

奥马环素在特殊人群、特殊病理状态患者中应用研究进展

陈明毅,唐可京,陈杰

(中山大学附属第一医院药学部,广州 510080)

[摘要] 奥马环素是一种新型的广谱抗生素,其药动学参数优良、不良反应少,可采用每日单剂量口服或静脉用药。奥马环素对多种病原体有效,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、产超广谱 β -内酰胺酶革兰阴性菌、非典型病原体等。奥马环素已被批准用于治疗成人的社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacterial pneumonia, CABP)以及急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)。本研究通过查阅文献资料,重点对近期研究进展中的特殊患者进行奥马环素治疗后的药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)特点进行综述,以期为临床用药提供参考。

[关键词] 奥马环素;特殊患者;药动学

[中图分类号] R978.1;R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2300-06

Progress in research on application of omadacycline in special population and patients with special pathological status

CHEN Ming-yi, TANG Ke-ying, CHEN Jie

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] Omadacycline is a new broad-spectrum antibiotic with excellent pharmacokinetic characteristics and few adverse reactions. It can be used orally or intravenously once daily. Omadacycline is effective against a variety of pathogens, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacteria, atypical pathogens, etc. Omadacycline has been approved for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia (CABP) and acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults. Through literature review, this paper focused on the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) characteristics of omadacycline in special patients in recent research, in order to provide reference for clinical medication.

[Key words] omadacycline; special patients; pharmacokinetics

奥马环素又名 PTK-0796,是一种广谱四环素类抗生素,属于首个进入临床应用的氨甲基四环素类抗菌药,在米诺环素结构基础上衍生获得,其相对分子量为 556.65,分子式为 $C_{29}H_{40}N_4O_7$ ^[1]。奥马环素

结构中 C7 和 C9 的修饰使其能够克服细菌对四环素类抗生素 2 种最常见的耐药机制:外排泵和核糖体保护蛋白^[2]。另外,与甘氨酸四环素——替加环素相比,奥马环素中 C9 的化学修饰还可以增加其口服生物利用度和减少胃肠道不良反应(如腹泻和呕吐),使其口服剂型的应用成为可能^[3]。2018 年 10 月美国 FDA 批准静脉注射和口服奥马环素用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)以及社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacterial

[基金项目] 广东省钟南山医学基金会科研基金项目(2.080.21.0);广东省基础与应用基础研究基金企业联合基金项目(2021A1515220165)

[作者简介] 陈明毅,女,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。联系电话:(020)87755766,E-mail:chenmy98@mail.sysu.edu.cn。

[通讯作者] 陈杰,男,博士,主任药师,研究方向:临床药学。联系电话:(020)87755766,E-mail:chenjiezs@163.com。

pneumonia, CABP)^[4]。2020年1月,获得“国家重大新药创制专项”支持,2020年5月6日被国家药品监督管理局药品审评中心授予优先审批资格。

奥马环素针对广泛的细菌表现出强劲的抑菌效果,包括革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、非典型细菌及其他耐药菌。目前,奥马环素正开发用于多种细菌性感染的治疗,除了 ABSSSI 和 CABP 外,还包括尿路感染(urinary tract infection, UTI)及其他社区获得性细菌性感染。在特殊的病理生理状态下,患者体内药物的药动学(pharmacokinetics, PK)、药效学(pharmacodynamics, PD)可能会发生变化,从而影响药物治疗的安全性和有效性^[5]。为了提高奥马环素的抗感染疗效和减少其耐药性,本文重点围绕特殊人群和特殊病理状态患者使用奥马环素进行治疗后的药动学和药效学研究进展进行综述。

1 药动学和药效学

1.1 药动学

奥马环素具有静脉注射和口服2种剂型,在一项随机、开放标签临床研究中,健康受试者单剂量静脉注射奥马环素100 mg、口服奥马环素300 mg,结果显示片剂的绝对生物利用度约为34.5%^[6],口服300 mg奥马环素与静脉注射100 mg奥马环素的暴露量一致,因此,可用300 mg口服的奥马环素代替100 mg静脉给药。

