

# 新型氨基糖苷类药物 plazomicin 的临床应用研究进展

王亚乐, 谢小倩, 赵则月, 罗沙沙(综述), 李晓天(审校)

基金项目: 河南省科技厅攻关项目(编号:162102310540)

作者单位: 471000 洛阳,河南科技大学第一附属医院药学部(王亚乐); 450001 河南,郑州大学药学院(谢小倩,赵则月,罗沙沙,李晓天)

作者简介: 王亚乐(1993-),女,硕士研究生,药师,研究方向:临床药理。E-mail:405975181@qq.com

通讯作者: 李晓天(1964-),男,药学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:临床药理。E-mail:lixt@zzu.edu.cn

**[摘要]** plazomicin 是一种由西索米星为起始原料,经化学合成而得的新型氨基糖苷类药物,对大多数多药耐药菌具有较高的活性。与其他氨基糖苷类药物相似,plazomicin 通过与细菌核糖体 30S 亚基结合抑制细菌蛋白质的合成。对大多数氨基糖苷类修饰酶有效,但不能抑制 16S rRNA 甲基化酶。该文对 plazomicin 的化学结构、抗菌机制、耐药机制、体内外抗菌活性、药动学、药效学、临床应用以及药物配伍方面作一综述。

**[关键词]** Plazomicin; 抗菌活性; 临床应用; 复杂性尿路感染

**[中图分类号]** R 978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1273-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.23

**Research progress in the clinical application of a novel aminoglycoside plazomicin** WANG Ya-le, XIE Xiao-qian, ZHAO Ze-yue, et al. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

**[Abstract]** Plazomicin is a novel aminoglycoside that is chemically synthesized from sisomicin with enhanced activity against most multidrug-resistant pathogens. Similar to other aminoglycosides, plazomicin inhibits protein synthesis by binding to the bacterial 30S ribosomal subunit. Plazomicin is engineered to overcome the most common aminoglycoside-modifying enzymes, but is not active against 16S rRNA methyltransferase. In this paper, we review the chemical structure, antibacterial mechanism, mechanism of drug resistance, antibacterial activity in vitro and in vivo, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical application and drug compatibility of plazomicin.

**[Key words]** Plazomicin; Antibacterial activity; Clinical application; Complicated urinary tract infection(cUTI)

近年来由于抗生素的不合理使用,细菌耐药性的产生成为了全球公共卫生领域的一个巨大挑战<sup>[1]</sup>。多药耐药革兰阴性菌(multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB)包括 MDR-鲍曼不动杆菌、MDR-铜绿假单胞菌、产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBLs)和碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)引起的严重感染往往使临床医师面临无药可医的局面<sup>[2]</sup>。由于抗生素研发的步伐滞后于细菌耐药率增加的速度,为了推动新型抗菌药物的研发,美国传染病协会提出“10×20”计划,呼吁在 2020 年前开发和监管批准 10 种新型、有效和安全的抗菌药物<sup>[3]</sup>。plazomicin 是由 Achaogen 公司开发的新一代氨基糖苷类药物,

并且在 2018-06 被美国食品和药物管理局批准用于由有限或无替代治疗选择的某些肠杆菌科细菌引起的复杂性尿路感染(complicated urinary tract infection, cUTI)的成年患者<sup>[4]</sup>。plazomicin 是目前唯一一种每天给药一次治疗 cUTI 的氨基糖苷类药物。本文对 plazomicin 的化学结构、抗菌机制、耐药机制、体内外抗菌活性、药动学(pharmacokinetics, PK)、药效学(pharmacodynamics, PD)以及临床应用等方面作一综述,以期对 plazomicin 的应用提供参考。

## 1 化学结构和作用机制

plazomicin 是西索米星的氨基糖苷衍生物,通过与细菌核糖体 30S 亚基结合来抑制细菌蛋白质的合成<sup>[5]</sup>。plazomicin 和西索米星结构如图 1 所示<sup>[6]</sup>。在

