·综 述·

头孢他啶/阿维巴坦在重症革兰氏阴性菌感染临床治疗中的研究进展

赵宗彪，赵为陈，何春远，蒋俊杰，沈炳香，王法财*
（安徽医科大学附属六安医院（六安市人民医院）药学部，安徽六安 237005）

摘要：头孢他啶（ceftazidime）/ 阿维巴坦（avibactam）是第 3 代头孢他啶与新型非 β- 内酰胺酶抑制剂组合的复合制剂。目前已获批用于治疗医院获得性肺炎（pneumonia）、呼吸机相关性肺炎及复杂性腹腔感染等治疗药物有限的重症感染，且逐步在复杂性尿路感染、颅内感染的临床治疗中开展应用，并表现出明显优势。该文主要从头孢他啶 / 阿维巴坦的药理作用、药代动力学、临床应用及用药方法等方面作综述，以期为临床用药提供一定参考，促进合理用药。

关键词：头孢他啶 / 阿维巴坦；革兰氏阴性菌；感染；临床治疗
中图分类号：R978.1；R515　**文献标志码：**A　**文章编号：**1672-9188（2024）03-0327-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.015

Research progress on ceftazidime/avibactam in the clinical treatment of severe Gram-negative bacteria infection

ZHAO Zongbiao, ZHAO Weichen, HE Chunyuan, JIANG Junjie, SHEN Bingxiang, WANG Facai*
（*Department of Pharmacy, Lu'an Hospital of Anhui Medical University（Lu'an People's Hospital）, Lu'an 237005, Anhui Province, China*）

Abstract: Ceftazidime/avibactam is a combination of third-generation ceftazidime and novel non-beta-lactamase inhibitors. At present, it has been approved for the clinical treatment of severe infections with limited therapeutic drugs such as hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and complex abdominal infection, and it also has been gradually applied in the clinical treatment of complex urinary tract infection and intracranial infection, and has shown obvious advantages. This article summarized the pharmacological action, pharmacokinetics, clinical application and drug use methods of ceftazidime/avibactam, in order to provide some reference for clinical drug selection and promote rational drug use.

Key words: ceftazidime/avibactam; Gram-negative bacteria; infection; clinical treatment

随着抗菌药物耐药危机日趋加重，多重耐药革兰氏阴性菌的检出率逐年增高，给相关疾病的临床治疗带来严峻挑战。在 WHO 2017 年公布的全球耐药菌重点清单中，被指定为研发新抗菌药物关键重点的 4 种病原体中有 3 种是碳青霉烯耐药病原体，包括碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌（carbapenem-resistant *Enterobacterale*，CRE）、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌（carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*，CRPA）及鲍曼不动杆菌[1—3]。这些病原菌与高死亡率密切相关，且可有效治疗的抗菌药物非常有限。故临床上亟需新型抗菌药物以应对细菌耐药性带来的严峻问题。

头孢他啶（ceftazidime）/ 阿维巴坦（avibactam）是一种由 β- 内酰胺类抗生素与新型非 β- 内酰胺酶抑制剂组合的新型制剂[4]。该药于 2019 年在我国获批上市，且目前已获批用于治疗医院获得性肺炎

收稿日期：2023-03-06；**修回日期：**2023-07-05
作者简介：赵宗彪，主管药师，研究方向：临床药学，药理学。
通信作者：王法财，副主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：六安市科学技术局基金项目（2023lakj002）；六安市人民医院院级课题项目（2023kykt02）；安徽医科大学校科研基金项目（2023xkj078）

(hospital acquired pneumonia，HAP)、呼吸机相关性肺炎 (ventilator associated pneumonia，VAP) 及复杂性腹腔感染 (complicated intra-abdominal infections，cIAI) 等可用药物有限的重症感染，并逐步在复杂性尿路感染 (complicated urinary tract infection，cUTI)、颅内感染的治疗中逐步开展研究[5]。本文就头孢他啶 / 阿维巴坦的药理作用、药代动力学 (pharmacokinetics，PK)、临床应用及用药方法等研究进展作一综述。