1.1.1 吸收 在单剂量静脉注射奥马环素25~600 mg的范围内,其药动学参数呈与剂量成比例、线性、可预测的特点^[3]。奥马环素具有高水溶性,但胃肠道通透性低^[7-8]。在空腹情况下,口服奥马环素, T_{max} 平均为2.5~3.0 h^[6]。

研究发现,口服奥马环素的吸收受膳食种类和进食时间的影响。一项开放标签、随机、四阶段交叉设计的I期临床研究中,评估了31例健康受试者中食物对奥马环素口服生物利用度的影响^[9]。 ≥ 6 h空腹情况下,单剂量口服300 mg奥马环素的 $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-1} 和 AUC_{0-24} 分别是10.2,7.2和7.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, C_{max} 为0.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。与空腹服药相比,给药前4 h进食高脂无乳制品餐使生物利用度降低15%~17%,给药前2 h进食高脂无乳制品餐使生物利用度降低40%~42%,给药前2 h进食高脂含乳制品餐使生物利用度降低59%~63%。因此,建议奥马环素应在空腹状态下服用,即用药前4 h、用药后2 h均应禁食(不禁水),同时用药后至少4 h内应避免进食乳制品、抗酸剂和含有钙、镁、铝、

铁、铋或锌等二价或三价阳离子的食物或药品^[3]。

1.1.2 分布 奥马环素静脉给药的平均稳态表观分布容积(V_{ss})约为190~248 L^[10-11]。与其他四环素类药物不同(血浆蛋白结合率高,可达50%~91%,呈浓度依赖性),奥马环素的血浆蛋白结合率较低,为(21.3±9.7)%,且在血药浓度测定范围(0.01~10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)内数值基本保持一致,呈非浓度依赖性^[12-13]。

四环素类抗生素在体液和组织中分布广泛,奥马环素也是如此。Wen等^[8]通过定量全身放射自显影术,观测雄性大鼠分别静脉注射5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和口服90 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的¹⁴C-奥马环素后药物在体内的分布情况,发现放射性分布广泛,且迅速进入大多数组织。静脉给药后检测出组织/血液浓度比值最高的部位是骨矿物质和甲状腺,分别为130和68.6。而口服给药后,检测出组织/血液浓度比值较高的部位包括骨矿物质、肝脏、脾脏和唾液腺。具有较低的组织/血液浓度比值的部位有脑、脊髓、眼、脂肪和精囊。静脉注射给药后皮肤和肺部的组织/血液比值分别为6.6和2.1。

Gotfried等^[10]在一项纳入58例健康受试者的临床研究中对比了奥马环素和替加环素在血浆、肺泡上皮衬液和肺泡细胞中的分布和浓度,其中41例奥马环素组受试者接受奥马环素静脉输注,d1给予100 mg,q12h;d2,d3,d4,每24 h输注100 mg。血浆、肺泡上皮衬液和肺泡细胞 AUC_{0-24} 平均值分别为11.72,17.39和302.46 $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 。基于 AUC_{0-24} 平均值,肺泡上皮衬液和肺泡细胞中奥马环素浓度分别是血浆中浓度的1.47和25.8倍,且比替加环素组这2个部位的药物浓度更高,提示奥马环素是治疗易感病原体引起肺部细菌感染的一种很有前景的抗生素。

1.1.3 代谢 奥马环素在人体内外的评价中均表现出代谢稳定性,代谢和处置过程中均未观测到显著的生物转化,且在微粒体和肝细胞孵化研究中保持稳定,奥马环素是p-糖蛋白的底物,而不是其他转运蛋白的底物,对代谢酶或转运体无抑制或诱导作用^[7]。这些结果提示奥马环素的临床应用不太可能通过代谢或转运蛋白相关机制干扰药物治疗或受其影响。同样,与抑制或诱导代谢酶的药物合用,预计不会对奥马环素产生影响。Hunt等^[14]在一项包含12例健康受试者的I期临床研究中,发现口服240 mg维拉帕米缓释制剂(p-糖蛋白抑制剂)

