

[文章编号] 1007-7669 (2021) 07-0499-04

[DOI 号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.07.04

新型噁唑烷酮类抗菌药：特地唑胺

董晴晴¹, 缪丽燕², 张秀红³

(1. 南京医科大学附属无锡儿童医院 药学部, 江苏 无锡 214023; 2. 苏州医科大学附属第一医院 药学部, 江苏 苏州 215006; 3. 南京医科大学附属无锡人民医院 药学部, 江苏 无锡 214023)

[关键词] 特地唑胺; 抗菌药; 药动学; 药效学; 安全

[摘要] 特地唑胺 (tedizolid) 是第二代噁唑烷酮类抗菌药, 于 2014 年 6 月由美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市, 用于成人急性细菌性皮肤及皮肤结构感染。特地唑胺不仅可以静脉输注, 还可以口服给药, 具有抗菌活性强、口服生物利用度高、半衰期长及给药剂量无需根据清除器官的功能或给药途径进行调整等优点, 并对某些万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株也具有很强的体外抗菌活性, 是较为理想的抗菌药。

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

A new oxazolidinone antibacterial drug: tedizolid

DONG Jing-jing¹, MIAO Li-yan², ZHANG Xiu-hong³

(1. Department of Pharmacy, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi JIANGSU 214023, China; 2. Department of Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Soochow University, Suzhou JIANGSU 215006, China; 3. Department of Pharmacy, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi JIANGSU 214023, China)

[KEY WORDS] tedizolid; anti-bacterial agents; pharmacokinetics; pharmacodynamics; safety

[ABSTRACT] Tedizolid is a second-generation oxazolidinone antibacterial drug, approved by the U.S. FDA in June 2014, for acute bacterial skin and skin structure infections in adults. Tedizolid can not only be infused intravenously, but also be administered orally. As an ideal antibacterial drug, tedizolid has the advantages of strong antibacterial activity, high oral bioavailability, and long half-life, with dosage does not need to be adjusted according to the function of clearance organs or the route of administration, and it has strong antibacterial activity *in vitro* against certain vancomycin and linezolid resistant strains.

特地唑胺 (tedizolid) 是一种新型噁唑烷酮类抗菌药。作为第二代噁唑烷酮类抗菌药, 特地唑胺的作用机制与第一代噁唑烷酮类抗菌药利奈唑胺相似——与细菌 50S 亚基上核糖体 RNA 的 23S 位点结合, 从而阻止 70S 起始复合物的形成, 抑制细菌蛋白质的

合成。2014 年 6 月, 美国食品和药物管理局 (FDA) 在 ESTABLISH-1 和 ESTABLISH-2 试验^[1, 2]的基础上批准了特地唑胺磷酸酯用于治疗由革兰阳性球菌 [包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)] 引起的成人急性细菌

[收稿日期] 2020-12-08 [接受日期] 2021-06-22

[基金项目] 江苏省药学会-天晴医院药学基金 (Q2019087)

[作者简介] 董晴晴, 女, 药师, 硕士, 主要从事临床药学研究与服务, E-mail: jingjingdong@njmu.edu.cn

[责任作者] 张秀红, E-mail: wxzhxh@sina.com

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

性皮肤及皮肤结构感染 (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) [3]。2015 年 3 月, 欧盟药品管理局批准特地唑胺磷酸酯上市, 将适应人群扩增至 12 岁以上青少年和成年人 [4]。特地唑胺具有抗菌活性强、口服生物利用度高、半衰期长、给药剂量无需根据清除器官功能或给药途径进行调整等优点 [3,5], 是较为理想的抗菌药。

适应证与用法用量 特地唑胺适用于治疗由革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌 (包括 MRSA)、化脓性链球菌、无乳链球菌、咽峡炎链球菌群 (包括咽峡炎链球菌、中间链球菌、星座链球菌和粪肠球菌) 的敏感分离株引起的 ABSSSI [6], 并对某些万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株也具有很强的体外抗菌活性 [7,8]。

