

舒巴坦 - 度洛巴坦的临床药理学研究进展

Study status of clinical pharmaceutical study of sulbactam and dulobactam

谢吉科¹, 辛明明², 马序竹²,
唐 婧¹

(1. 清华大学 北京清华长庚医院 药学部, 北京 102218; 2. 清华大学 北京清华长庚医院 感染性疾病科, 北京 102218)

XIE Ji - ke¹, XIN Ming - ming²,
MA Xu - zhu², TANG Jing¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2. Department of Infectious Diseases, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

基金项目: 北京药学会临床药理学研究基金资助项目(LCYX-2022-18)

作者简介: 谢吉科(1977-), 男, 副主任药师, 主要从事抗菌药物临床药学的研究

通信作者: 马序竹, 主任医师, 博士生导师
Tel: (010)56118949
E-mail: mxz@btch.edu.cn

摘要:碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的临床分离率逐年增高, 而针对这一病原体的有效抗菌药物却十分有限。舒巴坦 - 度洛巴坦是新型的 β - 内酰胺复方制剂, 对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌显示了较好的体外抗菌活性。美国食品药品监督管理局于 2023 年 5 月批准该药用于 18 岁及以上患者, 治疗由鲍曼 - 醋酸钙不动杆菌复合体敏感分离株引起的医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关细菌性肺炎, 为患者提供了新的治疗手段。本文通过文献回顾, 对舒巴坦 - 度洛巴坦的作用机制、药代动力学、药效学及临床研究等进行学习, 以为临床实践提供参考。
关键词:舒巴坦; 度洛巴坦; β - 内酰胺复方制剂; 药效学; 药代动力学

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.021

中图分类号:R969 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)16-2368-06

Abstract: The clinical isolation rate of carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) has been increasing year by year, yet effective antimicrobial agents against this pathogen remain severely limited. Sulbactam - durlobactam, a novel β - lactam combination agent, has demonstrated promising *in vitro* antibacterial activity against CRAB. In May 2023, the U. S. Food and Drug Administration approved its use for patients aged 18 and older to treat hospital - acquired bacterial pneumonia and ventilator - associated bacterial pneumonia caused by susceptible isolates of the *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex, providing a new therapeutic option. This article reviews the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical studies of sulbactam - durlobactam based on literature, aiming to offer insights for clinical practice.

Key words: β - lactam combination agent; sulbactam; durlobactam; pharmacodynamics; pharmacokinetics

鲍曼 - 醋酸钙不动杆菌复合体 (*Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex, ABC) 是常见的院内感染病原体, 包括 4 个菌种^[1]: 醋酸钙不动杆菌 (*A. calcoaceticus*)、鲍曼不动杆菌 (*A. baumannii*)、皮特不动杆菌 (*A. pittii*) 和医院不动杆菌 (*A. nosocomialis*), 临床分离菌株绝大部分为鲍曼不动杆菌^[2], 可引起肺炎、败血症、中枢神经系统感染和尿路感染等多种感染。2023 年全国细菌耐药监测报告^[3]显示鲍曼不动杆菌占有所有临床分离菌株约 6.7%, 其对碳青霉烯类药物的耐药率约为 55.5%, 部分医院耐药率可达 80% 以上, 较 2022 年上升约 2.1%, 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 (carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 对临床多数抗菌药物耐药, 给临床

抗感染治疗带来巨大挑战。舒巴坦 - 度洛巴坦 (sulbactam - durlobactam, SUL - DUR) 是一种新型 β - 内酰胺酶抑制剂复合制剂, 于 2023 年 5 月在美国获批上市, 用于 18 岁及以上患者 ABC 敏感分离株引起的医院获得性细菌性肺炎 (hospital - acquired bacterial pneumonia, HABP) 和呼吸机相关细菌性肺炎 (ventilator - associated bacterial pneumonia, VABP)^[4], 2024 年 5 月通过优先评审审批程序在我国获批上市^[5]。现将 SUL - DUR 的临床药学研究综述如下。

