (12.8) ¹	
AUC_{0-7d} (mg.h/L)	11160 (41.) ²	
AUC_{0-inf} (mg.h/L)	23443 (40.9) ²	
末端 $T_{1/2}$ (h)	346 (16.5) ^{2,3}	
CL (L/h)	0.0513 (46.8) ²	
1. 数据来自 50 名健康志愿者. 2. 数据来自 12 名健康志愿者. 3. 数据来自患者群体药动力学分析. 有效半衰期约 8.5 天 (204h)		



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

达巴万星 (Daibavancin) --4

常见不良反应

不良反应类型	达巴万星(n=1778)	对照组(n=1224)
恶心	98 (5.5 %)	78 (6.4 %)
呕吐	50 (2.8 %)	37 (3.0 %)
腹泻	79 (4.4 %)	72 (5.9 %)
头痛	83 (47.7 %)	59 (4.8 %)
皮疹	48 (2.7 %)	30 (2.4 %)
瘙痒	38 (2.1 %)	41 (3.3 %)

* 对照组所用药物包括：利奈唑胺、头孢唑林、头孢氨苄和万古霉素



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

特拉万星 (Telavancin, Vibativ)--1

2009年9月FDA首次批准上市，**脂肽类**抗生素，适用于治疗成人患者由敏感 G⁺ 菌引起的并发皮肤和皮肤结构感染 (cSSSI)

药理学机制

特拉万星通过干扰肽聚糖的聚合和交联，抑制细菌细胞壁的合成并结合到细胞膜上破坏膜的屏障功能



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

特拉万星 (Telavancin, Vibativ)--2

适应症

特拉万星只用于治疗被证明或强烈怀疑是由敏感细菌所引起的感染

剂量和给药方法

1. 并发皮肤和皮肤结构感染, 18 岁以上患者推荐 10mg/kg, 60min 内静脉输注, 每 24 h 一次, 共 7-14 天
2. 肾损害者, 因本品主要从肾清除, 肌酐清除率小于 50ml/min 者需调整剂量



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

特拉万星 (*Telavancin, Vibativ*)--3

药代动力学特点

本品 10 mg/kg 给药后在健康人的代谢动力学参数

参 数	单次给药(n=12)	多次给药(n=36)
C_{max} (mg/L)	93.6 ± 14.2	108 ± 26
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h/L)	747 ± 129	—
AUC_{0-24} (mg.h/L)	666 ± 107	780 ± 125
$T_{1/2}$ (h)	8.0 ± 1.5	8.1 ± 1.5
CL (ml/h/kg)	13.9 ± 2.9	13.1 ± 2.0
V_{ss} (ml/kg)	145 ± 23	133 ± 24



四. 常用抗耐药 G⁺ 菌药物及新药研发进展

➤ 抗耐药 G⁺ 菌新药研发进展

特拉万星 (Telavancin, Vibativ) --4

临床试验中主要 ADR 发生率与万古霉素比较

主要 ADR	特拉万星 (n=929)	万古霉素 (n=938)
寒战	4 %	2 %
泛发性瘙痒	3 %	6 %
恶心	27%	15%
呕吐	14%	7 %
腹泻	7 %	8 %
食欲减退	3 %	2 %
味觉障碍	33%	7 %
瘙痒	6 %	13%
输注部位红斑	3 %	3 %



五. 总结

- 耐药菌不断出现, 给抗感染治疗提出挑战, 感染性疾病越来越多, 而新药开发越来越难, 应珍惜和合理使用现有药物
- 尽管大量强效抗菌药物用于临床, 但近年感染性疾病死亡率有增无减, 特别是耐药菌不断出现, 更加大了抗感染治疗的难度
- 抗感染治疗是临床最困难的用药决策, 应充分考虑到病人—细菌—药物之间的关系
- 药物安全、有效是临床用药中的首位, 但信价比和社保负担也应做为重要因素考虑。



谢谢聆听.再见!

临床合理用药评价新进展培训班