对于 ≥ 18 岁的成年 ABSSSI 患者, 给予特地唑胺磷酸酯 200 mg, 给药途径为口服或静脉注射, qd, 连用 6 d, 口服时不考虑食物的影响; 由静脉注射改为口服时, 不必调整剂量。如果患者错过当日用药, 应尽可能在下次预定服药前 8 h 的任何时间补用, 若距下次服药时间不到 8 h, 应等待下次服药时间再继续用药 [6]。

欧盟药品管理局批准特地唑胺上市前, 分别评估了特地唑胺 200 mg 在青少年 (12~17 岁) 中单次口服或静脉注射 ($n=20$) 以及口服或静脉注射 q24 h $\times$ 6 d ($n=91$) 的药动学特征, 结果显示特地唑胺稳态时的平均血药峰浓度 ($c_{\max}$) 和 24 h 药时曲线下面积 (AUC_{0-24h}) 分别为 $3.37 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $30.8 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与成人 (口服和静脉给药平均 $c_{\max}$ 分别为 2.2 和 $3.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-24h} 为 25.6 和 $29.2 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$) 相似 [4]。遂将适应人群扩增至 12 岁以上青少年和成年人, 用法用量相同。

药动学 特地唑胺具有良好的药动学特性, 可以通过静脉或口服给药, 每日 1 次即可 [9]。特地唑胺口服生物利用度 $> 90\%$, 半衰期约 12 h [9,10], 在大约 3 d 之内即可达到稳态浓度。在空腹状态下, 口服特地唑胺约 3 h 后达到 $c_{\max}$, 静脉输注则为 1 h [11]。在剂量范围研究中发现, 餐后口服特地唑胺时, 其 $c_{\max}$ 和达峰时间 ($t_{\max}$) 可能会降低, 然而, 通过 AUC 测得的特地唑胺总吸收量并未因受试者的进餐状态而改变, 因此, 口服特地唑胺时, 餐前餐后均可 [9]。

特地唑胺是一种亲脂性化合物, 分布容积为 67~80 L [4]。研究表明, 特地唑胺在软组织中有很高的分布量, 单剂量服用特地唑胺 600 mg 后, 健康志愿者脂肪组织的平均 $AUC_{\text{tissue}} / AUC_{\text{plasma}}$ 为 1.1, 肌肉组织的 $AUC_{\text{tissue}} / AUC_{\text{plasma}}$ 为 1.2, 软组织间质液的渗

透率很高, 且通常不受基础病理、生理状态的影响 [12]。

特地唑胺与人血浆蛋白的平均结合率为 70%~90%, 主要在肝脏中代谢。特地唑胺是特地唑胺磷酸酯的活性部分和最重要的循环代谢产物, 主要经粪便排泄。伴有肝、肾功能不全, 进行血液透析或从静脉内给药改为口服给药的患者, 无需调整用量, 也不需要年龄或体重调整剂量 [1,2,13]。两项 I 期临床试验评估肝、肾功能不全对特地唑胺药动学的潜在影响 [14,15]: 在肝功能不全的受试者中, 单剂量给予特地唑胺 200 mg 后, 特地唑胺 $c_{\max}$ 无明显变化, 重度肝功能不全者与相应对照组相比 AUC 高 39%, 中度肝功能不全者与相应对照组相比 AUC 高 22%; 对于严重肾功能不全的受试者, 静脉单剂量注射特地唑胺 200 mg 后, 与对照组相比, $c_{\max}$ 和 AUC 不变, 并且血液透析患者不能从血液中提取可检测量的特地唑胺。

药效学 特地唑胺抗菌活性优于利奈唑胺, 主要因其结构得到了优化。例如, 特地唑胺结构中 C-环和 D-环的优化使其能够与 50S 核糖体亚基的肽酰基转移酶中心的上游区域形成另外的结合位点, 其中对位 D-环增强了其与核糖体的结合, 使得特地唑胺更有效地抑制蛋白质合成, 并使其能够克服 *cfr* 基因的耐药机制 [16]; 再者, 特地唑胺 A 环 C-5 上体积较小的羟甲基取代基使其口服生物利用度增加、与单胺氧化酶 (MAO) 的相互作用降低, 在与 *cfr* 基因编码的 A2503 残基的甲基化作用时具有更小的空间位阻 [13,17]。利奈唑胺及特地唑胺结构式比较见图 1。