1 DUR 的研发及作用机制

DUR (ETX2514), 是由美国 Entasis Therapeutics Inc. 研发的一种非 β - 内酰胺类二氮杂双环辛烷 β - 内酰胺酶抑制剂^[6], 其化学结构^[7]为 (2S, 5R) - 2 - 氨基甲酰基 - 3 - 甲基 - 7 - 氧代 - 1, 6 - 二氮杂双环 [3. 2. 1] 辛 - 3 - 烯 - 6 - 基硫酸钠, 分子式 $C_8H_{10}N_3NaO_6S$, 分子量 299. 23; 其分子结构与阿维巴坦相似, 见图 1, 主要区别在于其 C3 与 C4 位间增加的双键及 C3 位引入的甲基^[8]。DUR 能够通过革兰阴性菌外膜孔蛋白 (OmpA) 渗透进入细菌内, 其活性位点的亲核丝氨酸残基可与 β - 内酰胺酶发生可逆的氨基甲酰化反应, 形成可逆的共价键结合, 从而抑制酶活性; 这种分子特性赋予该药良好的结合动力学, 并将其抑酶作用扩展到更加广泛的 β - 内酰胺酶, 包括 A 类、C 类和 D 类丝氨酸 - β - 内酰胺酶^[9]; 特别是对 D 类里 OXA 酶的抑酶活性, 这也是鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药的常见机制^[10]。DUR 不能抑制 B 类金属 β - 内酰胺酶。

DUR 对 ABC 没有抗菌活性, 但通过抑制 β - 内酰胺酶, 恢复了 SUL 对碳青霉烯类耐药 ABC 的活性。

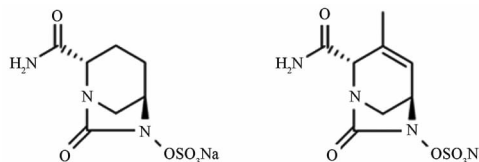


图 1 阿维巴坦 (左) 与度洛巴坦 (右) 化学结构

Figure 1 Chemical structures of avibactam (left) and durlobactam (right)

2 SUL - DUR 药代动力学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 研究

2.1 SUL - DUR 对 ABC 菌株的体外抗菌活性

目前研究显示, SUL - DUR 对 ABC 菌株尤其是 CRAB, 具有较好的体外抗菌活性。

KARLOWSKY 等^[2]对 2016 至 2021 年全球 33 个国家 264 个医疗中心分离的 5 032 株 ABC 菌株进行了药敏分析, 结果显示: ABC 菌株对 SUL - DUR 的总体敏感率达 98. 3%。在该研究中, 鲍曼不动杆菌为 ABC 主要菌株 (80. 2%), 对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别高达 62. 3% 和 61. 6% [90% 最低抑菌浓度 (90% minimum inhibitory concentration, MIC₉₀) 均 > 64 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$], 而对 SUL - DUR 的耐药率仅为 2% (敏感折点 MIC $\leq 4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), MIC₉₀ 为 2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 表现出显著的抗菌活性, 见表 1。

表 1 临床常用抗菌药物对鲍曼 - 醋酸钙不动杆菌复合体 (ABC) 体外抗菌活性

Table 1 *In vitro* activity of antibiotics against *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex (ABC)

Species (n)	Medication	MIC ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)			MIC (%)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Sensitive	Intermediate	Resistant
All isolates (5 032)	SUL - DUR	1	2	$\leq 0.03 - > 64$	98.3	NA	1.7
	Sulbactam	8	64	0.25 - > 64	46.9	8	45.1
	Cefepime	16	> 16	$\leq 0.12 - > 16$	44.6	7.9	47.4
	Imipenem	8	> 64	$\leq 0.03 - > 64$	48.9	0.6	50.5
	Meropenem	16	> 64	$\leq 0.03 - > 64$	47.9	1.1	51
	Amikacin	4	> 64	$\leq 0.5 - > 64$	58.6	3.3	38.1
	Ciprofloxacin	> 4	> 4	$\leq 0.12 - > 4$	44.4	0.7	54.9
	Colistin	0.5	1	$\leq 0.25 - > 8$	NA	95.9	4.1
	Minocycline	0.5	16	$\leq 0.12 - > 16$	78.3	10.1	11.6
	Tigecycline	0.5	2	0.03 - 32	NA	NA	NA
<i>A. baumannii</i> (4 038)	SUL - DUR	1	2	$\leq 0.03 - > 64$	98	NA	2
	Sulbactam	16	64	0.25 - > 64	36.5	8.9	54.6
	Cefepime	> 16	> 16	$\leq 0.12 - > 16$	33.6	8.8	57.6
	Imipenem	32	> 64	$\leq 0.03 - > 64$	37.7	0.6	61.6
	Meropenem	64	> 64	$\leq 0.03 - > 64$	36.6	1.2	62.3
	Amikacin	32	> 64	$\leq 0.5 - > 64$	49.5	3.8	46.6