1 药理作用

头孢他啶是一种临床上使用较为广泛的第 3 代头孢菌素，主要通过与青霉素结合蛋白结合而抑制细菌细胞壁肽聚糖的合成，进而导致细菌细胞裂解、死亡。阿维巴坦是一种新型非 β- 内酰胺酶抑制剂，其本身无抗菌活性。体外试验表明，阿维巴坦可抑制 Ambler A 类酶、C 类酶及部分 D 类 β- 内酰胺酶 (如 OXA-10、OXA-48)，并能协助头孢他啶提高对多种产超广谱 β- 内酰胺酶、AmpC 酶、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase，KPC) 及 OXA-48 酶 CRE 和 CRPA 的抗菌活性。但由于缺乏丝氨酸残基的活性位点，对 B 类酶金属酶 (如 VIM，NDM) 无抗菌活性；同样，对窄食单胞菌和不动杆菌无明显抗菌活性[6—8]。

2 PK

2.1 健康人群

研究显示，在临床相关剂量下，头孢他啶与阿维巴坦 PK 参数相似，联合用药时 PK 不受影响；两种药物的半衰期均为 2 h 左右，与血浆蛋白结合较差，分别为＜ 10% 及 5% ～ 8.2%[9]。健康成年男性受试者单次静脉滴注头孢他啶 / 阿维巴坦 2.5 g(头孢他啶 2 g、阿维巴坦 0.5 g)2 h 后，最大血浆浓度分别为 88.1 及 15.2 μg/ml，血药浓度 - 时间曲线下面积分别为 289.0 及 42.1 μg/ml·h；连续 11 d，每 8 h 静脉滴注 2.5 g 头孢他啶 / 阿维巴坦均未见明显药物积累[10]。

头孢他啶是时间依赖性抗菌药物，其抗菌活性的最佳预测指标是给药间隔中游离药物浓度超过最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration，MIC) 的时间百分比 (%fT ＞ MIC)，临床疗效靶值为 45% ～ 100%。对于重症患者，原则上 %fT ＞ MIC 越高，疗效越好[11]。对于阿维巴坦，与治疗成功相关的 PK 参数是酶抑制剂浓度超过酶抑制剂所需阈值浓度 (concentration threshold，Ct) 的时间百分比，由于两者 PK/ 药效动力学 (pharmacodynamics，PD) 值与目标靶值相似，提示在应用头孢他啶 / 阿维巴坦时，在一段时间内，头孢他啶浓度高于 MIC 值，阿维巴坦也基本高于 Ct 值，如此能达到充分抑制 β- 内酰胺酶以协助头孢他啶发挥治疗作用[12]。

2.2 肾功能不全患者

头孢他啶 / 阿维巴坦进入体内后主要以原型通过肾脏排泄。当肾功能受损时，PK 出现明显变化，且药物半衰期增加和清除率降低与肾功能损伤程度明显相关[13]。对于肾功能正常或轻度损害的成年人 (肌酐清除率＞ 50 ml/min)，头孢他啶 / 阿维巴坦已获批的给药方案为每 8 h 1 次，每次 2.5 g(头孢他啶 2 g ＋阿维巴坦 0.5 g)，静脉滴注。但中重度肾功能损害者 (肌酐清除率≤ 50 ml/min) 需调整剂量。Teng 等[14] 指出，头孢他啶 / 阿维巴坦在不同肾功能状态下耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP) 感染患者中的稳态血药浓度存在差异，需要根据肾功能对药物剂量进行个体化调整。

2.3 儿科患者

研究显示，对于 3 ～ 6 个月及 6 个月至 18 岁以下的未成年人，肌酐清除率＞ 50 ml/min·1.73 m^2，标准剂量分别为每次 40 ～ 10 mg/kg 和 12.5 ～ 50mg/kg (最大 500 ～ 2 000 mg)，每 8 h 1 次，静脉滴注。但对于肌酐清除率≤ 50 ml/min·1.73 m^2 的患儿需调整用药剂量[15]。Asfour 等[16] 使用头孢他啶 / 阿维巴坦 (每 8 h 1 次，每次 62.5 mg/kg) 成功治愈 CRE 感染早产儿，为儿科用药提供参考。Bradley 等[17] 研究证实，头孢他啶 / 阿维巴坦在 3 个月至 18 岁尿路感染患儿中耐受性良好，其安全性与成年患者及单

