

新型糖肽类抗生素——达巴万星

A new glycopeptide antibiotic——dalbavancin

王婧雯(WANG Jing-wen), 吴 寅(WU Yin) 综述 文爱东(WEN Ai-dong) 审核

(第四军医大学西京医院, 陕西 西安 710032)

(Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【关键词】 抗菌药物; 抗生素, 糖肽类; 达巴万星; 革兰阳性菌; 抗感染治疗

【中图分类号】 R978.1⁺9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-9638(2011)02-0156-03

随着广谱抗菌药物及免疫抑制剂的使用, 人口老龄化社会现象, 抗菌药物耐药问题日益严重。和抗菌药物耐药相比, 研制一种新型的抗菌药物的速度远远落后于前者。耐药的革兰阳性(G⁺)球菌是导致临床抗感染治疗失败的主要原因之一。达巴万星(dalbavancin)为 Vicuron Pharmaceuticals 公司开发的一种新型半合成糖肽类抗生素, 为替考拉宁类似物 A40926 的衍生物, 其化学结构式见图 1。目前已完成了 III 期临床试验, 它对各类临床常见 G⁺ 菌具有高度抗菌活性。达巴万星具有和替考拉宁相似的分子结构, 但羧基肽基团末端的酰胺基修饰提高了达巴万星对葡萄球菌属, 特别是凝固酶阴性葡萄球菌的抗菌活性; 而亲脂支链和二聚体的形成提高了达巴万星的组织穿透性和与细菌细胞膜的亲和力。和替考拉宁等糖肽类抗生素一样, 达巴万星通过与细菌细胞壁肽聚糖上 D-丙氨酰-丙氨酸末端特异性结合, 抑制细菌细胞壁肽聚糖的延伸和交联, 阻止细胞壁合成而发挥杀菌作用。

1 抗菌活性

体外试验表明, 达巴万星和其他糖肽类抗生素的作用是相似的。但是对耐万古霉素的病原体, 达巴万星显示出更加强有力的杀菌效果。在宾夕法尼亚州, 达巴万星对 2 例万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(金葡菌)感染者显示出积极有效的抗菌作用。美国的一项研究^[1]表明, 糖肽类抗生素中介的金葡萄菌体外试验中, 达巴万星的最低抑菌浓度(MIC)₉₀

为 0.06~1.00 μg/mL, 利奈唑胺的 MIC₉₀ 为 0.03~0.06 μg/mL。达巴万星对耐万古霉素的粪肠球菌和屎肠球菌的敏感度与替考拉宁相似, 但是比替考拉宁更敏感和有效。文献^[2]证明, 达巴万星对于青霉素敏感和耐药的肺炎链球菌均表现出高度敏感的抗菌效果。达巴万星对于 G⁺ 厌氧菌同样表现出出色的抗菌效果。

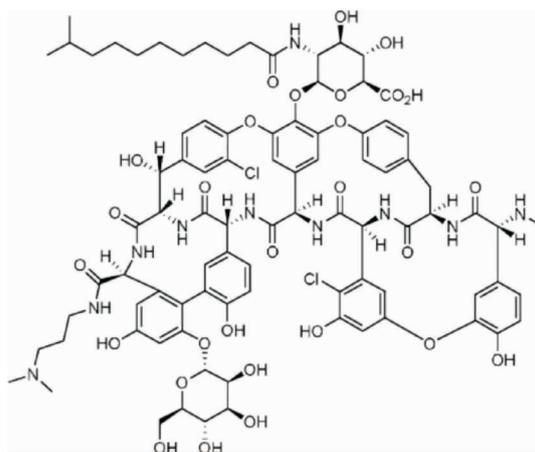


图 1 达巴万星化学结构式

2 药代动力学

在一组健康志愿者中研究达巴万星的剂量范围, 考察药动学参数和耐受性^[3]: 单次静脉给药 30 min, 剂量范围为 140~1 120 mg; 多次给药剂量, 从负荷剂量到维持剂量的比例为 10:1, 剂量范围分别是每天 300 mg 和 30 mg, 400 mg 和 40 mg, 600 mg