续表 1(Continued table 1)

Species (n)	Medication	MIC ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)			MIC (%)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Sensitive	Intermediate	Resistant
<i>A. calcoaceticus</i> (55)	Ciprofloxacin	>4	>4	$\leq 0.12 - >4$	32.7	0.7	66.6
	Colistin	0.5	1	$\leq 0.25 - >8$	NA	95.1	4.9
	Minocycline	1	16	$\leq 0.12 - >16$	73.3	12.4	14.4
	Tigecycline	0.5	2	0.03 - 32	NA	NA	NA
	SUL - DUR	0.5	1	0.12 - 2	100	NA	0
	Sulbactam	2	4	1 - 8	94.5	5.5	0
	Cefepime	4	8	1 - >16	90.9	7.3	1.8
	Imipenem	0.25	0.25	0.12 - 1	100	0	0
	Meropenem	0.25	1	0.12 - 4	98.2	1.8	0
	Amikacin	1	2	$\leq 0.5 - 16$	100	0	0
<i>A. nosocomialis</i> (296)	Ciprofloxacin	≤ 0.12	0.25	$\leq 0.12 - 0.5$	100	0	0
	Colistin	0.5	1	$\leq 0.25 - 2$	NA	100	0
	Minocycline	≤ 0.12	0.25	$\leq 0.12 - 0.25$	100	0	0
	Tigecycline	0.12	0.25	0.03 - 1	NA	NA	NA
	SUL - DUR	0.5	1	$\leq 0.03 - 8$	99.7	NA	0.3
	Sulbactam	2	16	0.25 - >64	81.8	8.1	10.1
	Cefepime	2	>16	0.5 - >16	85.1	4.4	10.5
	Imipenem	0.25	0.5	0.06 - >64	92.2	0	7.8
	Meropenem	0.25	1	0.06 - >64	92.2	0.3	7.4
	Amikacin	2	8	$\leq 0.5 - >64$	92.6	2	5.4
<i>A. pittii</i> (638)	Ciprofloxacin	0.25	2	$\leq 0.12 - >4$	89.9	1.4	8.8
	Colistin	0.5	1	$\leq 0.25 - >8$	NA	98	2
	Minocycline	≤ 0.12	0.5	$\leq 0.12 - 16$	98	1.4	0.7
	Tigecycline	0.12	1	0.03 - 4	NA	NA	NA
	SUL - DUR	0.5	2	$\leq 0.03 - 32$	99.4	NA	0.6
	Sulbactam	2	4	0.5 - >64	92.9	2.4	4.7
	Cefepime	4	8	$\leq 0.12 - >16$	91.4	4.2	4.4
	Imipenem	0.25	0.5	0.06 - >64	95.1	0.3	4.5
	Meropenem	0.5	1	$\leq 0.03 - >64$	95	0.8	4.2
	Amikacin	1	4	$\leq 0.5 - >64$	96.6	1.1	2.4
	Ciprofloxacin	≤ 0.12	0.5	$\leq 0.12 - >4$	92.8	0.3	6.9
	Colistin	0.5	1	$\leq 0.25 - 4$	NA	99.8	0.2
	Minocycline	≤ 0.12	0.25	$\leq 0.12 - 16$	98.9	0.6	0.5
	Tigecycline	0.12	0.5	0.03 - 4	NA	NA	NA

MIC; Minimum inhibitory concentration; NA; Not applicable.

