

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20195476

· 综述 ·

## 新型四环素类抗生素 omadacycline 的研究进展

伍玉琪, 吴安华

(中南大学湘雅医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008)

**[摘要]** Omadacycline 是一种新型四环素类抗生素, 有静脉和口服两种剂型。Omadacycline 具有广谱、高效等特点, 能抵抗细菌因药物外排和核糖体保护机制产生的耐药, 对多种病原体有效, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、耐药肺炎链球菌、产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶革兰阴性菌、厌氧菌、非典型病原体等。Omadacycline 目前已被批准用于成人急性细菌性皮肤软组织感染以及社区获得性细菌性肺炎的治疗, 也可用于治疗非复杂性的尿路感染。本文对 omadacycline 的化学结构、药理作用、体外抗菌活性、药代动力学、临床研究、药物安全性及耐受性等方面进行综述。

**[关键词]** omadacycline; 四环素; 抗菌药物; 药理作用; 药代动力学; 临床研究

**[中图分类号]** R978.1<sup>+</sup>4

### Research progress in omadacycline, a novel tetracycline antibiotic

WU Yu-qi, WU An-hua (Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** Omadacycline is a novel tetracycline antibiotic, with intravenous and oral formulations. It has a broad-spectrum and high efficiency, and is resistant to bacterial resistance due to drug efflux and ribosome protection mechanisms, with potent activity against various pathogens, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing gram-negative bacteria, anaerobes, and atypical pathogens. Omadacycline is currently approved for the treatment of acute bacterial skin and soft tissue infection as well as community-acquired bacterial pneumonia in adults, it can also be used to treat uncomplicated urinary tract infection. This paper summarized the chemical structure, pharmacological effect, in vitro antibacterial activity, pharmacokinetics, clinical study, safety, and tolerability of omadacycline.

**[Key words]** omadacycline; tetracycline; antimicrobial agent; pharmacological effect; pharmacokinetics; clinical study

四环素类抗生素已经在临床上使用超过 50 年<sup>[1]</sup>, 因其抗菌谱广, 生产成本低, 且无严重的不良反应等优点被广泛应用, 不仅用于治疗人类和动物感染, 还被加入动物饲料中用作预防感染或生长促进剂<sup>[2]</sup>。抗菌药物的广泛使用, 导致微生物抗性的产生和传播, 不仅给人类健康带来严重威胁, 还给社会带来巨大的经济负担。在英国, 估计到 2050 年, 每年因耐药菌感染可能导致 1 000 万人死亡, 总经

济损失达 100 万亿美元<sup>[3]</sup>。在美国, 估计因耐药菌感染每年额外增加 200 亿美元, 以及相关经济损失每年高达 350 亿美元<sup>[4]</sup>。面对耐药菌的威胁, 加快研究新型抗耐药菌药物是解决问题的关键。Omadacycline 是米诺环素的半合成衍生物, 是新型氨基甲基环素类的第一个成员<sup>[4]</sup>。C7 和 C9 位置的结构修饰使 omadacycline 能够克服细菌耐受四环素的两种主要机制: 药物泵出机制和核糖体蛋白保护

[收稿日期] 2019-06-10

[作者简介] 伍玉琪(1992-), 女(汉族), 湖南省衡阳市人, 硕士研究生, 主要从事艰难梭菌感染相关研究。

[通信作者] 吴安华 E-mail: dr\_wuanhua@sina.com

机制<sup>[5]</sup>。笔者下面将从 omadacycline 的化学结构、药理作用、抗菌活性、药物代谢动力学、临床研究、药物安全性及耐受性等方面进行综述,以便广大医务人员更好地了解此药物。

## 1 化学结构

Omadacycline(PTK-0796)属氨基糖苷类化合物,结构式见图 1<sup>[6]</sup>,是米诺环素(Minocycline,结构式见图 2)在 C9 位上引入氨基甲基的衍生物,其相对分子量 556.65,分子式  $C_{29}H_{40}N_4O_7$ ,CAS:389139-89-3。