2 h 后给予单剂量 300 mg 口服奥马环素,可使奥马环素 AUC 增加约 18% ~ 25%, C_{max} 增加约 14%, 使空腹口服奥马环素的生物利用度(34.5%)提高了 25.0%, 达到了 43.1%。这项研究结果提示,如果给药同时合用已知的 p-糖蛋白抑制剂,会使奥马环素吸收和全身暴露增加,但其变化幅度较小,因此合用时口服奥马环素的剂量不需要进行调整。

1.1.4 排泄 奥马环素主要以原型从粪便中排泄,其次是尿液。一项健康男性受试者单剂量口服 300 mg 的¹⁴C-奥马环素的药理学临床研究显示,14.4% 经肾脏排出,81.1% 经粪便排出,平均血浆 $t_{1/2}$ 为 17.6 h, 表观分布容积(V_z/F)为 828 L, 总清除率(CL/F)为 32.8 L·h⁻¹[7]。而在健康受试者单剂量静脉输注 100 mg 奥马环素的研究中,检测到通过尿液排出的奥马环素占总剂量的 27%, 肾脏清除率(CL_R)为 3.06 L·h⁻¹, 平均全身清除率(CL)为 10.6 L·h⁻¹, $t_{1/2}$ 为 17.1 h^[11]。可见奥马环素 $t_{1/2}$ 较长、全身清除率较低,口服和静脉输注均支持 *qd* 给药。

1.2 药效学

奥马环素抗菌谱广,与其他类型抗生素无交叉耐药性,对临床常见革兰阳性菌、革兰阴性菌、非典型病原体、厌氧菌等均具有良好的抑菌活性。奥马环素属于四环素类抗生素,为时间依赖性抗菌药物,具有抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE), 评价其抗菌效果的主要参数是 AUC_{0-24h} /最小抑菌浓度(MIC)。奥马环素对不同细菌的 PAE 有所差异,从大肠杆菌的 1.4 h 到肺炎链球菌的 3.3 h 不等。对于肠球菌,替加环素的 PAE(3.8 ~ 4.4 h)比奥马环素(2.0 ~ 2.1 h)略长,除肠球菌外,奥马环素的 PAEs 与替加环素相似^[12]。基于一项奥马环素在中性粒细胞减少和正常小鼠感染模型中对各细菌的药理学/药效学靶值的研究可知,在小鼠模型中奥马环素的作用总体上略强于替加环素^[15]。

2 特殊人群

经查阅文献,不少研究探讨了奥马环素在特殊人群(如年轻人和老年人、男性和女性、肾功能损伤、肝功能损伤等)中的药理学^[1,11,16], 总体来说,基于年龄、性别、种族、体重、肾功能损伤和肝功能损伤等条件下进行的大多数研究中,奥马环素的药理学没有发生临床上显著的差异,大部分情况下无需进行给药方案的调整。

2.1 妊娠和哺乳期患者

奥马环素与其他四环素类抗菌药物一样,在妊

娠中晚期给药时可能导致胎儿乳牙变色,并且可能可逆性地抑制胎儿骨骼生长,在动物模型中,已观察到胎儿腓骨生长比率可逆下降和牙齿变色,因此奥马环素不建议用于妊娠期妇女^[17-18]。四环素可在人乳中排泄,但是接受母乳喂养的婴儿对四环素类药物(包括奥马环素)的吸收程度尚不清楚。由于可能会出现严重的不良反应,包括牙齿变色和抑制骨骼生长,应告知患者在使用奥马环素治疗期间以及接受最后一剂后 4 d 内(基于 $t_{1/2}$)不建议母乳喂养。