2.2 SUL - DUR 体内(动物)药效学研究

舒巴坦常用于治疗鲍曼不动杆菌感染,在耐药鲍曼不动菌株 ARC5081 的单室模型中,舒巴坦的 MIC 为 $16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,在同时存在度洛巴坦 $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的情况下,舒巴坦的 MIC 为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ [11]。

O' DONNELL 等[12] 研究了小鼠大腿和肺对鲍曼不动菌株感染模型下的 PK/PD 终点,舒巴坦 - 度洛巴坦对小鼠大腿和肺部感染模型的 CRAB 分离株表现出强大的杀菌活性,在单独使用舒巴坦与鲍曼不动杆菌 ARC2058 的大腿研究中,与 $1 - \log_{10}$ 菌落形成单位(colony forming units, CFU)较基线减少值、 $2 - \log_{10}$ CFU 较基线减少值和 EC_{50} 相关的 %fT > MIC 大小分别为 20.5、31.5 和 47.0;在肺模型中,分别为

37.8、50.1 和 68.5。表 2 总结了舒巴坦固定剂量和舒巴坦 - 度洛巴坦(4:1)给药的 PK/PD 暴露终点, fAUC/MIC 在模型中幅度一致。当舒巴坦 fT > MIC > 50% 且度洛巴坦 fAUC/MIC 为 10 时,可以在 24 小时内实现 $1 - \log_{10}$ CFU 的降低,确定了舒巴坦 fT > MIC > 50% 且度洛巴坦 fAUC/MIC 为 10 作为临床疗效相关的 PK/PD 目标。

2.3 SUL - DUR 的 PK 特征

SUL 和 DUR 在单剂量和多剂量给药的药代动力学参数相似[7]。SAGAN 等[13] 研究显示,肾功能正常人群使用 SUL 1 g 和 DUR 1 g,每 6 h 给药 1 次,每次输注 3 h,给药 4 d 的药代动力学参数基本相当,见表 3。各参数在不同年龄(18 ~ 91 岁)、性别、

表 2 度洛巴坦 $fAUC/MIC$ 与 $1 - \log_{10}$ 菌落形成单位 (CFU) 较基线减少值、 $2 - \log_{10}$ CFU 较基线减少值和 EC_{80} 的药代动力学/药效学 (PK/PD) 的暴露终点

Table 2 Co - modeled durlobactam $fAUC/MIC$ ratio values associated with $1 - \log_{10}$ colony forming unit (CFU) reduction from baseline, $2 - \log_{10}$ CFU reduction from baseline, and EC_{80} pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) endpoints^[12]

Model	R ²	PK/PD endpoint		
		CFU reduction from baseline		EC ₈₀
		1 - log ₁₀	2 - log ₁₀	
Thigh (4:1 dose)	0.86	8.0	16.0	15.1
Lung (4:1 dose)	0.91	10.6	22.4	78.6
Thigh (fixed SUL dose)	0.82	7.5	31.8	38.2
Mean ± SD		8.7 ± 1.7	23.4 ± 7.9	44.0 ± 32.1

表 3 舒巴坦 - 度洛巴坦 (SUL - DUR) 在人体中的 PK 参数

Table 3 PK of sulbactam - durlobactam (SUL - DUR) in Humans

PK	Sulbactam	Durlobactam
C_{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	39.1 ± 38.6	39.9 ± 38.2
$AUC_{0-\tau}$ ($\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	107.8 ± 83.1	123.8 ± 85.7
t_{max} (h)	3.2 ± 0.6	3.1 ± 0.5
V_{ss} (L)	36.0 ± 23.4	31.6 ± 13.1
CL_{ss} ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$)	13.4 ± 8.4	10.6 ± 4.0
$t_{1/2}$ (h)	1.6 ± 1.1	2.2 ± 1.6

体重 (35 ~ 150 kg) 和种族 (白人、黑人、亚洲人、美洲印第安人/阿拉斯加原住民等) 没有显著差异。

一项评估肾功能损害患者 SUL - DUR 药代动力学的临床试验^[14], 健康受试者和轻、中度肾功能损害患者静脉给予 SUL 和 DUR 各 1 000 mg, 而重度肾功能损害患者剂量调整为各 500 mg, 血液透析患者则在透析前后各给予 500 mg。结果显示, SUL 和 DUR 的