西索米星的 C6' 位引入羟乙基以及 C1 位羟氨基丁酸修饰使 plazomicin 免受大多数氨基糖苷类修饰酶 (aminoglycoside-modifying enzymes, AMEs) 的影响。与本体西索米星相比, plazomicin 抗菌活性在一定程度上有所降低, 然而这些化学修饰增强了 plazomicin 对携带 AME 分离株的活性, 但不能抑制 16S rRNA 甲基化酶<sup>[7]</sup>。

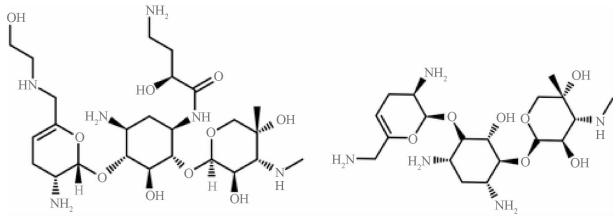


图1 plazomicin(左)和西索米星(右)的分子结构

## 2 耐药机制

在目前的研究中, 细菌对 plazomicin 耐药主要通过产生 16S rRNA 甲基化酶使其失去抗菌活性。并且有研究报道 16S rRNA 甲基化酶能够与其他抗性机制共存, 已经发现 plazomicin 对产金属  $\beta$ -内酰胺酶 NDM 的细菌无活性, 研究结果显示这些产 NDM 的菌株中经常有 ArmA 或 RmtC 16S rRNA 甲基化酶的存在<sup>[8]</sup>。除此之外, 其他的氨基糖苷类抗性机制(例如外排泵和外膜孔蛋白)也可诱导细菌对 plazomicin 产生耐药<sup>[5,9]</sup>。

## 3 抗菌活性

**3.1 药敏试验方法的选择** 测试方法对于检测药物在体外的抗菌活性至关重要, 其中包括药敏试验中使用的初始接种物的影响。最近一项研究<sup>[4]</sup>表明, 通过琼脂稀释和肉汤微量稀释方法测定的 plazomicin MIC 之间存在良好的相关性, 细菌高负荷量影响了 25% 的大肠杆菌, 24% 的肺炎克雷伯菌和 7% 的金黄色葡萄球菌分离株最低抑菌浓度 (MIC) 的测定结果, 说明存在接种效应。

### 3.2 体外抗菌活性

**3.2.1 单独用药** plazomicin 是一种广谱抗生素, 在体外已显示出对产 ESBLs 肠杆菌科、CRE 和携带氨基糖苷类修饰酶 (aminoglycoside-modifying enzyme, AME) 基因病原体的活性。Walkty 等<sup>[3]</sup>评估了 plazomicin 对 5 015 株革兰阴性和革兰阳性临床分离株的体外活性, 除奇异变形杆菌以外的所有菌种的 MIC<sub>90</sub>  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , plazomicin 在产或不产 ESBLs 的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌中表现出相当的抗菌活性, 与阿米卡星相比, 对 MDR 铜绿假单胞菌具有相似的活性, 且能有效对抗甲氧西林敏感和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 两者具有相

同的 MIC<sub>50</sub> (0.5  $\mu\text{g/ml}$ ) 和 MIC<sub>90</sub> (1.0  $\mu\text{g/ml}$ ), 这项研究结果为 plazomicin 在临床背景下的进一步评价提供了支持。另外 plazomicin 对黏菌素耐药肠杆菌科细菌也具有较强的活性。近期一项研究结果表明 plazomicin 对黏菌素耐药肠杆菌科细菌的 MIC<sub>90</sub> 为 4  $\mu\text{g/L}$ , 而阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素分别为 32  $\mu\text{g/L}$ 、> 64  $\mu\text{g/L}$ 、64  $\mu\text{g/L}$ <sup>[10]</sup>。除此之外, 多项关于 plazomicin 体外抗菌活性的研究结果<sup>[11-21]</sup>均表明 plazomicin 对产 ESBLs、AME、多药耐药 (multidrug-resistant, MDR) 革兰阴性菌以及耐甲氧西林葡萄球菌显示出较强的抗菌活性。然而在这些研究中分别出现了 23 株 (8%, plazomicin MICs  $\geq 64 \mu\text{g/L}$ )<sup>[14]</sup>, 60 株 (1.4%, plazomicin MICs  $\geq 128 \mu\text{g/L}$ )<sup>[18]</sup>, 5 株 (0.1%, plazomicin MICs  $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ )<sup>[15]</sup>, 1 株 (0.9%, plazomicin MICs 为 256  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>[13]</sup> 携带 16S rRNA 甲基化酶。

