

新型治疗复杂性尿路感染药物——plazomicin

王其琼^{1,2}, 张舒^{1,2}, 封宇飞³, 刘蕾^{1*}

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083; 3. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044)

【摘要】 Plazomicin 是 2018 年在美国和欧洲批准上市的一种新型氨基糖苷类抗菌药物, 用于治疗 18 岁及以上且选择有限或无替代治疗选择的复杂性尿路感染。本品目前是唯一一种每日 1 次用药的氨基糖苷类抗菌药物。本品对能产生 16S rRNA 甲基化酶的细菌无活性, 但能耐受大部分氨基糖苷类修饰酶。体外实验表明, plazomicin 对某些能产生 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌有活性。本文对 plazomicin 的基本信息、药理作用、药动学、耐药机制、配伍禁忌、临床评价、安全性、用法用量等进行综述。

【关键词】 plazomicin; 氨基糖苷类; 复杂性尿路感染; 临床研究

【中图分类号】 R978.12

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0006-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.002

A new drug for the treatment of complicated urinary tract infection—plazomicin

WANG Qi-qiong^{1,2}, ZHANG Shu^{1,2}, FENG Yu-fei³, LIU Lei^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China; 3. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Plazomicin is a new aminoglycoside antibiotic approved in the United States and Europe in 2018 for the treatment of complex urinary tract infection patients who aged 18 and over with limited or no alternative treatment options. Currently, it is the only aminoglycoside antibacterial administered once a day. Plazomicin is inactive against bacteria that produce 16S rRNA methylase, but is resistant to most aminoglycoside modifying enzymes. In vitro experiments have shown that plazomicin is active against certain Enterobacteriaceae bacteria that produce certain beta-lactamases. In this paper, the basic information, pharmacological effects, pharmacokinetics, drug resistance mechanisms, drug interactions, clinical evaluation, safety, usage, and dosage of plazomicin were reviewed.

【Key words】 plazomicin; aminoglycosides; complicated urinary tract infection; clinical evaluation

尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 被认为是最常见的细菌感染^[1]。全球每年至少有 2.5 亿人次发生 UTI^[2]。UTI 多发于女性, 超过一半的女性在其一生中至少出现 1 次 UTI, 大约有 1/3 的女性会在 24 岁以前发生 UTI^[3], 其中 15% ~ 25% 的女性会出现复发性感染^[4]。尿路感染分为单纯性尿路感染和复杂性尿路感染 (complicated urinary tract infection, cUTI), cUTI 是指患者反复发生 UTI 或迁延不愈。泌尿生殖道的结构或功能异常, 下尿路或

上尿路中存在潜在疾病时会增加持续或复发感染的风险^[5]。cUTI 常见的易感因素包括: 尿路系梗阻、神经源性膀胱、糖尿病、肾功不全、肾移植、免疫低下或使用免疫抑制剂、妊娠、长期留置导尿管等医源性因素^[5-6]。cUTI 具有病原菌多重耐药、治疗过程长、易复发和难治性等特点^[5-7]。

多数 UTI 为单一微生物感染, 其中最常见的病原体是尿路致病性大肠埃希菌, 占急性单纯性膀胱炎的 70% ~ 95%, 第 2 种最常见的病原菌是腐生葡

【收稿日期】 2019-04-28

【作者简介】 王其琼, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 15198239079; E-mail: wangqiqiong@bjmu.edu.cn

【通信作者】 *刘蕾, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133630; E-mail: liuleibjy@126.com

萄球菌, 占尿路感染的 5% ~ 15%, 主要发生在年轻女性中^[8]。cUTI 主要的致病菌为革兰阴性杆菌, 如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌, 革兰阳性菌包括肠球菌、粪肠球菌、尿肠球菌等^[1,6]。对于 cUTI 患者的治疗, 首先应尽量改善尿路梗阻状态, 如通过外科手术去除结石、反流、狭窄、肿瘤等^[9-10]; 其次, 应积极使用抗生素, 开始时按经验用药, 根据患者具体情况使用适当适量的广谱抗生素, 这不仅需要覆盖 G⁻ 菌和 G⁺ 菌, 还需要考虑医院和所在地可获得的抗菌谱, 药敏结果出来后根据结果作出调整, 使治疗更有针对性^[9-10]。较早的抗生素, 如青霉素、氨基糖苷类, 应作为一线药物。随着使用时间的延长, 耐药性逐渐增加, 一种有效的方式是联合应用几种抗生素^[9]。此外, 对于免疫力低下的患者, 在抗生素治疗的基础上还应配合改善患者免疫水平^[10]。本文就 plazomicin 的基本信息、药理作用、药代动力学、耐药机制、配伍禁忌、临床评价、安全性、用法用量等进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