半衰期 ($t_{1/2}$) 随肾功能损害程度加重而延长, 分别为 1.8 ~ 10 h 和 2.3 ~ 7.1 h, 且血浆峰值浓度 (C_{max}) 和药时曲线下面积 (AUC) 随肾功能下降呈线性增加; 在健康受试者和轻、中度肾损害患者中, 约 65% ~ 93% 的 SUL 和 70% 的 DUR 经尿液排泄 (主要发生在给药后 24 h 内), 而重度肾损害患者 SUL 和 DUR 的肾脏清除率 (CL_r) 分别降至总清除率的 42% 和 38%; 终末期肾病患者血液透析可清除 41% 的 SUL 和 33% 的 DUR。

肝功能损害对 SUL - DUR 药代动力学的影响尚未进行评价。因 SUL - DUR 主要经过肾脏代谢、排泄, 肝功能受损的患者不需要调整剂量。

3 SUL - DUR 的临床研究

目前完成的一项 III 期随机对照、非劣效性临床试验 (NCT03894046)^[15], 对静脉注射 SUL - DUR 治疗 ABC (包括多重耐药菌株和碳青霉烯类耐药菌株) 感染患者的安全性和有效性进行评估。本研究纳入 181 例 18 岁以上 ABC 感染患者, 包括 HABP、VABP 和血流感染, 随机分为 SUL - DUR 组 (1 g/1 g, iv, q6 h, 输注 3 h) 和粘菌素组 (2.5 mg · kg⁻¹, iv, q12 h, 输注 30 min) 治疗 7 ~ 14 d, 两组同时给与亚胺培南/西司他丁 (1 g/1 g, iv, q6 h, 输注 1 h) 治疗。研究结果显示 125 例碳青霉烯耐药 ABC 感染患者中, SUL - DUR 组在临床治疗方面和微生物学均优于粘菌素组, 见表 4。该研究安全性分析显示, 不良事件包括过敏反应、新发感染、腹泻、恶心等; SUL - DUR 组 (91 例) 和粘菌素组 (86 例) 分别有 40% (36 例/91 例) 和 49% (42 例/86 例) 报告严重不良事件, 11% (10 例/91 例) 和 16% (14 例/86 例) 报告导致停药的治疗相关不良事件, SUL - DUR 组不良事件的发生率低于粘菌素组。

表 4 SUL - DUR 与粘菌素疗效对比^[15]

Table 4 Efficacy comparison between SUL - DUR and colistin^[15]

Outcomes	SUL - DUR (n = 63)	Colistin (n = 62)	Treatment difference
Clinical outcomes			
Clinical improvement at EOT	47 (75%)	28 (45%)	29% (11.4 ~ 47.4)
Clinical cure at TOC	39 (62%)	25 (40%)	22% (2.9 ~ 40.3)
Sustained clinical cure at LFU	27 (43%)	19 (31%)	12% (-6.2 ~ 30.6)
Microbiological outcomes			
Response at EOT	54 (86%)	38 (61%)	24% (7.9 ~ 40.9)
Response at TOC	43 (68%)	26 (42%)	26% (7.9 ~ 44.7)
Sustained response at LFU	30 (48%)	25 (40%)	7% (-11.7 ~ 26.3)
Persistence at LFU	17 (27%)	32 (52%)	Not calculated
Recurrence at LFU	6 (10%)	2 (3%)	Not calculated
Indeterminate at LFU	10 (16%)	3 (5%)	Not calculated

EOT: End of therapy; TOC: Test of cure; LFU: Late follow-up

MCLEOD 等^[16]对该研究进一步分析,比较2种治疗方案对单一或混合微生物感染的28天全因死亡率、临床治愈率和微生物学结果的影响,见表5。接受SUL-DUR联合亚胺培南/西司他丁治疗的患者,无论是单一微生物还是混合微生物感染均表现出相似的临床结局,且其临床治愈率和微生物清除率均高于黏菌素组。相比之下,黏菌素组中单一微生物ABC感染患者的28天全因死亡率更高,临床治愈率和微生物清除率低于混合感染患者。两组基线中,SUL-DUR组合并亚胺培南敏感革兰阴性菌感染的发生率为17.5%(11/63),高于黏菌素组的8.1%(5/62),而两组合并亚胺培南耐药革兰阴性菌感染的患者比例相近。本研究中,虽然所有患者在基线时均分离出碳青霉烯耐药ABC菌株,但对于混合感染病例,无法确定病原体是否为无症状定植菌。