**3.2.2 联合用药** 前边综述了单独使用 plazomicin 的体外抗菌活性, 证明了其较强的抗菌活性, 但当出现严重的院内感染时, 常常采用联合用药。Rodríguez-Avial 等<sup>[22]</sup>研究了 plazomicin 单独或与黏菌素、美罗培南、磷霉素和替加环素联合用药对 CRE 的体外活性, 结果显示庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星的 MIC<sub>90</sub> 值分别为 256  $\mu\text{g/L}$ 、64  $\mu\text{g/L}$  和 16  $\mu\text{g/L}$ , plazomicin 的 MIC 值为 0.12 ~ 4 mg/L, MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 值分别为 0.25  $\mu\text{g/L}$  和 1  $\mu\text{g/L}$ , 与黏菌素、美罗培南或磷霉素的联合对 CRE 显示协同作用, 所有组合均未呈现拮抗作用, 因此 plazomicin 可能成为 CRE 引起的感染的一种新的治疗选择。除此之外, 多项体外联合用药研究证明了 plazomicin 联合碳青霉烯类对鲍曼不动杆菌, 联合哌拉西林/他唑巴坦或头孢他啶对 MDR 肠杆菌科细菌以及联合美罗培南对 MRSA 的协同治疗作用<sup>[23-25]</sup>。

### 3.3 体内抗菌活性

**3.3.1 单独用药** 在 Mega 等<sup>[26]</sup>的研究中评价了 plazomicin 对灵长类动物的肺鼠疫模型的功效, 在动物菌血症时给药 (人源化剂量方案, 6.25 mg/kg、12.5 mg/kg 和 25 mg/kg 连续给药 5 d 或 10 d), 安慰剂组动物全部死亡, 接受 plazomicin 治疗的动物存活率与给药时间及给药剂量呈正相关, 13 只死亡的动物基本发生在短疗程和低剂量给药条件下。在存活 36 只动物的血液或组织中没有检测到细菌, 动物的血清化学和血液学参数回到了基线水平<sup>[26]</sup>。除此之外, 另外两项体内研究证明了 plazomicin 在由 MDR 肠杆菌科细菌或者 CRE 引起的败血症和中性白细胞减少症小鼠大腿感染模型<sup>[27]</sup>、食蟹猴吸入性兔热

病<sup>[28]</sup>中的功效。在动物感染模型中评估 plazomicin 的体内抗菌活性,可以为 plazomicin 的临床适应证提供依据,并且对其在临床应用中给药剂量、给药方式和途径等提供重要的参考。

**3.3.2 联合用药** 由于组合抗生素疗法通常用于治疗严重的细菌感染,因此确定抗菌药物的最佳组合以及药物之间的拮抗作用对于临床合理用药意义重大。在具有免疫能力的小鼠败血症模型中,Abdelraouf 等<sup>[29]</sup>评估了 plazomicin 单独或与美罗培南和替加环素联用对肠杆菌科细菌的功效,plazomicin 单一疗法可提高存活率,尤其是对于 plazomicin MIC  $\leq 4 \mu\text{g/L}$  的分离株。此外,美罗培南或替加环素的共同给药可能使生存率进一步提高。这些临床前数据证实了 III 期 CARE 试验的发现,并进一步支持 plazomicin 与美罗培南或替加环素组合在肠杆菌科细菌(包括耐碳青霉烯分离株)引起的败血症中的潜在作用。