用头孢他啶一致。

3 临床应用

3.1 HAP 及 VAP

HAP 及 VAP 是住院患者常见的获得性感染，也是重症患者院内感染死亡的主要原因之一。一项在 HAP 患者中开展的Ⅲ期临床研究显示，在头孢他啶不敏感的革兰氏阴性菌株中，99 种肠杆菌科和 35 种铜绿假单胞菌对头孢他啶 / 阿维巴坦的药敏百分比分别为 94.9% 及 60.0%[18]。提示头孢他啶 / 阿维巴坦对来自 HAP、VAP 患者的大多数肠杆菌科和铜绿假单胞菌（包括耐药菌）均具有体外活性。付凯等 [19] 研究发现，在使用高剂量美罗培南（meropenem）联合磷霉素（fosfomycin）治疗 CRKP 肺部感染效果不佳的情况下，头孢他啶 / 阿维巴坦能作为挽救性治疗，其有效性及安全性均较高。Alraddadi 等 [20] 研究发现，头孢他啶 / 阿维巴坦治疗 CRE 肺部感染具有较高的有效性、安全性及微生物清除率，且是产 OXA-48 酶 CRE 感染患者的优选治疗方案。另有Ⅲ期临床研究显示，头孢他啶 / 阿维巴坦对 HAP、VAP 的临床疗效、细菌清除率及安全性均不劣于美罗培南 [21]。提示头孢他啶 / 阿维巴坦或可替代碳青霉烯类药物治疗革兰氏阴性菌感染所致的 HAP、VAP。此外，Tichy 等 [22] 比较头孢他啶 / 阿维巴坦与美罗培南在 HAP、VAP 经验治疗中的成本 - 效益，结果显示，与美罗培南相比，头孢他啶 / 阿维巴坦临床治愈率更高，住院时间更短，且经济成本在预期之内。由此可知，头孢他啶 / 阿维巴坦治疗 HAP、VAP 效果确切，可增加患者临床获益。

3.2 cIAI

cIAI 是指腹腔内脏器破裂或穿孔引起的多种病原菌引起的混合感染，经验性治疗或针对性治疗强度不够是患者治疗失败、死亡的重要原因。Mazuski 等 [23] 进行的随机对照、双盲、Ⅲ期临床研究显示，头孢他啶 / 阿维巴坦联合甲硝唑（metronidazole）及美罗培南治疗 cIAI 的临床治愈率分别为 81.6% 和 5.1%；进一步分析两者治疗头孢他啶耐药菌所致 cIAI，发现头孢他啶 / 阿维巴坦联合甲硝唑治疗及美罗培南的临床治愈率分别为 83.0% 和 85.9%。该结果提示，头孢他啶 / 阿维巴坦联合甲硝唑治疗 cIAI 的效果不劣于美罗培南，可用于治疗 cIAI。Carmeli 等 [24] 亦证实，头孢他啶 / 阿维巴坦治疗头孢他啶耐药肠杆菌及铜绿假单胞菌腹腔感染的有效性及安全性与现有最佳治疗方法相似。上述研究为头孢他啶 / 阿维巴坦替代碳青霉烯类药物，用于治疗头孢他啶耐药肠杆菌及铜绿假单胞菌感染提供有效性证据。