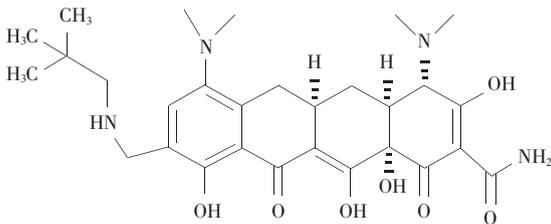


图 1 Omadacycline 的结构式

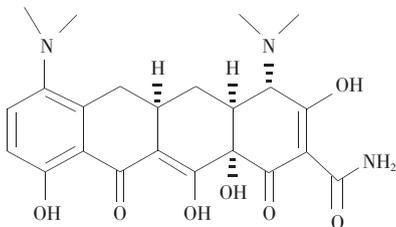


图 2 米诺环素的结构式

## 2 药理作用

**2.1 作用机制** Omadacycline 的作用机制与其他四环素类药物类似,其在四环素结合位点与细菌核糖体的 30S 亚基结合,从而抑制细菌蛋白质的合成,但不会对细菌 DNA、RNA 或肽聚糖的合成产生显著影响<sup>[7]</sup>。

**2.2 对抗细菌耐药的机制** 目前,大约有 50 种不同的决定簇介导对较老的四环素的耐药性,分为两种主要机制(核糖体蛋白保护与药物外排)和两种次要机制(核糖体靶位的修饰与酶的失活)<sup>[2]</sup>。核糖体保护机制通常在革兰阳性菌中更常见,药物外排机制在革兰阴性菌中常见<sup>[8]</sup>。核糖体保护由 GTP 依赖性蛋白介导,其结构类似于核糖体延伸因子 EF-

Tu 和 EF-G,阻断四环素类药物(如米诺环素和多西环素)与核糖体结合,从而阻止核糖体功能的抑制,允许蛋白质合成和细菌存活<sup>[9]</sup>。四环素外排由一系列结构和机制相关的蛋白质(Tet 蛋白)介导,Tet 蛋白作为转运蛋白主要促进子家族的一部分,借助质子矢量流动形成的势能促进四环素与阳离子复合物的交换,从而减少细胞内四环素浓度,允许细菌生长和存活<sup>[9]</sup>。最常见的核糖体保护基因型是 *tet(M)* 和 *tet(O)*,药物外排也由一系列相关基因型决定,特别是 *tet(K)* 和 *tet(B)*<sup>[8]</sup>。Omadacycline 不受外排 *tet(K)* 或核糖体保护 *tet(M)* 的影响<sup>[8]</sup>。Omadacycline 已经被证明通过对抗细菌主动外排和核糖体保护机制而对四环素耐药的细菌具有活性<sup>[1]</sup>。C7、C9 位的修饰能使其分别克服细菌的四环素外排机制和核糖体保护机制<sup>[10]</sup>。

## 3 体外抗菌活性

一项 omadacycline 体外抗菌活性的研究显示(菌株来源:2010 年和 2011 年从亚太、欧洲、拉丁美洲和北美的医疗中心前瞻性收集的 69 246 株非重复菌株),omadacycline 对金黄色葡萄球菌具有有效体外活性( $MIC_{50/90}$ , 0.12/0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) (见表 1),99.9% 的金黄色葡萄球菌  $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$ ,其中包括 100.0% 对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA)菌株和 99.8% 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌株<sup>[4]</sup>。Omadacycline 对肠球菌属细菌有较好的体外活性( $MIC_{50/90}$ , 0.06/0.25  $\mu\text{g/mL}$ )。Omadacycline 对肺炎链球菌( $MIC_{50/90}$ , 0.06/0.06  $\mu\text{g/mL}$ ),草绿色链球菌( $MIC_{50/90}$ , 0.06/0.12  $\mu\text{g/mL}$ ) 和  $\beta$ -溶血性链球菌( $MIC_{50/90}$ , 0.06/0.12  $\mu\text{g/mL}$ ) 的效力相当,不受菌株种类和对青霉素敏感性的影响。Omadacycline 对肠杆菌科细菌的体外活性,其中对大肠埃希菌( $MIC_{50/90}$ , 0.5/2  $\mu\text{g/mL}$ ),克雷伯菌属( $MIC_{50/90}$ , 1/4  $\mu\text{g/mL}$ ) 和柠檬酸杆菌属( $MIC_{50/90}$ , 1/4  $\mu\text{g/mL}$ ) 最具活性。Omadacycline 对流感嗜血杆菌的体外活性( $MIC_{50/90}$ , 1/1  $\mu\text{g/mL}$ ),不受  $\beta$ -内酰胺酶状态的影响。Omadacycline 对卡他莫拉菌亦有较好的体外活性( $MIC_{50/90}$ , 0.12/0.25  $\mu\text{g/mL}$ )。omadacycline 对鲍曼不动杆菌属细菌有一定体外活性,但对铜绿假单胞菌无活性。见表 1。以上结果与 omadacycline 的另一项体外抗菌活性研究的结果一致(菌株来源:2016 年从欧洲和美国医疗中心