## 4 药动学及药效学

**4.1 药动学** 与其他氨基糖苷类药物一样,plazomicin 吸收不良,必须肠胃外给药。plazomicin 主要通过肾脏排泄,肾清除率为 4.19 L/h,占 plazomicin 总清除率的 86.9%。我们对 plazomicin 多项 I 期临床试验进行了汇总,如表 1 所示<sup>[30~32]</sup>。plazomicin 的暴露量随着剂量的增加呈线性和比例增加,单剂量和多剂量 PK 数据相似,即使在最高剂量(15  $\mu\text{g/kg}$ ) 1 次/d 给药后也没有药物积累的迹象<sup>[32]</sup>。另外中度和重度肾功能不全明显影响受试者的最大血药浓度 C<sub>max</sub> 和总清除率等 PK 数据,因此建议对中度或重度肾功能不全的患者进行剂量调整,以达到与正常肾功能患者相似的暴露范围<sup>[30]</sup>。此外,群体药代动力学分析结果支持 plazomicin 以 mg/kg 为单位给药,并需要根据肾脏功能和体重进行剂量调整<sup>[33]</sup>。

表 1 plazomicin 的 I 期临床药代动力学研究

编 号	给药剂量	受试者	药动学参数	
			C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-∞</sub> (h·mg/L)
NCT00822978	1 mg/kg, 单剂量	5 <sup>a</sup> , 健康	8.1 ± 0.8	15 ± 1
	4 mg/kg, 单剂量	5 <sup>a</sup> , 健康	43 ± 7	65 ± 9
	4 mg/kg, 多剂量	6 <sup>a</sup> , 健康	29 ± 5	56 ± 5
	7 mg/kg, 单剂量	5 <sup>a</sup> , 健康	46 ± 7	89 ± 11
	7 mg/kg, 多剂量	6 <sup>a</sup> , 健康	44 ± 7	83 ± 9
	11 mg/kg, 单剂量	6 <sup>a</sup> , 健康	114 ± 27	181 ± 36
11 mg/kg, 多剂量	6 <sup>a</sup> , 健康	104 ± 13	178 ± 28	
15 mg/kg, 单剂量	6 <sup>a</sup> , 健康	144 ± 45	246 ± 39	
15 mg/kg, 多剂量	6 <sup>a</sup> , 健康	142 ± 32	242 ± 24	

续表 1

编 号	给药剂量	受试者	药动学参数	
			C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-∞</sub> (h·mg/L)
NCT01462136	7.5 mg/kg, 单剂量	6 <sup>a</sup> , 肾功能正常	37.9 ± 5.01	136 ± 17.2
	7.5 mg/kg, 单剂量	6 <sup>a</sup> , 轻度肾功能不全	32.8 ± 4.30	138 ± 23.7
	7.5 mg/kg, 单剂量	6 <sup>a</sup> , 中度肾功能不全	39.2 ± 6.43	281 ± 96.0
	7.5 mg/kg, 单剂量	6 <sup>a</sup> , 重度肾功能不全	41.4 ± 7.83	647 ± 259
NCT01514929	15 mg/kg, 单剂量	51 <sup>a</sup> , 健康	76.0 ± 19.6	265 ± 66.5
	20 mg/kg, 单剂量	54 <sup>a</sup> , 健康	96.6 ± 20.7	327 ± 61.2