1 基本信息

Plazomicin (商品名: ZEMDRI) 是由 Achaogen 公司研发的一种氨基糖苷类抗菌药, 是氨基糖苷类药物西索米星的一种衍生物。将羟基-氨基丁酸和羟乙基分别添加到西索米星的 1 位和 6' 位得到 plazomicin^[11]。Plazomicin 用于治疗 18 岁及以上的 cUTI 患者, 包括由以下易感微生物引起的肾盂肾炎: 大肠埃希菌, 肺炎克雷伯菌, 奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌。由于已获得的关于 plazomicin 临床有效性和安全性数据有限, 目前仅用于治疗选择有限或无替代治疗选择的 cUTI 患者^[12]。本品于 2018 年 6 月 19 日在欧洲上市, 2018 年 6 月 25 日在美国上市。其结构式如图 1 所示。

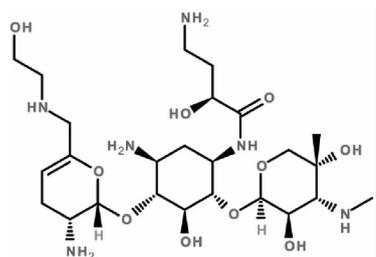


图 1 plazomicin 结构式

2 药理作用

Plazomicin 的作用机制同其他氨基糖苷类抗生素相同, 通过与细菌的 30S 核糖体亚基结合, 从而抑制细菌蛋白质合成。Plazomicin 具有剂量依赖型杀菌活性^[11]。

3 药动学

在健康受试者中, 单剂量和多剂量 plazomicin 的药动学参数相似。健康受试者连续 5 d, 每日 1 次, 每次 15 mg · kg⁻¹ 静脉给药后, 未观察到明显的药物积累, 其 AUC_{0-∞} 为每小时 (239 ± 45) mg · L⁻¹、血清 C_{max} (113 ± 17) mg · L⁻¹、t_{1/2} (3.0 ± 0.3) h、清除率每分钟 (1.1 ± 0.1) mL · kg⁻¹ 以及稳态分布容积为 (0.24 ± 0.04) L · kg⁻¹^[13]。

Plazomicin 的血浆药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 呈线性, 且与剂量成比例。在 4 ~ 15 mg · kg⁻¹ 的剂量范围内, AUC、C_{max}、C_{min} 均与剂量成正比。轻度 (60 mL · min⁻¹ ≤ CL_{cr} < 90 mL · min⁻¹, n = 6)、中度 (30 mL · min⁻¹ ≤ CL_{cr} < 60 mL · min⁻¹, n = 6)、重度 (15 mL · min⁻¹ ≤ CL_{cr} < 30 mL · min⁻¹, n = 6) 肾功能不全患者单次静滴本品 7.5 mg · kg⁻¹ (推荐剂量的 0.5 倍) 后, 其 AUC_{0-inf} 几何平均数分别是肾功能正常患者 (CL_{cr} ≥ 90 mL · min⁻¹, n = 6) 的 1.01、1.98 和 4.42 倍。基于群体药代动力学模型, 轻、中度肾功能不全 cUTI 患者静滴 15 mg · kg⁻¹ (推荐剂量) 后, 平均 C_{min} 分别为 (1.0 ± 1.3) 和 (1.7 ± 1.4) μg · mL⁻¹, 平均 AUC_{0-24h} 分别为每小时 (261 ± 102) 和 (224 ± 147) μg · mL⁻¹。健康成人和 cUTI 患者平均分布容积分别为 (17.9 ± 4.8) L 和 (30.8 ± 12.1) L。本品与人血浆蛋白的平均结合率约为 20%。体外实验显示, 在 5 ~ 100 μg · mL⁻¹ 的范围内, 药物与蛋白结合的程度与浓度无关。健康成人和 cUTI 患者的平均清除率分别为 (4.5 ± 0.9) 和 (5.1 ± 2.0) L · h⁻¹。在肾功能正常的健康成人中, 本品平均半衰期约为 3.5 h。Plazomicin 在体内几乎不被代谢, 以原型经肾脏排出体外^[12]。