3.3 cUTI

cUTI 通常是多种病原菌引起的混合感染，其中革兰氏阴性菌是最常见的病原菌。Wagenlehner 等 [25] 比较头孢他啶 / 阿维巴坦与多尼培南（doripenem）治疗 cUTI 的有效性及安全性。结果显示，头孢他啶 / 阿维巴坦组的症状缓解率（71.2% *vs* 64.5%）及微生物清除率（77.4% *vs* 71.0%）与多尼培南相当。提示头孢他啶 / 阿维巴坦可有效治疗 cUTI，有潜力成为碳青霉烯类药物的替代治疗。Mawal 等 [26] 的研究结果亦显示，头孢他啶 / 阿维巴坦对头孢他啶不敏感病原体引起的 cUTI 具有较好的疗效，且耐受性良好。

3.4 颅内感染

目前有关头孢他啶 / 阿维巴坦治疗颅内感染的研究相对较少，主要以个案报道为主。Yasmin 等 [27] 报告 1 例采用头孢他啶 / 阿维巴坦治疗神经外科术后由产 KPC 酶肺炎克雷伯菌引起的脑膜炎（meningitis）合并菌血症（bacteremia）患者，通过检测脑脊液及血液中头孢他啶 / 阿维巴坦水平，发现给药后 60 min 内患者脑脊液及血液中头孢他啶 / 阿维巴坦水平远高于 MIC。提示头孢他啶 / 阿维巴坦能有效透过血脑屏障，以充分发挥抗菌作用，并为头孢他啶 / 阿维巴坦治疗产 KPC 酶肺炎克雷伯菌中枢神经系统感染提供临床证据。

Holyk 等 [28] 报告 1 例头孢他啶 / 阿维巴坦治疗 CRKP 脑膜炎老年患者。该患者脑室引流液培养显示 CRKP 感染，采用头孢他啶 / 阿维巴坦联合庆大霉素（gentamicin）方案，头孢他啶 / 阿维巴坦（每 8 h

1 次，每次 2.5 g，静脉滴注）持续治疗 21 d、庆大霉素（一日 1 次，每次 8 mg，脑室内给药）治疗 15 d 后，脑脊液培养逐步转阴，颅内感染症状基本消失，患者恢复正常。表明头孢他啶 / 阿维巴坦联合庆大霉素可作为 CRKP 颅内感染的治疗方案。

Gofman 等[29]报告 1 例头孢他啶 / 阿维巴坦联合阿米卡星（amikacin）成功治疗铜绿假单胞菌及 CRKP 感染所致脑室炎（ventriculitis）病例。该患者行脑外科术后，脑脊液培养显示铜绿假单胞菌和 CRKP（美罗培南 MIC ＞ 8 mg/L）阳性，给与头孢他啶 / 阿维巴坦联合阿米卡星鞘内注射，治疗 3 d 后，脑脊液培养显示阴性；头孢他啶 / 阿维巴坦持续治疗 42 d，阿米卡星持续鞘内注射 28 d 后，患者颅内病原菌基本清除，成功康复出院。据此推测，头孢他啶 / 阿维巴坦有望成为耐药菌颅内感染的治疗新方案，但目前其尚未被纳入适应证，有效性仍需进一步探究。

4 用药方法

4.1 疗效优势

与传统药物相比，头孢他啶 / 阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌感染具有明显优势。Chen 等[30]比较分析头孢他啶 / 阿维巴坦与多黏菌素（polymyxin）B 治疗 CRPA 感染的临床疗效。结果显示，头孢他啶 / 阿维巴坦组 14 d 死亡率（5.9% *vs* 27.1%，$P = 0.002$）、30 d 死亡率（13.7% *vs* 47.1%，$P < 0.001$）及住院死亡率（29.4% *vs* 60.0%，$P = 0.001$）均显著低于多黏菌素 B 组，而细菌清除率高于多黏菌素 B 组（45.1% *vs* 12.9%，$P < 0.001$）。该结果表明，头孢他啶 / 阿维巴坦治疗 CRPA 感染的效果优于多黏菌素 B。Fang 等[31]探究头孢他啶 / 阿维巴坦与多黏菌素 B 治疗 CRKP 的临床疗效。结果显示，头孢他啶 / 阿维巴坦组患者的 28 d 死亡率明显低于多黏菌素 B 组（8.1% *vs* 29.5%，$P = 0.013$），且微生物根除率及 28 d 临床治愈率较高。以头孢他啶 / 阿维巴坦为基础的方案治疗 CRKP 感染较多黏菌素 B 更有效，尤其是对危重患者。Hakeam 等[32]研究也发现，接受头孢他啶 / 阿维巴坦治疗的 CRE 菌血症患者 14 d 死亡率低于接受黏菌素（colistin）治疗者。由此可知，头孢他啶 / 阿维巴坦作为新型抗菌药物，在耐药菌感染的临床治疗中具有明显优势，是未来抗感染治疗的重要选择之一。