注:<sup>a</sup> 表示受试人数

**4.2 药效学** 已经在体外和体内研究了 plazomicin 的药效学。与其他氨基糖苷类似,plazomicin 在体外具有快速杀菌作用,属于浓度依赖性抗菌药物,每天只需给药一次。药-时曲线下面积与最低抑菌浓度的比值(AUC/MIC)是与 plazomicin 抗菌效果最相关的 PK/PD 指数<sup>[6]</sup>。最近的一项基于体外感染模型的 PK/PD 研究提出细菌负荷量减少 -1log<sub>10</sub> 的 plazomicin AUC/MIC 值在 30 ~ 60 范围内,这适于转化为人的 PK/PD 模型,且 AUC/MIC 靶值 > 130 可抑制耐药<sup>[34]</sup>。

## 5 临床应用

**5.1 临床适应证** 已经完成了 plazomicin 四项针对性的 I 期 PK 和安全性研究、一项 II 期研究以及两项 III 期临床研究。在多中心、随机、双盲、II 期研究(NCT01096849)中,plazomicin 每天 1 次 15 mg/kg 的剂量,连续 5 d 可有效治疗成人 cUTI,包括耐药肠杆菌科细菌引起的 cUTI<sup>[35]</sup>。随机、双盲的 III 期 EPIC 试验(NCT02486627)比较了 plazomicin 与美罗培南治疗 cUTI 包括急性肾盂肾炎(acute pyelonephritis, AP)的功效,研究结果显示,1 次/d 的 plazomicin 得到了更高的微生物根除和综合治愈率,表明 plazomicin 在治疗由肠杆菌科细菌包括多重耐药菌株引起的 cUTI 和 AP 的疗效不亚于美罗培南<sup>[36]</sup>。多中心、随机、开放标签的 III 期 CARE 试验(NCT01970371)比较了基于 plazomicin 和多黏菌素组合治疗 CRE 引起的严重感染(9 例血流感染,8 例医院获得性或呼吸机相关的细菌性肺炎)的有效性和安全性,在该分析中,接受 plazomicin 治疗的 17 例患者中有 4 例(24%)和接受黏菌素治疗的 20 例患者中有 10 例(50%)(差异, -26%; 95% CI, -55% ~ 6%)出现了全因死亡或与临床重要疾病的相关并发症,但是小样本量限制了对 CARE 试验结果的解释<sup>[37]</sup>。

**5.2 不良反应** 已知氨基糖苷类药物具有耳毒性、肾毒性等不良反应,临床试验通常要进行这两种不良反应的检测。I期、II期和III期临床研究中观察到的 plazomicin 最常见的不良反应有头痛、头晕、嗜睡、视力模糊、消化不良、心脏骤停、贫血和腹泻等,严重程度为轻度至中度且无持久影响。主要不良事件与肾毒性有关。在III期 EPIC 试验的2例患者(每组1例)中发现了潜在的耳毒性。除此之外,在I期临床研究中,评估了 plazomicin 给药6个月对耳蜗和前庭功能的影响,结果未呈现任何耳毒性的证据,进一步支持了 plazomicin 的低耳毒性<sup>[32]</sup>。关于 plazomicin 的不良事件,必须注意肾毒性的风险,对于肾功能减退(肌酐清除率 < 90 ml/min)的患者,建议维持血浆谷浓度低于 3  $\mu\text{g/ml}$ <sup>[38]</sup>。

**5.3 药物相互作用** 最近的一项临床研究评估了 plazomicin 对健康受试者中二甲双胍血浆 PK 的影响,结果表明单剂量静脉注射 plazomicin 15 mg/kg 和口服二甲双胍 850 mg 没有临床上明显的药物相互作用且具有良好的耐受性<sup>[39]</sup>。

## 6 药物配伍

在 Asempa 等<sup>[40]</sup>的研究评估了模拟 Y 型点给药时 plazomicin 与部分静脉药物的物理相容性,研究结果显示浓度为 24 mg/ml 的 plazomicin 与 85% (79/92) 的测试药物在物理上相容,其中包括 36 种抗菌药物中的 31 种,13 种与 plazomicin 物理不相容的药物分别为白蛋白、胺碘酮、两性霉素 B 脱氧胆酸盐、阿尼芬净、氯化钙、达托霉素、埃索美拉唑、肝素、左氧氟沙星、甲基强的松龙、米卡芬净、苯妥英和异丙酚。