一项针对80例复杂性尿路感染(cUTI)患者的II期临床试验(NCT03445195)^[13],受试者按2:1比例分组,分别接受SUL-DUR(1 g/1 g, iv, q6 h)或安慰剂治疗7~14 d,并联合亚胺培南/西司他丁(0.5 g, iv, q6 h)治疗,评估患者对SUL-DUR的耐受性及PK参数。结果显示,SUL-DUR耐受性良好,未报告严重不良事件,常见药物相关症状为头痛(5.7%)、恶心(3.8%)、腹泻(3.8%)和血管疼痛(3.8%),且多为轻中度。疗效分析显示,在微生物学改良意向治疗人群中,SUL-DUR组和安慰剂组的成功率分别为76.6%和81.0%;在微生物学可评估人群中,SUL-DUR组和安慰剂组的成功率分别为80.0%和81.0%,2组总体成功率相近。本研究未纳入ABC感

表5 SUL-DUR与黏菌素治疗单一或混合微生物ABC感染的临床结局^[16]

Table 5 Comparative efficacy of SUL-DUR and colistin for mono/ polymicrobial ABC infections^[16]

Type of Infection	SUL-DUR (n, %)	Colistin (n, %)
All ABC infections	63	62
Monomicrobial ABC infections	36	43
28D ACM	6 (16.7)	15 (34.9)
Clinical cure at TOC	23 (63.9)	15 (34.9)
Favorable microbiological assessment at TOC	24 (66.7)	14 (32.6)
All polymicrobial ABC infections	27	19
28D ACM	6 (22.2)	5 (26.3)
Clinical cure at TOC	16 (59.3)	10 (52.6)
Favorable microbiological assessment at TOC	19 (70.4)	12 (63.2)
IPM susceptible only; non-ABC	11	5
IPM nonsusceptible; non-ABC	15	13

28D ACM: 28-day all-cause mortality; TOC: Test of cure; IMP: Imipenem

染患者,基线存在亚胺培南耐药革兰阴性菌患者7例,SUL-DUR组3例(100%)在治愈试验(test of cure, TOC)访视时达到治疗成功,安慰剂组4例中3例(75%)成功。

4 小结

综上,SUL-DUR通过对更广泛的 β -内酰胺酶的抑制作用,解决了常见ABC耐药的问题,为相关肺炎患者提供了新的治疗手段,减少了对氨基糖苷类、粘菌素、替加环素等效果较差或毒性较大的药物依赖,提供了基于 β -内酰胺类药物治疗的新选择,该药物主要通过肾脏排泄,肝功能受损患者不需要调整剂量的,依据肾功能调整用药剂量更方便临床应用。尽管已批准上市,但还需要进一步进行临床研究,提供更为广泛的药代动力学、药效学、不良反应及耐药性等数据,为临床合理用药提供帮助。

参考文献:

- [1] AYOUN MOUBARECK C, HAMMOUDI HALAT D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(3):119.
- [2] KARLOWSKY J A, HACKEL M A, MCLEOD S M, et al. In vitro activity of sulbactam - durlobactam against global isolates of *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex collected from 2016 to 2021 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(9): e0078122. 2022-09-20 [2025-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005804/>.
- [3] 全国细菌耐药监测网. 2023年全国细菌耐药监测报告(简要版) [EB/OL]. 2024-11-18 [2024-12-30]. <https://www.carss.cn/Report/Details/?ald=978>.
- [4] KEAM S J. Sulbactam/durlobactam: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(13):1245-1252.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准注射用舒巴坦钠/注射用度洛巴坦钠组合包装上市 [EB/OL]. 2024-05-20 [2024-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxyxx/20240520091748157.html>.
- [6] DURAND - RÉVILLE T F, GULER S, COMITA - PREVOIR J, et al. ETX2514 is a broad-spectrum β -lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii* [J/OL]. *Nat Microbiol*, 2017, 2:e17104. 2017-06-30 [2025-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665414/>.
- [7] FDA. XACDURO® (sulbactam for injection; durlobactam for injection), co-packaged for intravenous use [EB/OL]. 2023-05 [2024-11-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216974Orig1s000Correctedlbl.pdf.
- [8] SHAPIRO A B, GAO N, JAHIC H, et al. Reversibility of covalent, broad-spectrum serine β -Lactamase inhibition by the Diazabicyclooctenone ETX2514 [J]. *ACS Infect Dis*, 2017, 3(11):