前瞻性收集的 21 000 株细菌)<sup>[11]</sup>。Omadacycline 对两种生物威胁病原体的体外试验显示:在体外对鼠疫杆菌 (MIC<sub>90</sub>, 1 μg/mL) 和炭疽芽孢杆菌 (MIC<sub>90</sub>, 0.06 μg/mL) 有较好的活性<sup>[12]</sup>。Omadacycline 在体外对从人感染中分离的革兰阴性和革兰阳性厌氧菌具有有效活性<sup>[13]</sup>。Omadacycline 和其

他抗人型支原体和解脲支原体的抗菌药物比较,对人型支原体具有最低的 MIC<sub>90</sub> (0.063 μg/mL)<sup>[14]</sup>。Omadacycline 对从人被狗和猫咬伤伤口内分离的微生物具有有效的体外活性 (MICs < 1 μg/mL), 证明其治疗咬伤伤口感染是有效的<sup>[15]</sup>。综上可知, omadacycline 具有广谱、高效的体外抗菌活性。

表 1 Omadacycline 对主要分离菌株的抗菌活性

菌株 (株数)	MIC 范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
金黄色葡萄球菌 (n = 18 577)	0.015~4	0.12	0.25
MSSA (n = 10 836)	0.015~2	0.12	0.25
MRSA (n = 7 741)	0.015~4	0.12	0.25
肠球菌属 (n = 5 519)	0.015~4	0.06	0.25
万古霉素敏感肠球菌 (n = 4 456)	0.015~4	0.12	0.25
耐万古霉素肠球菌 (n = 1 063)	0.015~1	0.06	0.25
肺炎链球菌 (n = 6 253)	0.015~0.5	0.06	0.06
草绿色链球菌 (n = 1 538)	0.015~0.5	0.06	0.12
β-溶血性链球菌 (n = 3 196)	0.015~0.5	0.06	0.12
肠杆菌科细菌 (n = 20 305)	0.06~>32	2	8
大肠埃希菌 (n = 8 519)	0.12~32	0.5	2
产酸克雷伯菌 (n = 762)	0.25~32	1	4
柠檬酸杆菌属 (n = 816)	0.12~>32	1	4
流感嗜血杆菌 (n = 3 383)	0.06~8	1	1
β-内酰胺酶阳性流感嗜血杆菌 (n = 736)	0.25~4	1	1
β-内酰胺酶阴性流感嗜血杆菌 (n = 2 647)	0.06~8	1	1
卡他莫拉菌 (n = 1 226)	0.06~1	0.12	0.25
鲍曼不动杆菌-乙酸钙不动杆菌复合物 (n = 2 101)	0.06~>32	2	4
其他不动杆菌 (n = 292)	0.015~8	0.25	4
铜绿假单胞菌 (n = 2 630)	0.25~>32	32	>32

MIC<sub>50</sub>: 抑制 50% 接种细菌菌落生长的最低抗菌药物浓度; MIC<sub>90</sub>: 抑制 90% 接种细菌菌落生长的最低抗菌药物浓度

#### 4 药物代谢动力学

Omadacycline 具有静脉和口服两种剂型, 健康受试者口服 omadacycline 的药物代谢动力学研究显示, T<sub>max</sub> 为 1~4 h, t<sub>1/2</sub> 为 17~18 h, 口服生物利用度约为 33%<sup>[16-17]</sup>。在大鼠中, omadacycline 表现出低吸收, 低亲脂性, 高水溶性, 高胆汁、粪便和肾排泄, 其血浆蛋白结合率为 30%, 对发挥其抗菌活性是有益的<sup>[18]</sup>。肾功能受损 (CKD 0/1 和 CKD 2/3) 患者、高 BMI 或糖尿病患者、不同年龄或性别患者、肝损伤 (Child-Pugh A, B 和 C 类) 患者不需要对 omadacycline 进行剂量调整<sup>[10, 19-22]</sup>。研究<sup>[23-24]</sup>显

示, omadacycline 具有代谢稳定的特点, 缺乏对 CYP 同工酶和转运蛋白的抑制或诱导作用, 因此其药物-药物相互作用可能较小。与禁食状态相比, 在进食后 2 h 或 4 h 内口服 300 mg omadacycline, 其生物利用度显著降低, 但对消除过程无影响, 因此, omadacycline 片剂应在禁食状态下服用, 并避免与乳制品、含阳离子的抗酸剂或维生素同时服用<sup>[25]</sup>。一项评估 omadacycline 药代动力学的研究显示, 每天给予受试者口服不同剂量 omadacycline (300、450 和 600 mg), 第 1 天口服 450 mg 与第 5 天口服 300 mg 的药物血浆浓度相似 (平均 AUC 0~24 分别为 8 976.5、9 267.2 ng·h/mL), 这些数据支持初始口服 450 mg 负荷剂量, 每日一次, 持续 1 至