## 7 展望

自 1944 年发现链霉素以来,氨基糖苷类抗生素已被证明在治疗各种传染病方面具有重要的价值。氨基糖苷类药物属于快速杀菌药,它们具有广泛的活性,生产成本相对较低,但是某些药物组织渗透性较差,且有严重不良反应,所以在临床应用时,必须权衡它的这些特点。plazomicin 是一种能够避免 AMEs 的新型氨基糖苷类药物,在 I 期、II 期和 III 期临床试验中其药物疗效和安全性等方面显示出较大的优势。除此之外,plazomicin 在体内外抗菌活性研究中显示出对 MRSA、CRE、产 ESBLs 和 AMEs 以及耐黏菌素肠杆菌科细菌较高的活性。尽管基于当前 CARE 研究,plazomicin 在临床适应证受到限制,但由于高耐药肠杆菌科细菌的治疗选择有限,我们仍然可以预见 plazomicin 除 cUTI 之外用于其他感染包括菌血症、医院内肺炎和腹腔内感染的潜在风险。

## 参考文献

- 梁志斌,卢运照. 我院重症医学科耐药细菌分布及耐药性分析[J]. 中国临床新医学,2016,9(6):528-530.
- 江新,甘正端. 基层医院尿路感染病原菌耐药性调查[J]. 中国临床新医学,2014,7(2):154-156.
- Walkty A, Adam H, Baxter M, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(5):2554-2563.
- Emiliov T, Rodríguez-Avial I, López-Díaz MDC, et al. Comparative evaluation of plazomicin MICs obtained using agar dilution versus broth microdilution methods and impact of inoculum size against ESBL-producing *Escherichia coli*, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 95(3):114867.
- Saravolatz LD, Stein GE. Plazomicin: a new aminoglycoside [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(6):1058-1062.
- Shaeer KM, Zmarlicka MT, Chahine EB, et al. Plazomicin: a next-generation aminoglycoside [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1):77-93.
- Sonousi A, Sarpe VA, Brilkova M, et al. Effects of the 1-N-(4-amino-2S-hydroxybutyryl) and 6'-N-(2-hydroxyethyl) substituents on ribosomal selectivity, cochleotoxicity, and antibacterial activity in the sisomicin class of aminoglycoside antibiotics [J]. ACS Infect Dis, 2018, 4(7):1114-1120.
- Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(1):48-53.
- 王其琼,张舒,封宇飞,等. 新型治疗复杂性尿路感染药物——plazomicin [J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(6):6-10.
- Denervaud-Tendon V, Poirel L, Connolly LE, et al. Plazomicin activity against polymyxin-resistant Enterobacteriaceae, including MCR-1-producing isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10):2787-2791.
- Galani I, Souli M, Daikos GL, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece [J]. J Chemother, 2012, 24(4):191-194.
- López-Díaz MD, Culebras E, Rodríguez-Avial I, et al. Plazomicin activity against 346 extended-spectrum- $\beta$ -lactamase/AmpC-producing *Escherichia coli* urinary isolates in relation to aminoglycoside-modifying enzymes [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2):e02454-16.
- Zhang Y, Kashikar A, Bush K. In vitro activity of plazomicin against  $\beta$ -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10):2792-2795.
- Galani I, Nafplioti K, Adamou P, et al. Nationwide epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Greek hospitals, with regards to plazomicin and aminoglycoside resistance [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):167.
- Castanheira M, Davis AP, Serio AW, et al. In vitro activity of Plazomicin against Enterobacteriaceae isolates carrying genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes most common in US Census divisions