【收稿日期】 2010-08-30

【作者简介】 王婧雯(1979-), 女(汉族), 陕西省西安市人, 硕士研究生, 主要从事抗感染临床用药研究。

【通讯作者】 王婧雯 E-mail: wjlbwz@fmmu.edu.cn

和 60 mg, 800 mg 和 80 mg, 1 000 mg 和 100 mg, 连续使用 7 d。单剂量组和多剂量组均显示出良好的耐受性。达巴万星血浆蛋白结合率 >95%, 其分布半衰期为 12 h, 而消除比较缓慢, 消除半衰期为 149~198 h (平均为 170 h)。达巴万星的群体药代动力学研究^[4]显示, 在 532 例患者中, 502 例是皮肤软组织感染 (SSTI), 30 例是导管相关血流感染; 78% 的患者第 1 天接受达巴万星 1 000 mg, 第 8 天接受 500 mg, 达巴万星的体表面积与肌酐清除率呈线性关系, 半衰期 8.5 d, 稳态分布容积 15.7 L, 这与健康受试者的参数结果一致。

研究者在一组 6 人的健康受试者中研究了达巴万星的肾脏排泄: 单次使用达巴万星 (30 min 内接受静脉给药 1 000 mg), 收集 42 d 的血浆及尿液样品, 发现其 42% 经过尿液排泄, 提示达巴万星主要以非肾途径代谢, 与万古霉素和替考拉宁不同^[5]。

28 d 的尿药浓度高于检测值的高限 (0.5 mg/L)。第 7 天内证实有抗菌活性。多次给药方法为: 第 1 天使用负剂量; 第 2~7 天使用维持量, 为负荷量的 1/10, 剂量范围为 300 mg/30 mg~1 000 mg/100 mg。结果 T_{1/2} 平均为 181 h, 不因剂量的改变而改变, 用药 2~3 d 达稳态。男女结果相似; 肾清除平均为 33.5%, 半衰期数值以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 血清杀菌活性提示每周 1 次用药的有效性。所有剂量都能很好耐受, 无剂量限制性毒性发生, 无听觉和前庭功能改变发生。在 26 例不同程度肝脏受损患者中使用达巴万星, 首次服用 1 000 mg, 之后维持剂量为 500 mg 连续使用 8 d, 半衰期及清除率没有显示出差异。以上证据显示, 在肝脏受损患者使用达巴万星不需要调整剂量^[6]。

达巴万星与同类药物的主要参数比较见表 1。

表 1 达巴万星与同类药物的主要参数比较

主要参数	达巴万星	万古霉素	利奈唑胺	替考拉宁
半衰期 (h)	149~198	4~5	5	70~100
血浆蛋白结合率 (%)	95	34.3	31	90~95
主要代谢途径	非肾性	肾性	非肾性	肾性

3 临床疗效

达巴万星 (10 mg/kg) 用于一项大鼠肺炎链球菌感染伴中性粒细胞减少模型的治疗, 和长效青霉素相比, 前者能有效减少细菌在肺部的定植。达巴万星用于患有葡萄球菌属败血症的小鼠, 比万古霉素更有效^[7]。用于葡萄球菌属心内膜炎的大鼠模型, 单次使用达巴万星优于多次使用替考拉宁或万古霉素。在 II 期临床试验中, 75 例导管相关血流感染患者感染病原体为金葡菌 (包括 MRSA)、凝固酶阴性葡萄球菌, 单次给予 1 g 剂量, 在接下来的 1 周内, 给予 500 mg 剂量; 对照组使用万古霉素, 2 次/d, 连续使用 14 d。结果显示, 达巴万星和万古霉素的治疗成功率分别是 87% 和 50%^[8]。最近一项 III 期随机双盲研究确定了达巴万星的有效性和安全性。达巴万星和利奈唑胺用于成人皮肤软组织感染的一项对比: 854 例患者在知情同意下按 2:1 随机分组, 分别接受达巴万星和利奈唑胺治疗; 结果达巴万星和利奈唑胺的临床有效率分别为 88.9% 和 91.2%, 1 个月后的复发率都 <1.0%, 对金葡菌和 MRSA 临床有效率 >85%^[9]。