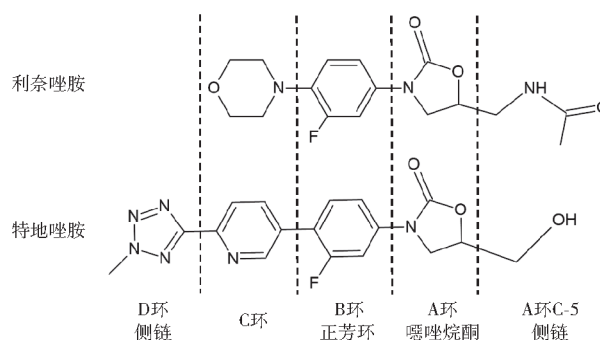


图 1 利奈唑胺和特地唑胺的结构式比较

多项临床研究 [13,18,19] 表明, 在治疗 ABSSSI 患者的过程中, 特地唑胺 (200 mg, po 或 iv, qd) 治疗 6 d 的疗效与利奈唑胺 (400 或 600 mg, iv, bid) 治疗 10 d 的疗效相当。MIKAMO 等 [18] 在针对皮肤及皮肤结构感染 (SSSI) 患者的研究中发现, 经特地唑胺及利奈唑胺治疗的患者均于 3~4 d 内病灶缩小了 20%, 证明特地唑胺的早期临床疗效与利奈唑胺相比毫不逊

色, 这与 ESTABLISH-1 和 ESTABLISH-2 试验的发现相符。

LOCKE 等^[17]评估最低抑菌浓度 (MIC) 发现, 在 2004 年至 2008 年间从 40 个中心收集的 660 例细菌感染患者的非重复葡萄球菌分离物中, 特地唑胺对耐利奈唑胺的葡萄球菌显示出强大的药效, 包括 7 种 *cfr* 阳性的 MRSA 分离株, 特地唑胺的 MIC 值比利奈唑胺低 (分别为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 具有药效优势。LAN 等^[20]的荟萃分析共纳入 4 组研究共 2 056 例 ABSSSI 患者 (特地唑胺组 $n=1\ 048$, 利奈唑胺组 $n=1\ 008$), 分析发现, 特地唑胺在治疗 ABSSSI 方面的疗效不逊于利奈唑胺。在意向治疗人群中, 特地唑胺组的早期临床缓解率为 79.6%, 与利奈唑胺组的 80.5% 相当; 在敏感性分析中, 特地唑胺组和利奈唑胺组之间的非劣效性相同。这与先前的两项 III 期研究^[21, 22]的试验分析一致, 在早期临床反应、微生物反应方面的非劣效性研究中, 特地唑胺与利奈唑胺在各个人群中均保持一致, 包括体重指数大于 $30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的患者、糖尿病患者、静脉吸毒者、65 岁以上的老年患者、肾功能不全等患者。

安全性 特地唑胺可口服给药, 通过胃肠道吸收入体内发挥作用, 但是药物经过胃肠道时, 可能引起肠道菌群的变化, 从而导致恶心、呕吐、腹泻、消化不良等胃肠道反应。LAN 等^[20]荟萃分析发现, 在接受特地唑胺治疗的患者 ($n=1\ 048$) 中, 最常见的不良反应是恶心 (6.8%)、腹泻 (3.3%) 和呕吐 (2.6%), 特地唑胺组发生恶心 (OR=0.68, 95%CI: 0.49~0.94, $P=0.012$) 和呕吐 (OR=0.56, 95%CI: 0.34~0.96, $P=0.017$) 的风险低于利奈唑胺组, 但没有观察到腹泻的差异 (OR=0.74, 95%CI: 0.47~1.18, $P=0.63$)。HARDALO 等^[23]报道指出, 接受特地唑胺 200 mg 治疗的所有患者中, 胃肠道不良反应 (包括恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹痛/消化不良) 发生率为 16.7% (214/1 280), 而接受利奈唑胺治疗的患者胃肠道不良反应发生率为 23.0% (152/662)。上述两项研究表明, 特地唑胺的胃肠道不良反应发生率较利奈唑胺有所降低。