- 833—844.
- [9] GRANATA G, TAGLIETTI F, SCHIAVONE F, *et al.* Durlobactam in the treatment of multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* infections; A systematic review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (12): 3258.
- [10] CASTANHEIRA M, MENDES R E, GALES A C. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76 (Suppl 2): S166—S178.
- [11] O' DONNELL J P, BHAVNANI S M. The pharmacokinetics/ pharmacodynamic relationship of durlobactam in combination with sulbactam in *in vitro* and *in vivo* infection model systems versus *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex. [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76 (Suppl 2): S202—S209.
- [12] O' DONNELL J, TANUDRA A, CHEN A, *et al.* *In vivo* dose response and efficacy of the beta - lactamase inhibitor, durlobactam, in combination with sulbactam against the *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68 (1): e0080023. 2024 - 01 - 10 [2025 - 03 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38092671/>.
- [13] SAGAN O, YAKUBSEVITCH R, YANEV K, *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of intravenous sulbactam - durlobactam with imipenem - cilastatin in hospitalized adults with complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (3): e01506—e01519. 2020 - 02 - 21 [2025 - 03 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843995/>.
- [14] O' DONNELL J, PRESTON R A, MAMIKONYAN G, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous durlobactam and sulbactam in subjects with renal impairment and healthy matched control subjects [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (9): e00794—19. 2019 - 08 - 23 [2025 - 03 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307978/>.
- [15] KAYE K S, SHORR A F, WUNDERINK R G, *et al.* Efficacy and safety of sulbactam - durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex: A multicentre, randomised, active - controlled, phase 3, non - inferiority clinical trial (ATTACK) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23 (9): 1072—1084.
- [16] MCLEOD S M, MILLER A A, RANA K, *et al.* Clinical outcomes for patients with monomicrobial *vs* polymicrobial *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex infections treated with sulbactam - durlobactam or colistin: A subset analysis from a phase 3 clinical trial [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11 (4): ofae140.

(收稿日期 2025 - 03 - 31)

· 科学文摘 ·

结核病治疗中利福平日优化剂量的安全性、疗效及药代动力学:系统综述与贝叶斯网络荟萃分析

引自: ESPINOSA - PEREIRO J, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetics of daily optimized doses of rifampicin for the treatment of tuberculosis: A systematic review and Bayesian network Meta - analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2025, 81 (1): 129—142.

高于标准剂量的利福平或可改善药物敏感性结核病 (tuberculosis, TB) 的治疗结局, 且不损害患者安全性。本研究对前瞻性临床研究进行系统综述, 研究纳入对象为每天接受超过 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 利福平剂量的成人肺及肺外结核患者。提取的数据包括总体不良事件 (adverse events, AE)、肝脏不良事件、第 8 周痰培养转阴 (sputum culture conversion, SCC) 率、复发率、死亡率及药代动力学参数。采用随机效应模型进行贝叶斯网络荟萃分析 (network meta - analysis, NMA)。

在 19 项研究的 3 654 名参与者中, 2 033 人每天接受了高于 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的利福平剂量。NMA 显示每天 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量会增加总体及肝脏不良事件风险 [风险比 (risk ratio, RR) 分别为 4. 8, 95% 可信区间 (credibility interval, CrI): 1. 1 ~ 25; 以及 15. 00, 95% CrI: 1. 1 ~ 58. 0], 但其他不良事件风险均未显示增加。剂量提升可改善第 8 周痰培养转阴率 (每日 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的 SCC 风险比为 1. 3, 95% CrI: 1. 1 ~ 1. 7)。

综上: 利福平每日最佳剂量范围可能在 25 至 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 之间, 但需根据个体或至少群体水平进行个性化调整。