2 d,然后改为每天口服 300 mg 的策略,此策略可以消除对静脉给药阶段的需求<sup>[5]</sup>。有研究通过测量 AUC,得出 300 mg 口服剂量与 100 mg 静脉剂量的总 omadacycline 暴露一致,因此,可用 300 mg 的 omadacycline 口服代替 100 mg 的静脉给药<sup>[26]</sup>。Omadacycline 主要通过粪便排出(81.1%),部分通过肾排出(14.4%)<sup>[24]</sup>。

## 5 临床研究

### 5.1 对于社区获得性细菌性肺炎的治疗

治疗社区获得性肺炎的经济费用昂贵,美国每年花费超过 170 亿美元,欧洲每年花费超过 100 亿欧元<sup>[27-28]</sup>。

一项研究比较 omadacycline 和替加环素在健康成人受试者血浆、上皮表层液体和肺泡细胞中药代动力学差异,得出 omadacycline 在健康受试者肺泡细胞中的浓度高于上皮表层液体及血浆中的药物浓度,因此 omadacycline 可作为一种治疗社区获得性细菌性肺炎的潜在抗生素<sup>[29]</sup>。一项双盲、随机、全球性、多中心 3 期临床试验<sup>[30]</sup> 研究观察 omadacycline 治疗社区获得性细菌性肺炎的安全性和疗效,患者随机接受 omadacycline(386 例,静脉滴注 100 mg,q12h,两剂,然后静脉滴注 100 mg,qd)或者莫西沙星(388 例,静脉滴注 400 mg,qd),3 d 后分别改为口服 omadacycline(300 mg,qd)或者莫西沙星(400 mg,qd),结果 omadacycline 治疗成人社区获得性细菌性肺炎的疗效不劣于莫西沙星。在意向性治疗患者中,omadacycline 与莫西沙星的早期临床反应(ECR,early clinical response)分别为 81.1%、82.7%,研究者评估的治疗后评估(post-treatment evaluation,PTE)分别为 87.6%、85.1%。治疗开始后出现的不良事件报告(omadacycline 组为 41.1%,莫西沙星组为 48.5%),胃肠道事件最常见(omadacycline 组为 10.2%,莫西沙星组为 18.0%)。最大的差异是腹泻(omadacycline 组为 1.0%,莫西沙星组为 8.0%),omadacycline 组中未报告艰难梭菌感染患者,莫西沙星组中报告 2.1% 的患者艰难梭菌感染。试验期间发生 12 例死亡(omadacycline 组 8 例,莫西沙星组 4 例),病死率失衡的原因尚未确定,但病死率与对应肺炎严重指数(pneumonia severity index,PSI)风险等级的预期病死率一致或低于预期病死率。

综上所述,每日一次的 omadacycline,从静脉滴注序贯到口服给药,对于社区获得性细菌性肺炎、非

ICU 住院成人的经验性单药治疗并不劣于莫西沙星。

### 5.2 对于急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的治疗

研究人员对 omadacycline 进行双盲、随机、全球性、多中心 3 期临床试验(OASIS-1),考查其治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的安全性和疗效<sup>[31]</sup>。患者随机接受 omadacycline(323 例,静脉滴注 100 mg,q12h,两剂,然后静脉滴注 100 mg,qd)或者利奈唑胺(322 例,静脉滴注 600 mg,q12h),3 d 后分别序贯为口服 omadacycline(300 mg,qd)或者利奈唑胺(600 mg,q12h),治疗持续时间为 7~14 d,结果 omadacycline 治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的疗效不劣于利奈唑胺。在修订的意向治疗患者中,omadacycline 与利奈唑胺的 ECR 分别为 84.8%和 85.5%,以及 PTE 分别为 86.1%和 83.6%。治疗开始后出现的不良事件报告,omadacycline 组为 48.3%,利奈唑胺组为 45.7%,胃肠道事件最常见(omadacycline 组为 18.0%,利奈唑胺组为 15.8%)。综上所述,每日一次的 omadacycline,从静脉滴注序贯到口服给药,治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的效果不劣于每日两次利奈唑胺。