2.2 儿童

目前为止还没有奥马环素相关的儿科临床研究。基于说明书,在 18 岁以下的儿童患者中,奥马环素的安全性和疗效尚未明确。由于四环素类药物(包括奥马环素)对牙齿发育和骨骼生长的不良影响,不建议 8 岁以下的儿童患者使用奥马环素。

替加环素和奥马环素同样属于四环素类抗生素,尽管替加环素说明书明确其禁用于 18 岁以下患儿,但因其超广抗菌谱,临床上超说明书将其用于重度感染危及生命的患儿或其他抗菌药物治疗多耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)所致感染无效的患儿^[19]。同样地,奥马环素抗菌谱广,在一项基于中国 29 个省市 1 041 例住院患者临床分离株评估奥马环素体外活性的研究中,发现奥马环素对鲍曼不动杆菌也表现出良好的抑制活性,在 ≤ 8 mg·L⁻¹ 时对所有菌株均有抑制作用,奥马环素与替加环素对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌活性相似,两者的 MIC₉₀ 值分别为 4 和 2 mg·L⁻¹^[20]。因此,未来在患儿感染危及生命或无其他抗菌药物可用时,临床可能会综合考虑利弊决定是否超说明书应用奥马环素,其用于儿科治疗的安全性仍待进一步研究。美国 FDA 建议在 8 ~ 17 岁的儿童中进行奥马环素的 3 个延期儿科研究包括:① 一项单剂量药理学和安全性研究。② 一项基于 ABSSSI 患者开展的主动控制安全研究。③ 一项基于 CABP 患者开展的主动控制安全研究^[3]。这些研究将确定奥马环素在儿童 ABSSSI 和 CABP 患者中的给药方案、安全性和有效性。

2.3 性别和年龄的影响

老年患者属于一类临床用药特殊人群,因为老年患者各器官功能如肝脏功能、肾脏功能等存在不同程度的衰退,且合并多种慢性基础疾病,常联合应用多种药物,加上既往使用抗菌药物,一定程度上导致其病原菌的耐药率逐年上升^[21]。而奥马环素与

大多数药物无相互作用、抗耐药菌这些特点使其适用于老年重症感染患者的治疗。2项双盲和安慰剂对照的I期临床研究探讨了年龄和性别2个因素对健康受试者口服和静脉输注奥马环素后药动学的影响^[1]。第1个研究将受试者分为年轻男性、年轻女性、老年男性和老年女性4组,8h禁食过夜后,口服200mg奥马环素或安慰剂。结果显示老年人和年轻人之间平均 $AUC_{0-\infty}$ 比值为1.13,药物暴露无显著差异;年轻和老年女性的药物暴露(平均 $AUC_{0-\infty}$ 分别为13.57和16.12 $mg \cdot h \cdot L^{-1}$)均高于年轻和老年男性(平均 $AUC_{0-\infty}$ 分别为9.33和9.99 $mg \cdot h \cdot L^{-1}$),所有男性受试者和女性受试者平均 $AUC_{0-\infty}$ 的比值为0.64。第2个研究同样探讨了性别对奥马环素的影响,纳入健康的年轻男性和女性受试者,分别口服200mg或静脉注射100mg的奥马环素或安慰剂。研究显示口服给药组男性和女性受试者 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 相接近,比值分别为1.15和1.02;然而,静脉注射给药组中女性受试者的药物暴露量($AUC_{0-\infty}$)高于男性受试者29%。虽然在2项研究中均观测到女性受试者中奥马环素具有更高的暴露量,但其对于临床应用影响较小,因此,实际应用中不需要根据患者年龄或性别调整奥马环素的剂量。