4.2 联合用药

多项研究显示，头孢他啶 / 阿维巴坦单药治疗 CRE、CRPA 及产 KPC 酶肺炎克雷伯菌等耐药菌感染的有效性及安全性与联合用药方案相似[33—35]。故临床选用头孢他啶 / 阿维巴坦治疗耐药菌感染时可考虑单药治疗。近年随着研究的推进，发现虽然头孢他啶 / 阿维巴坦单药治疗与联合用药的临床疗效无显著差异，但联合治疗方案的细菌清除率明显高于单药治疗，且复发率低，并能延缓其耐药性[36]。临床选择头孢他啶 / 阿维巴坦单药或联合用药治疗耐药菌感染仍需更多研究进一步探究，但随着病原菌耐药的发展，联合用药或是未来相关治疗的重要方案。

4.3 用药时机

一项回顾性队列研究显示，在感染后 48 h 内使用头孢他啶 / 阿维巴坦是 CRE 感染患者治愈成功的独立预测因素[37]。早期使用头孢他啶 / 阿维巴坦能够有效、快速的提高疗效，改善患者预后。考虑到头孢他啶 / 阿维巴坦的临床应用尚未完全普及，一般早期并不推荐选用，对于早期使用传统抗菌药物治疗 CRE 感染无效的情况，头孢他啶 / 阿维巴坦或能作为补救措施发挥治疗作用。已有研究证实，在多黏菌素 B、氨基糖苷类抗菌药物无效的情况下，头孢他啶 / 阿维巴坦可有效治疗产 OXA-48 酶肠杆菌科感染[38]。这为头孢他啶 / 阿维巴坦作为耐药菌感染的挽救疗法提供临床证据。

5 结语

头孢他啶 / 阿维巴坦作为一种新型抗菌药物，在 HAP、VAP、cIAI、cUTI 及颅内感染等治疗中具有明显临床优势。虽然现有研究显示，头孢他啶 / 阿维巴坦单药与联合用药的有效性无显著差异，但联合用药方案复发率低，且能延缓其耐药性，故应

开展更多临床研究为头孢他啶 / 阿维巴坦临床应用方案的确定提供依据。

参考文献：

[1] Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, *et al*. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase-producing *Enterobacterales*[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(11): 1871-1878.

[2] Gaibani P, Re MC, Campoli C, *et al*. Bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(4): 516.

[3] 郭晓龙, 崔向丽, 李激扬. 头孢他啶/阿维巴坦与碳青霉烯类疗效和安全性比较[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(7): 713-720.

[4] Wilson GM, Fitzpatrick M, Walding K, *et al*. Meta-analysis of clinical outcomes using ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(2): ofaa651.

[5] Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, *et al*. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(3): 355-364.

[6] Shirley M. Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious Gram-negative bacterial infections[J]. Drugs, 2018, 78(6): 675-692.

[7] Huang Y, Wu T, Perez O, *et al*. *In vitro* optimization of ceftazidime/avibactam for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 618087.

[8] 李锐, 唐志勇, 彭媛, 等. 头孢他啶/阿维巴坦治疗多重耐药肠杆菌感染的有效性与安全性的meta分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2932-2938.

[9] Stein GE, Smith CL, Scharmen A, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ceftazidime/avibactam in critically ill patients[J]. Surg Infect(Larchmt), 2019, 20(1): 55-61.

[10] Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of avibactam alone and in combination with ceftazidime in healthy male volunteers: results of two randomized, placebo-controlled studies[J]. Clin Drug Investig, 2015, 35(5): 307-317.