- [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(1):73-77.
- 16 Juhas M, Widlake E, Teo J, et al. In vitro activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(4):944-952.
- 17 Walkty A, Karlowsky JA, Baxter MR, et al. In vitro activity of plazomicin against Gram-negative and Gram-positive bacterial pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2013 to 2017 as part of the CANWARD surveillance study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63(1):e02068-18.
- 18 Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, et al. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolate from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12):3346-3354.
- 19 Thwaites M, Hall D, Shinabarger D, et al. Evaluation of the bactericidal activity of plazomicin and comparators against multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(8):e00236-18.
- 20 Castanheira M, Davis AP, Mendes RE, et al. In vitro activity of plazomicin against Gram-negative and Gram-positive isolates collected from U. S. hospitals and comparative activities of aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and isolates carrying carbapenemase genes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(8):e00313-18.
- 21 Martins AF, Bail L, Ito CAS, et al. Antimicrobial activity of plazomicin against Enterobacteriaceae-producing carbapenemases from 50 Brazilian medical centers[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(3):228-232.
- 22 Rodríguez-Avial I, Pena I, Picazo JJ, et al. In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomicin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6):616-621.
- 23 García-Salguero C, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ, et al. Can plazomicin alone or in combination be a therapeutic option against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10):5959-5966.
- 24 López Díaz MC, Ríos E, Rodríguez-Avial I, et al. In-vitro activity of several antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates expressing aminoglycoside-modifying enzymes: potency of plazomicin alone and in combination with other agents[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(2):191-196.
- 25 Thwaites M, Hall D, Stoneburner A, et al. Activity of plazomicin in combination with other antibiotics against multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 92(4):338-345.
- 26 Mega WM, Doyle-Eisele M, Cass RT, et al. Plazomicin is effective in a non-human primate pneumonic plague model[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(24):6429-6439.
- 27 Reyes N, Aggen JB, Kostrub CF. In vivo efficacy of the novel aminoglycoside ACHN-490 in murine infection models[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(4):1728-1733.
- 28 Bruse K, Mega W, Overheim K, et al. Telemetry used to determine efficacy of intravenous plazomicin against inhaled tularemia in cynomolgus macaques (CM)[J]. *J Pharmacol Toxicol*, 2017, 70(3):334.
- 29 Abdelraouf K, Kim A, Krause KM, et al. In vivo efficacy of plazomicin alone or in combination with meropenem or tigecycline against Enterobacteriaceae isolates exhibiting various resistance mechanisms in an immunocompetent murine septicemia model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(8):e01074-18.
- 30 Komirenko AS, Riddle V, Gibbons JA, et al. A phase 1 study to assess the pharmacokinetics of intravenous plazomicin in adult subjects with varying degrees of renal function[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12):e01128-18.
- 31 Gall J, Choi T, Riddle V, et al. A phase 1 study of intravenous plazomicin in healthy adults to assess potential effects on the QT/QTc interval, safety, and pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(8):1032-1041.
- 32 Cass RT, Brooks CD, Havrilla NA, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5874-5880.
- 33 Trang M, Serogy JD, Van Wart SA, et al. Population pharmacokinetic analyses for plazomicin using pooled data from phase 1, 2, and 3 clinical studies[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(4):e02329-18.
- 34 Alan RN, Marie A, Karen EB, et al. Pharmacodynamics of plazomicin and a comparator aminoglycoside mikacin, studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(5):626-632.
- 35 Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase 2 study of the efficacy and safety of plazomicin compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4):e01989-17.
- 36 Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):729-740.
- 37 McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):791-793.
- 38 Petrosillo N, Taglietti F, Granata G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):934.
- 39 Choi T, Komirenko AS, Riddle V, et al. No effect of plazomicin on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(6):818-826.
- 40 Asempa TE, Avery LM, Kidd JM, et al. Physical compatibility of plazomicin with select i. v. drugs during simulated Y-site administration[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(14):1048-1056.
- [收稿日期 2019-10-14][本文编辑 韦颖 韦所苏]
- 本文引用格式**  
王亚乐, 谢小倩, 赵则月, 等. 新型氨基糖苷类药物 plazomicin 的临床应用研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12):1273-1277.