3 特殊病理状态患者

3.1 肾功能不全

为了确定在肾功能受损的患者中是否应该调整奥马环素的剂量,Berg等^[11]进行了一项I期临床研究,对比8例接受稳定血液透析的终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者和8例健康受试者静脉注射100mg奥马环素的药动学和安全性。静脉注射奥马环素后,ESRD受试者和健康受试者中具有相似的血药浓度-时间分布,此外,在ESRD受试者中,透析前后分别静脉注射奥马环素,观察到相似的药动学参数值。而且,在ESRD和健康受试者中100mg静脉注射奥马环素均安全,耐受性良好。这项研究表明,在终末期肾病的患者中,或患者接受血液透析时,奥马环素不需要调整剂量。在另一项研究中,Cornely等^[22]对奥马环素的3个III期临床研究OPTIC(NCT02531438),OASIS-1(NCT02378480)和OASIS-2(NCT02877927)的数据进行事后分析,发现正常肾功能组、肾功能轻度损伤组和肾功能中度损伤组之间,奥马环素的临床成功率相近,且不良反应发生率也相近,肾毒性发生率低,这提示在肾功

能轻、中度受损的患者中奥马环素无需进行剂量调整。总结来说,奥马环素可以作为肾功能损伤或肾功能不全患者治疗的替代方案,或替代存在肾毒性风险的抗生素用于抗感染治疗。

3.2 肝功能不全

部分抗生素在有一定程度肝功能损伤的患者使用时需要进行剂量调整,从而保证合适的药物暴露量,如对于严重肝功能损害的患者,替加环素应用时需要减少50%的剂量^[23]。临床前研究资料显示,奥马环素可通过肝脏(即通过胆道排泄)和肾脏清除^[7],对于奥马环素应用时是否需要根据肝功能进行剂量调整,一项纳入18例肝功能损害患者和12例匹配的健康受试者的开放标签临床研究,探讨了不同程度肝功能损害对药动学的影响,以确定肝功能受损患者使用奥马环素时是否需要剂量调整^[16]。6例轻度肝功能受损患者(Child-Pugh分级A级)和6例健康受试者接受了奥马环素单剂量100mg静脉输注和单剂量300mg口服;6例中度肝功能受损患者(Child-Pugh分级B级)和6例健康受试者接受了奥马环素单剂量50mg静脉输注和单剂量150mg口服。静脉输注和口服用药间隔至少7d的洗脱期。6例重度肝功能受损患者(Child-Pugh分级C级)仅接受了奥马环素单剂量50mg静脉输注。研究结果显示,接受奥马环素静脉注射或口服给药,肝损害患者和健康受试者暴露的情况接近,组间 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的比值范围在0.79~1.42之间。肝功能损害程度或给药的途径对不良反应发生率无显著影响,奥马环素耐受性良好。这些研究表明,对于肝功能损害的患者,无需调整奥马环素的剂量。

3.3 肥胖患者

相比正常体重的患者,肥胖患者伴随着身体组分和机体机能的显著变化,可能引起许多药物的药动学和药效学特征发生明显改变,然而具体的变化情况则与患者自身的体征以及药物性质密切相关。因此,肥胖患者应用药物治疗时,需考虑与正常体重人群之间的药动学和药效学差异。在一项对III期临床试验的亚组分析中^[24],探究了相同给药方案下体重指数(body mass index, BMI)不同的CABP患者,奥马环素治疗的安全性和有效性,发现奥马环素固定给药策略对不同体型的CABP患者具有相对一致的安全性和有效性。另外,Pai等^[25]还对OASIS-1(NCT02378480)和OASIS-2(NCT02877927)这2项基于ABSSSI患者的III期临床试验进行事后分析,