Plazomicin 在 18 岁及以上不同年龄、不用性别以及不同种族患者中的 PK 参数未发现明显差异。肝脏损伤患者的 PK 参数尚不明确^[12]。

4 耐药机制

氨基糖苷类的耐药机制包括：①细菌通过产生16S rRNA甲基化酶改变核糖体靶点；②产生氨基糖苷类修饰酶（aminoglycoside modifying enzyme, AME），如乙酰转移酶，磷酸化酶和核苷酸转移酶；③外膜孔蛋白缺失或表达下降；④药物外排泵的激活和过度表达^[14-15]。其中16S rRNA甲基化酶使细菌对大部分临床常用的氨基糖苷类抗菌药都具有高水平耐药性，如庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星、托布霉素、奈替米星^[14]。

大多数已知影响庆大霉素、阿米卡星和妥布霉素的AMEs，包括乙酰转移酶、磷酸转移酶和核苷酸转移酶都不会抑制plazomicin的活性^[16-17]。与其他氨基糖苷一样，plazomicin对能产生16S rRNA甲基化酶的细菌无活性^[17]。Plazomicin可能对过度表达某些外排泵（例如acrAB-tolC）或低表达膜孔蛋白（例如ompF或ompK36）的肠杆菌科有抑制作用，对链球菌（包括肺炎链球菌），肠球菌（包括粪肠球菌，屎肠球菌），厌氧菌，嗜麦芽窄食单胞菌和不动杆菌属没有体外活性，对铜绿假单胞菌具有可变活性^[12]。体外实验证明，plazomicin对某些能产生β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌有活性，包括广谱β-内酰胺酶（TEM、SHV、CTX-M、AmpC），丝氨酸碳青霉烯酶（KPC-2，KPC-3）和苯唑西林酶（OXA-48）^[16]。一些细菌由于金属-β-内酰胺酶通常与16S rRNA甲基化酶一起表达，使得细菌对plazomicin具有耐药性^[12]。

5 配伍禁忌

Asempa等^[18]研究了plazomicin与92种药物在模拟Y型点给药时的配伍稳定性。将plazomicin注射液（500 mg: 10 mL）用0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液稀释得浓度为24 mg·mL⁻¹的注射液，与临床上体重为80 kg患者按15 mg·kg⁻¹剂量给药方式一致。其他药物按照说明书配置成溶液。将plazomicin与其他检测药物注射液按1:1混合，观察60 min内混合溶液的颜色、浊度以及pH变化。结果显示，浓度为24 mg·mL⁻¹的plazomicin与85%的测试药物在物理上相容，包括31种抗菌药物。有以下13种药物与plazomicin物理不相容：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。

Plazomicin与其他药物的相互作用尚未明确，目前美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）不建议将plazomicin与其他药物混合或将plazomicin加入到含有其他药品的溶液中，plazomicin不能与其他药物同时使用同一根输液管^[12]。

6 临床评价

NCT01096849（多中心、随机、双盲Ⅱ期试验）证明了plazomicin的临床治疗有效性及总体安全性^[19]。145例cUTI或急性肾盂肾炎（acute pyelonephritis, AP）患者被随机分配到3个组：治疗组1（plazomicin 10 mg·kg⁻¹，每日1次，静脉滴注，n=22）、治疗组2（plazomicin 15 mg·kg⁻¹，每日1次，静滴，n=76）、对照组（左氧氟沙星750 mg，每日1次，静脉滴注，n=47），连续治疗5 d。145名受试者中有92人（63.4%）纳入校正意向性治疗（modified intent-to-treat, MITT）人群，患者平均年龄为42.4岁（18~82岁），其中83.7%为女性，48.9%的患者被诊断为AP。最终有63人（43.4%）纳入微生物学评估（microbiologically evaluable, ME）人群。本试验的疗效终点为在MITT和ME人群中治疗效果检验时（test of cure, TOC，治疗结束后5~12 d内）的微生物根除率。治疗组1、治疗组2及对照组MITT人群TOC微生物根除率分别为50.0%（6/12，95% CI: 21.1%~78.9%）、60.8%（31/51，95% CI: 46.1%~74.2%）和58.6%（17/29，95% CI: 38.9%~76.5%）。ME人群TOC微生物根除率分别为85.7%（6/7，95% CI: 42.1%~99.6%）、88.6%（31/35，95% CI: 73.3%~96.8%）和81.0%（17/21，95% CI: 58.1%~94.6%）。MITT人群中耐左氧氟沙星肠杆菌科感染的19例患者中，3组的临床治愈率分别为75.0%（3/4）、77.8%（7/9）和66.7%（4/6）。

另一项NCT02486627试验^[20-21]（随机、双盲Ⅲ期试验）将609名诊断为cUTI或AP的患者随机分为plazomicin组（每次15 mg·kg⁻¹，静滴，每24小时1次）和美罗培南对照组（每次1 g，静脉滴注，每8小时1次）。最终，604人被纳入安全性和