另一项(OASIS-2)随机、双盲、多中心的 3 期临床试验,比较口服 omadacycline 或利奈唑胺治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的安全性和疗效<sup>[32]</sup>。患者随机接受 omadacycline(450 mg 口服、qd,第三天改为 300 mg 口服、qd)或者利奈唑胺(600 mg 口服、bid),采用与 OASIS-1 一样的观察终点,omadacycline 与利奈唑胺的 ECR 分别为 84.2%和 80.8%,以及 PTE 分别为 86.1%和 83.6%。该临床研究为初始口服 omadacycline 治疗提供了支持。以上三个 III 期临床实验,证实了 omadacycline 可以作为一种极具潜力的抗生素用于社区获得性肺炎,急性细菌性皮肤软组织感染的治疗。

## 6 药物安全性及耐受性

一项安全性分析报告采用治疗后突发性不良事件(treatment-emergent adverse events,TEAEs)、实验室评估、生命体征和心电图等参数评估药物的安全性<sup>[33]</sup>,结果显示胃肠道事件是最常见的 TEAEs,在胃肠道反应中恶心和呕吐是最常见的。Omadacycline 对转氨酶的影响与利奈唑胺和莫西沙星相比无差别。Omadacycline 可通过减弱副交

感神经影响心率,但诱导心律失常或临床显著心血管毒性的可能性较低<sup>[34]</sup>。Omadacycline 对心率,血压或心电图值的临床相关变化无影响<sup>[35]</sup>。

## 7 结语

Omadacycline 已经完成 3 期临床试验,用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染,以及社区获得性细菌性肺炎,分别得出了 Omadacycline 治疗效果不劣于利奈唑胺和莫西沙星的结论。与替加环素等四环素衍生物比较,Omadacycline 结构上的修饰使其更能对抗细菌耐药的机制,且有更少的不良反应。Omadacycline 半衰期长及较好的口服生物利用度使其能够每日一次口服或静脉给药。在治疗肝损伤及肾损伤的患者时不需要调整剂量,扩大了适用范围。目前,还没有菌株对 omadacycline 耐药的报道。Omadacycline 的诸多优点使其有望成为最具潜力的抗菌药物,但与众多药物比较,Omadacycline 在治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染以及社区获得性细菌性肺炎方面几乎没有优势。随着广谱抗菌药物的应用,多重耐药菌感染越来越常见,Omadacycline 在治疗多重耐药菌感染具有一定的前景,尚需科学设计的临床试验评价 omadacycline 治疗多重耐药菌感染的效果,以确定其作为抗菌药物的真正价值。

## [参考文献]

- [1] Fluit AC, van Gorkum S, Vlooswijk J. Minimal inhibitory concentration of omadacycline and doxycycline against bacterial isolates with known tetracycline resistance determinants [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 1(94): 78–80.
- [2] Heidrich CG, Mitova S, Schedlbauer A, et al. The novel aminomethylcycline omadacycline has high specificity for the primary tetracycline-binding site on the bacterial ribosome[J]. *Antibiotics*, 2016, 5(4): 32.
- [3] Queenan K, Hasler B, Rushton J. A One health approach to antimicrobial resistance surveillance; is there a business case for it? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(4): 422–427.
- [4] Pfaller MA, Huband MD, Rhomberg PR, et al. Surveillance of omadacycline activity against clinical isolates from a global collection (North America, Europe, Latin America, Asia-Western Pacific), 2010–2011[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(5): 1–7.
- [5] 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), pii: e01487–17.
- [6] 王瑛瑛,陈媛,陈宇瑛.新型四环素类抗生素——omadacycline 的合成方法进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37(12): 896–898, 939.
- [7] Barber KE, Bell AM, Wingler MJB, et al. Omadacycline enters the ring: a new antimicrobial contender[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(2): 207.
- [8] Draper MP, Weir S, Maccone A, et al. Mechanism of action of the novel aminomethylcycline antibiotic omadacycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1279–1283.
- [9] 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.
- [10] Villano S, Steenbergen J, Loh E. Omadacycline: development of a novel aminomethylcycline antibiotic for treating drug-resistant bacterial infections[J]. *Future Microbiol*, 2016, 11: 1421–1434.
- [11] Pfaller MA, Huband MD, Shortridge D, et al. Surveillance of omadacycline activity tested against clinical isolates from the United States and Europe as part of the 2016 SENTRY antimicrobial surveillance program[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4), pii: e02327–17.
- [12] Steenbergen J, Tanaka SK, Miller LL, et al. In vitro and in vivo activity of omadacycline against two biothreat pathogens, *Bacillus anthracis* and *Yersinia pestis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(5), pii: e02434–16.
- [13] Stapert L, Wolfe C, Shinabarger D, et al. In vitro activities of omadacycline and comparators against anaerobic bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4), pii: e00047–18.
- [14] Waites KB, Crabb DM, Liu Y, et al. In vitro activities of omadacycline (PTK 0796) and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(12): 7502–7504.
- [15] Goldstein EJC, Citron DM, Tyrrell KL, et al. Comparative in vitro activity of omadacycline against dog and cat bite wound isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4), pii: e02551–17.
- [16] Sun H, Ting L, Flarakos J, et al. Pharmacokinetics of [<sup>14</sup>C]-labelled omadacycline (PTK 0796) in healthy male subjects, abstr A-1281[C]. 52nd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, San Francisco, USA, 2012.
- [17] Ting L, Sun H, Kovacs SJ, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral PTK796, a new aminomethylcycline antibiotic, abstr K-124[C]. 50th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Boston, USA, 2010.
- [18] Lin W, Flarakos J, Du Y, et al. Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of omadacycline following a single intravenous or oral dose of <sup>14</sup>C-omadacycline in rats