[11] Gatti M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment in critically ill renal patients on antimicrobial usage: focus on novel β-lactams and β lactams/β-lactamase inhibitors[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(5): 583-599.

[12] Dimelow R, Wright JG, MacPherson M, *et al*. Population pharmacokinetic modelling of ceftazidime and avibactam in the plasma and epithelial lining fluid of healthy volunteers[J]. Drugs R D, 2018, 18(3): 221-230.

[13] Li J, Lovern M, Green ML, *et al*. Ceftazidime-avibactam population pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic target attainment across adult indications and patient subgroups[J]. Clin Transl Sci, 2019, 12(2): 151-163.

[14] Teng XQ, Qu Q, Luo Y, *et al*. Therapeutic drug monitoring of ceftazidime-avibactam concentrations in carbapenem-resistant *K. pneumoniae*-infected patients with different kidney statuses[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 780991.

[15] Franzese R, Riccobene T, Carrothers T, *et al*. Population pharmacokinetic modeling for ceftazidime-avibactam renal dose adjustments in pediatric patients 3 months and older[J]. Clin Pharmacol Ther, 2023, 113(1): 182-195.

[16] Asfour SS, Alaklobi FA, Abdelrahim A, *et al*. Intravenous ceftazidime-avibactam in extremely premature neonates with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: two case reports[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2022, 27(2): 192-197.

[17] Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, *et al*. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(9): 920-928.

[18] Stone GG, Bradford PA, Tawadrous M, *et al*. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against isolates from respiratory and blood specimens from patients with nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, in a phase 3 clinical trial[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5): e02356-19.

[19] 付凯, 王永辉, 康乐, 等. 头孢他啶/阿维巴坦挽救性治疗早产儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的效果及安全性病例分析[J]. 世界临床药物, 2023, 44(4): 331-336.

[20] Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, *et al*. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2019, 19(1): 772.

[21] Torres A, Zhong N, Pachl J, *et al*. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including

ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 285-295.

[22] Tichy E, Torres A, Bassetti M, *et al*. Cost-effectiveness comparison of ceftazidime/avibactam versus meropenem in the empirical treatment of hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, in Italy[J]. Clin Ther, 2020, 42(5): 802-817.

[23] Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, *et al*. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(11): 1380-1389.

[24] Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, *et al*. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(6): 661-673.

[25] Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, *et al*. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(6): 754-762.

[26] Mawal Y, Critchley IA, Riccobene TA, *et al*. Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(6): 691-707.

[27] Yasmin M, Hanrahan J, Marshall S, *et al*. Using therapeutic drug monitoring to treat KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* central nervous system infection with ceftazidime/avibactam[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(9): ofaa349.

[28] Holyk A, Belden V, Lee JJ, *et al*. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 254-256.

[29] Gofman N, To K, Whitman M, *et al*. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i.v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(13): 953-957.

[30] Chen J, Liang Q, Chen X, *et al*. Ceftazidime/avibactam versus polymyxin B in the challenge of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 655-667.

[31] Fang J, Li H, Zhang M, *et al*. Efficacy of ceftazidime-avibactam versus polymyxin B and risk factors affecting clinical outcomes in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections a retrospective study[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 780940.

[32] Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, *et al*. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia[J]. Int J Infect Dis, 2021, 109: 1-7.

[33] Onorato L, di Caprio G, Signoriello S, *et al*. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(6): 735-740.

[34] Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, *et al*. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): 1664-1676.

[35] Fiore M, Alfieri A, di Franco S, *et al*. Ceftazidime-avibactam combination therapy compared to ceftazidime-avibactam monotherapy for the treatment of severe infections due to carbapenem-resistant pathogens: a systematic review and network meta-analysis[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(7): 388.

[36] Ackley R, Roshdy D, Meredith J, *et al*. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5): e02313-19.

[37] Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, *et al*. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(12): ofz522.

[37] Sousa A, Perez-Rodriguez MT, Soto A, *et al*. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(11): 3170-3175.

（编辑：王　佳）