校正意向性分析 (plazomicin 组 $n = 303$, 美罗培南组 $n = 301$), 388 人被纳入微生物校正意向性分析 (plazomicin 组 $n = 191$, 美罗培南组 $n = 197$)。在静脉给药治疗至少 4 d 后 (平均治疗时间为 5.1 d), 患者可以改用 250 或 500 mg 口服左氧氟沙星治疗, 总时间为 7 ~ 10 d (静脉加口服)。Plazomicin 组患者的中位年龄为 62 岁 (18 ~ 90 岁), 其中 45.2% 的患者为 65 岁或以上, 56.1% 的患者为女性, 99.3% 的患者为白人。68.0% 的患者有轻度或中度肾功能不全 (CL_{cr} 为 30 ~ 90 mL · min⁻¹), 重度肾功能不全 ($CL_{cr} \leq 30$ mL · min⁻¹) 的患者被排除。该试验主要结局指标为静脉给药治疗结束时 (end-of iv, EOVA, 第 5 天) 及 TOC (第 15 ~ 19 天) 的综合治愈率, 即微生物根除率和临床治愈率的综合。按诊断结果分为 cUTI 和 AP 2 个亚组进行分析。结果显示, cUTI 和 AP 2 个亚组的 EOVA 微生物根除率、临床治愈率以及综合治愈率都很高 (93.5% ~ 98.1%), 且亚组之间差距较小。TOC 结局指标中, cUTI 组中的 plazomicin 组的微生物根除率、临床治愈率以及综合治愈率分别为 86.9%、87.9% 和 78.5%; 美罗培南组的微生物根除率、临床治愈率以及综合治愈率分别为 75.6%、91.6% 和 68.9%。AP 组中的 plazomicin 组的微生物根除率、临床治愈率以及综合治愈率分别为 92.9%、90.5% 和 85.7%; 美罗培南组的微生物根除率、临床治愈率以及综合治愈率分别为 73.1%、88.5% 和 71.8%。由此可以看出, TOC 结局指标中由于 plazomicin 亚组的微生物根除率较高, plazomicin 在 cUTI 和 AP 患者中都获得了比美罗培南更高的综合治愈率。

7 安全性

在上述临床试验 NCT01096849^[19] 中, 治疗组 1 (plazomicin 10 mg · kg⁻¹)、治疗组 2 (plazomicin 15 mg · kg⁻¹) 及对照组 (左氧氟沙星 750 mg) 的不良反应发生率分别为 31.8% (7/22)、35.1% (26/74) 及 47.7% (21/44)。

在上述另一项 III 期试验 NCT02486627 中, 2 个药物治疗组各有 2% (plazomicin 组 6/303, 美罗培南组 6/301) 的患者因为出现不良反应而停止静脉注射治疗^[21]。本试验中, plazomicin 组和美罗培南组分别有 7.0% (21/300) 和 4.0% (12/297) 患者的血清肌酐较基线升高 0.5 mg · dL⁻¹ 或更高; 其

中, 在静脉滴注治疗期间 2 组的发生率分别为 3.7% (11/300) 和 3.0% (9/297)。最后一次随访 (静脉注射治疗完成后 8 ~ 43 d) 时, 在治疗期间血清肌酐增加的患者中, 大多数 plazomicin 组患者 (9/11) 和所有美罗培南组患者 (9/9) 已经完全恢复肾功能。在完成静脉注射治疗后, 在完成静滴治疗后, 血清肌酐升高者的血清肌酐水平通常恢复到基线值 (1.0 mg · dL⁻¹)^[12,21]。

Plazomicin 有耳毒性报道, 表现为听力丧失, 耳鸣和 (或) 眩晕。关于与耳蜗或前庭功能相关的不良反应, 临床试验 NCT02486627^[12] 的 plazomicin 组中有 1 例可逆性听力减退 (1/303, 0.3%), 美罗培南组中有 1 例耳鸣 (1/301, 0.3%)。临床试验 NCT01096849^[19] 的 plazomicin 组报告了 1 例不可逆性耳鸣和 1 例可逆性眩晕, 左氧氟沙星组有 1 例听力图异常。2 次临床试验中出现的其他不良反应还包括轻中度头痛, 头晕, 恶心, 呕吐, 腹泻, 低血压, 高血压^[19,21]。目前尚无 plazomicin 用于妊娠或妇女哺乳期, 以及青少年的临床试验数据。