- [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 61(1): pii: e01784-16.
- [19] 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): pii: e02057-17.
- [20] File TM Jr, Cure-Bolt N, Chitra S, et al. Efficacy and safety of omadacycline in chronic kidney disease (CKD) patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): a subgroup analysis from the OASIS trial[EB/OL]. (2018-05-31)[2019-05-09]. <https://paratekpharma.com/media/1490/fileidweek20171834omc-oasis-1-ckd.pdf>.
- [21] Wilcox M, Cure-Bolt N, Chitra S, et al. Efficacy and safety of omadacycline in patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) and high body mass index or diabetes: a subgroup analysis from the OASIS trial[EB/OL]. (2018-05-31)[2019-05-09]. <http://paratekpharma.com/media/1489/wilcoxi-week20171838omc-oasis-1-bmi-dm.pdf>.
- [22] Tanaka SK, Steenbergen J, Villano S. Discovery, pharmacology, and clinical profile of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(24): 6409-6419.
- [23] Macone AB, Caruso BK, Leahy RG, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 1127-1135.
- [24] 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.
- [25] Tzanis E, Manley A, Villano S, et al. Effect of food on the bioavailability of omadacycline in healthy participants[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 57(3): 321-327.
- [26] Sun H, Ting L, Machineni S, et al. Randomized, open-label study of the pharmacokinetics and safety of oral and intravenous administration of omadacycline to healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(12): 7431-7435.
- [27] File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults[J]. *Postgrad Med*, 2010, 122(2): 130-141.
- [28] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe [J]. *Thorax*, 2012, 67(1): 71-79.
- [29] Gotfried 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: pii: e01135-17.
- [30] Stets R, Popescu M, Gonong JR, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 517-527.
- [31] O'Riordan W, Green S, Overcash JS, et al. Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 528-538.
- [32] Paratek. ABSSSI-16301 study design: top-line data results. Omadacycline in acute skin and skin structure infections study (OASIS-2)[EB/OL]. (2018-05-31)[2019-05-09]. <http://paratekpharma.com/media/1462/final-top-line-16301-ab-sssi-17-July-2017-v1-investor-presentation.pdf>.
- [33] Opal S, File TM, Van Der Poll T, et al. Integrated safety summary of omadacycline: a novel aminomethylcycline antibiotic[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2018, 11(9): 489.
- [34] Tanaka SK, Villano S. In vitro and in vivo assessment of cardiovascular effects with omadacycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5247-5253.
- [35] Darpo B, Tzanis BA, Garrity-Ryan L, et al. Cardiac safety of omadacycline in the IV/oral phase 3 acute bacterial skin and skin structure (ABSSSI) and in the IV/oral phase 3 community-acquired bacterial pneumonia (CABP) studies[EB/OL]. (2018-05-31)[2019-05-09]. <https://paratekpharma.com/media/1486/darpoidweek20171886omc-cardiac-safety-oasis-1-optic.pdf>.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:** 伍玉琪, 吴安华. 新型四环素类抗生素 omadacycline 的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(11): 1087-1092. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195476.

**Cite this article as:** WU Yu-qi, WU An-hua. Research progress in omadacycline, a novel tetracycline antibiotic[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(11): 1087-1092. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195476.