4 安全性

在 II、III 期超过 1 000 例患者的临床试验数据中显示, 达巴万星的耐受性良好, 不良反应与其他对照药物相似, 在治疗中未发现对于肾脏和肝脏毒性的证据^[10]。迄今为止, 收到与对照药物发生率相似的发热和头痛信息。通过对 6 名男性和 6 名女性 60 d 的研究发现, 达巴万星对于正常肠道菌群无显著影响, 对于肠球菌属和大肠埃希菌有轻微影响, 对于乳酸杆菌、拟杆菌属、梭菌属无影响。

[参考文献]

- [1] Lin G, Credito K, Ednie L M, *et al.* Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptides[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(2): 770-772.
- [2] Lin G, Smith K, Ednie L M, *et al.* Antipneumococcal activity of dalbavancin compared to other agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12): 5182-5184.
- [3] Leighton A, Gottlieb A B, Dorr M B, *et al.* Tolerability, pharmacokinetics and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3): 940-945.

[参考文献]

- [1] Jang J W, Choi J Y, Bae S H, *et al.* Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(3): 427 - 435.
- [2] Yeo W, Chan T C, Leung N W, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 605 - 611.
- [3] 胡俊华, 王朝晖, 沈平雁, 等. 肾炎患者糖皮质激素和免疫抑制剂应用中乙型肝炎病毒感染的处理[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(11): 984 - 987.
- [4] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies[J]. *Br J Hematol*, 2007, 136(5): 699 - 712.
- [5] Mindikoglu A L, Regev A, Schiff E R. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(9): 1076 - 1081.
- [6] 张福奎, 贾继东, 拉米夫定防治化疗或应用免疫抑制剂患者的乙型肝炎再活动[J]. *肝脏*, 2005, 10(2): 158 - 159.
- [7] 朱幼芙, 骆抗先, 于立新. 肾移植后纤维化淤胆性肝炎的临床病理特点[J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(6): 434 - 436.
- [8] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B: Update 2009 [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661 - 662.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 227 - 242.
- [10] Liaw Y F, Leung N, Kao J H, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(3): 263 - 283.
- [11] Jonas M M, Kelley D A, Mizerski J, *et al.* Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1706 - 1713.
- [12] Liaw Y F, Sung J J, Chow W C, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521 - 1531.
- [13] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(6): 382 - 387.
- [14] Lau G K, Yiu H H, Fong D Y, *et al.* Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1742 - 1749.
- [15] 邓贵龙, 彭志海, 徐军明, 等. 肝移植术后 HBV 再感染的治疗 [J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(11): 810 - 813.
- [16] 张文华, 江艺, 吕立志, 等. 乙肝相关性终末期肝病肝移植后乙肝复发的防治[J]. *临床外科杂志*, 2008, 16(11): 749 - 751.
- [17] Chan T M, Tse K C, Tang C S, *et al.* Prospective study on lamivudine resistant hepatitis B in renal allograft recipients [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(7): 1103 - 1109.
- [4] Buckwalter M, Dowell J A. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(11): 1279 - 1287.
- [5] Dowell J A, Gottlieb A B, van Saders C, *et al.* The pharmacokinetics and renal excretion of dalbavancin in healthy subjects [C]. Abstracts and Final Program of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2002.
- [6] Dowell J, Seltzer E, Stogniew M, *et al.* Dalvavancin pharmacokinetics in subjects with mild or moderate hepatic impairment [C]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003.
- [7] Candiani G P, Romano G, Cavaleri M, *et al.* Efficacy of a single dalbavancin dose compared with multiple linezolid doses against penicillin-resistant pneumococci in a lobar pneumonia model in the immunocompetent rat [C]. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, 2001.
- [8] Raad I, Darouiche R, Vazquez J, *et al.* Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(3): 374 - 380.
- [9] Jauregui L E, Babazadeh S, Seltzer E, *et al.* Randomized, double-blind comparison of a once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(10): 1407 - 1415.
- [10] Seltzer E, Goldberg L, Krause D, *et al.* Dalbavancin safety in the phase 2/3 clinical development program [J]. *Critical Care*, 2008, 12(Suppl 2): 1186.

(上接第 157 页)