8 用法用量

对于肾功能正常 ($CL_{cr} \geq 90$ mL · min⁻¹) 的 18 岁及以上患者, 本品的推荐剂量为每次 15 mg · kg⁻¹, 静脉滴注, 每 24 小时 1 次, 每次静滴时间在 30 min 以上。治疗的持续时间由患者的感染严重程度和临床状态决定, 最长可达 7 d。在治疗期间, 可能需要根据肾功能的变化调整剂量, 对于轻度、中度及重度肾功能不全的成人患者, 推荐剂量分别为每 24 小时 15 mg · kg⁻¹, 每 24 小时 10 mg · kg⁻¹, 每 48 小时 10 mg · kg⁻¹。对于 15 mL · min⁻¹ ≤ CL_{cr} < 90 mL · min⁻¹ 的 cUTI 患者, 建议使用 TDM, 维持血浆谷浓度低于 3 μg · mL⁻¹。在使用第 2 次给药前约 30 min 内, 测量 plazomicin 血浆谷浓度。基于 TDM 结果, plazomicin 血浆谷浓度 ≥ 3 μg · mL⁻¹ 的患者需要调整给药剂量, 包括将给药时间间隔延长 1.5 倍 (即每 24 小时延长至每 36 小时, 或每 48 小时延长至每 72 小时)^[12]。

综上所述, plazomicin 作为一种新型氨基糖苷类抗菌药, 只需每日 1 次给药, 且不会被大多数已知影响氨基糖苷类抗菌药 (如庆大霉素、阿米卡星和妥布霉素等) 的 AMEs 抑制活性, 对某些能产生 β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌有活性。已有

的临床试验数据显示, plazomicin 的疗效优于左氧氟沙星和美罗培南, 且不良反应没有明显高于左氧氟沙星和美罗培南。在细菌耐药性越来越严重的当下, 本品的上市为临床提供了一种新的选择。由于目前临床实验数据有限, plazomicin 用于不同人群的有效性和安全性均有待进一步验证。本品目前仅用于治疗选择有限或无替代治疗选择的 cUTI 患者。

【参考文献】

- [1] Lichtenberger P, Hooton T M. Complicated urinary tract infections[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2008, 10(6):499-504.
- [2] Ronald A R, Nicolle L E, Stamm E, et al. Urinary tract infection in adults; research priorities and strategies[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 7(4):343-348.
- [3] Fihn S D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3):259-266.
- [4] Li X, Chen Y, Gao W, et al. A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13:1479-1487.
- [5] NICE Guidance-Complicated urinary tract infections; ceftolozane/tazobactam[J]. *BJU Int*, 2018, 121(6):825-834.
- [6] 覃新芳, 李清初, 邹迪莎, 等. 复杂性尿路感染的研究进展[J]. *内科*, 2018, 13(3):363-366.
- [7] Yamamoto S. Prevention and treatment of complicated urinary tract infection[J]. *Urol Sci*, 2016, 27(4):186-189.
- [8] Wang A, Nizran P, Malone M A, et al. Urinary tract infections[J]. *Prim Care*, 2013, 40(3):687-706.
- [9] Neal D E Jr. Complicated urinary tract infections[J]. *Urol Clin North Am*, 2008, 35(1):13-22.
- [10] 李晓忠, 邹敏. 复杂性尿路感染的诊断及治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(15):398-400.
- [11] Aggen J B, Armstrong E S, Goldblum A A, et al. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11):4636-4642.
- [12] FDA. ZEMDRI prescribing information[EB/OL]. (2018-06-25) [2019-01-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210303Orig1s000lbl.pdf.
- [13] Cass R T, Brooks C D, Havrilla N A, 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.
- [14] 潘韵峰, 周华, 俞云松. 导致高水平氨基糖苷类抗生素耐药的新型 16S rRNA 甲基化酶研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(6):699-701.
- [15] Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399):1888-1893.
- [16] López-Díaz M D, Culebras E, Rodríguez-Avial I, et al. Plazomicin activity against 346 extended-spectrum- β -lactamase/AmpC-producing *Escherichia coli* urinary isolates in relation to aminoglycoside-modifying enzymes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(2):1-4.
- [17] Castanheira M, Deshpande L M, Woosley L N, et al. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates 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.
- [18] Asempa T E, Avery L M, Kidd J M, 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.
- [19] Connolly L E, 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):1-12.
- [20] Cloutier D J, Komirenko A S, Cebrik D S, et al. Plazomicin vs. meropenem for complicated urinary tract infection (cUTI) and acute pyelonephritis (AP): diagnosis-specific results from the phase 3 EPIC study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(Suppl):S532.
- [21] Wagenlehner F M E, Cloutier D J, Komirenko A S, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380(8):729-740.

(本文编辑:郭美晨)