评估 BMI 对奥马环素治疗安全性和有效性的影响,结果也显示成年患者无需根据 BMI 进行奥马环素剂量调整。

3.4 糖尿病患者

糖尿病足是导致我国糖尿病患者致残、致死的严重慢性并发症之一,其发病率高,占有皮肤和软组织感染的 10%^[26]。新型抗生素特别是口服药物如奥马环素为临床医生提供了这些复杂感染的替代治疗选择。糖尿病患者的下肢高血糖和静脉/动脉功能不全等生理变化,使患者易发生伤口愈合受损、感染,可能导致感染部位抗生素的药动学暴露发生改变。Gill 等^[27]通过体内微透析测定了奥马环素在糖尿病伤口感染患者和健康志愿者中的药动学和软组织渗透程度,患者和志愿者组织中奥马环素的 AUC_{0-24} 分别为 (0.82 ± 0.38) 和 (1.37 ± 0.48) $mg \cdot h \cdot L^{-1}$,对金黄色葡萄球菌、肠球菌和化脓性葡萄球菌等能达到较好的抑菌效果,研究表明对于糖尿病患者,无需调整奥马环素的剂量。Sakoulas 等^[28]对 OASIS-1 (NCT02378480) 和 OASIS-2 (NCT02877927) 这 2 项基于 ABSSSI 患者的 III 期临床试验进行事后分析发现,奥马环素在治疗糖尿病患者的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染方面的表现优于利奈唑胺。糖尿病患者由于相对免疫缺陷和中性粒细胞功能障碍,比非糖尿病患者更容易发生革兰阴性病原体导致的皮肤感染。利奈唑胺主要抗菌谱为革兰阳性菌,且有研究表明恶唑烷酮类抗生素的活性很大程度上依赖于中性粒细胞的活性^[29];而奥马环素抗菌谱覆盖范围更广,扩展了显著的革兰阴性菌覆盖率,因此奥马环素在治疗糖尿病患者的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染具有相对优势。

4 总结与展望

奥马环素是一种新型的氨基甲基环素药物,其药动学/药效学特征支持 *qd* 口服和静脉给药。对于无法服用氟喹诺酮类和 β -内酰胺类等抗生素的患者,可以口服的奥马环素是一种很好的选择,在疗效相当的前提下,与需入院静脉输注的药物相比,选择奥马环素这类口服药物理论上可以有效节省患者的医疗成本。综合文献结果可见,奥马环素主要优点还有药动学参数受年龄、性别、肝脏/肾脏功能影响小,与其他药物相互作用风险低,在特殊人群和特殊病理状态患者中基本不需要调节剂量,给药剂量的确定相对简单等。不过,作为刚上市不久的抗生素,奥马环素在临床应用经验较少,如文献暂无奥马环

素在重症患者群体中应用的药动学和药效学研究,重症患者常需要进行连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 和体外肺膜氧合治疗 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), 这些治疗均可能使抗菌药物体内药动学情况变得更为复杂,奥马环素在重症患者群体中是否需要剂量调整仍需进一步的研究,必要时还应对患者的血药浓度进行监测,进而为患者制定个性化治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] VILLANO S, STEENBERGEN J, LOH E. Omadacycline: development of a novel aminomethylcycline antibiotic for treating drug-resistant bacterial infections [J]. *Future Microbiol*, 2016, 11(11): 1421 - 1434.
- [2] HONEYMAN L, ISMAIL M, NELSON ML, et al. Structure-activity relationship of the aminomethylcyclines and the discovery of omadacycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 7044 - 7053.
- [3] RODVOLD KA, BURGOS RM, TAN X, et al. Omadacycline: a review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(4): 409 - 425.
- [4] CHAMBERS HF. Omadacycline-the newest tetracycline [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 588 - 589.
- [5] 梁秀群, 赵应学. 替加环素在特殊人群、特殊病理状态患者中应用的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(18): 179 - 181.
- [6] BUNDRANT LA, TZANIS E, GARRITY-RYAN L, et al. Safety and pharmacokinetics of the aminomethylcycline antibiotic omadacycline administered to healthy subjects in oral multiple-dose regimens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e01487 - e01417.
- [7] FLARAKOS J, DU Y, GU H, et al. Clinical disposition, metabolism and *in vitro* drug-drug interaction properties of omadacycline [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(8): 682 - 696.
- [8] LIN W, FLARAKOS J, DU Y, et al. Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of omadacycline following a single intravenous or oral dose of ¹⁴C-omadacycline in rats [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(1): e01784 - e01716.
- [9] TZANIS E, MANLEY A, VILLANO S, et al. Effect of food on the bioavailability of omadacycline in healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(3): 321 - 327.
- [10] GOTTFRIED MH, HORN K, GARRITY-RYAN L, et al. Comparison of omadacycline and tigecycline pharmacokinetics in the plasma, epithelial lining fluid, and alveolar cells of healthy adult subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e01135 - e01117.
- [11] BERG JK, TZANIS E, GARRITY-RYAN L, et al. Pharmacokinetics and safety of omadacycline in subjects with impaired renal function [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e02057 - e02017.
- [12] YANG HJ, HUANG ZW, CHEN YC, et al. Pharmacokinetics, safety and pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis of omadacycline in Chinese healthy subjects [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 869237.
- [13] AGWUH KN, MACGOWAN A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2): 256 - 265.
- [14] HUNT TL, TZANIS E, BAI S, et al. The effect of verapamil, a P-gp inhibitor, on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of omadacycline in healthy adults: a phase I, open-label, single-

- sequence study[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(1): 85–92.
- [15] LEPAK AJ, ZHAO M, MARCHILLO K, *et al.* *In vivo* pharmacodynamic evaluation of omadacycline (PTK 0796) against *Streptococcus pneumoniae* in the murine pneumonia model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(5): e02368–e02316.
- [16] KOVACS SJ, TING L, PRAESTGAARD J, *et al.* An open-label study of the impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety of single oral and intravenous doses of omadacycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(11): e01650–e01620.
- [17] WARNER AJ, HATHAWAY-SCHRADER JD, LUBKER R, *et al.* Tetracyclines and bone: unclear actions with potentially lasting effects[J]. *Bone*, 2022, 159: 116377.
- [18] OPAL S, FILE TM, VAN DER POLL T, *et al.* An integrated safety summary of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 1): S40–S47.
- [19] 封永莉, 边原, 陈璐, 等. 特殊患者使用替加环素的药理学研究进展[J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 41–46.
- [20] DONG D, ZHENG YG, CHEN QQ, *et al.* *In vitro* activity of omadacycline against pathogens isolated from Mainland China during 2017–2018[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(8): 1559–1572.
- [21] 谢朝云, 闫飞, 熊永发, 等. 老年患者感染鲍曼不动杆菌耐药性变迁[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(14): 3422–3424.
- [22] CORNELLY OA, FILE TM Jr, GARRITY-RYAN L, *et al.* Safety and efficacy of omadacycline for treatment of community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections in patients with mild-to-moderate renal impairment [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(2): 106263.
- [23] KORTH-BRADLEY JM, BAIRD-BELLAIRE SJ, PATAT AA, *et al.* Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(1): 93–101.
- [24] PAI MP, WILCOX M, CHITRA S, *et al.* Safety and efficacy of omadacycline by body mass index in patients with community-acquired bacterial pneumonia: Subanalysis from a randomized controlled trial[J]. *Respir Med*, 2021, 184: 106442.
- [25] PAI MP, WILCOX MH, CHITRA S, *et al.* Safety and efficacy of omadacycline by BMI categories and diabetes history in two Phase III randomized studies of patients with acute bacterial skin and skin structure infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(5): 1315–1322.
- [26] SUAYA JA, EISENBERG DF, FANG C, *et al.* Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S.[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60057.
- [27] GILL CM, FRATONI AJ, SHEPARD AK, *et al.* Omadacycline pharmacokinetics and soft-tissue penetration in diabetic patients with wound infections and healthy volunteers using *in vivo* microdialysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(5): 1372–1378.
- [28] SAKOULAS G. Linezolid versus omadacycline in diabetic soft tissue infections: a signal of different adjunctive immunological properties? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(6): 1503–1505.
- [29] DRUSANO GL, LIU WG, KULAWY R, *et al.* Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11): 5300–5305.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-04-10