特地唑胺和其他噁唑烷酮类药物一样, 具有特征性的血液毒性, 这也是特地唑胺不得不考察的安全性问题之一。研究者发现, 与特地唑胺相关的中性粒细胞计数异常的发生率低于利奈唑胺 (1.3% vs. 3.9%; OR=0.36, 95%CI: 0.17~0.76, $P=0.054$); 关于血小板计数异常的发生率, 特地唑胺与利奈唑胺相比也有下降趋势 (4.2% vs. 6.8%; OR=0.61, 95%CI:

0.25~1.49, $P=0.082$), 但差异尚未达到显著意义^[20]。有研究对比了给药第 7 至 9 日特地唑胺组 ($n=555$) 与利奈唑胺组 ($n=552$) 患者的血小板计数, 特地唑胺组血小板减少症发生率低于利奈唑胺组 (3.2% vs. 5.6%), 尽管在统计学上无显著差异^[24]。特地唑胺获得批准后, 有研究者统计了 FDA 不良事件报告系统 2014 年 7 月至 2016 年 12 月登记的药物不良事件, 利奈唑胺引起的血小板减少症占其全部不良事件的 2.70% ($n=11$), 特地唑胺引起的血小板减少症占其全部不良事件的 2.44% ($n=1$), 特地唑胺引起血小板减少症的发生例数更少^[25]。血小板减少通常在持续治疗 14 d 或更长时间内发生, 而特地唑胺给药疗程为 6 d、利奈唑胺为 10 d, 因此患者血小板减少的真实发生率的临床监测可能由此受到限制。

特地唑胺与利奈唑胺均为弱 MAO 抑制剂, 由于特地唑胺上市时间较短, 体内和临床研究有限, 未发现与特地唑胺治疗相关的 5-羟色胺能效应^[26, 27]。

作为噁唑烷酮类抗菌药, 特地唑胺的作用机制也是其毒性发生的根本原因, 阻碍线粒体蛋白质的合成, 必然会影响人体正常蛋白质的合成, 骨髓抑制、乳酸性酸中毒、周围神经病变和眼神经病变^[22, 28]等安全性问题需要通过临床应用研究进行评价。

[参考文献]

- [1] PROKOCIMER P, de ANDA C, FANG E, *et al.* Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial [J]. JAMA, 2013, 309 (6): 559–569.
- [2] MORAN GJ, FANG E, COREY GR, *et al.* Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14 (8): 696–705.
- [3] ZHANEL GG, LOVE R, ADAM H, *et al.* Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens [J]. Drugs, 2015, 75 (3): 253–270.
- [4] European Medicines Agency. Sivextro, EPAR-product information [EB/OL]. [2015-03-26] (2021-06-17). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002846/WC500184802.pdf.
- [5] FERRANDEZ O, URBINA O, GRAU S. Critical role of tedizolid in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 11: 65–82.
- [6] U.S. FDA. Sivextro, approval label [EB/OL]. [2014-06-20] (2021-06-17). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205436s000lbl.pdf.
- [7] BENSACI M, SAHM D. Surveillance of tedizolid activity and resistance: *in vitro* susceptibility of Gram-positive pathogens

- collected over 5 years from the United States and Europe [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 87 (2): 133-138.
- [8] BARBER KE, SMITH JR, RAUT A, *et al.* Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (1): 152-155.
- [9] FLANAGAN SD, BIEN PA, MUNOZ KA, *et al.* Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34 (3): 240-250.
- [10] KISGEN JJ, MANSOUR H, UNGER NR, *et al.* Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71 (8): 621-633.
- [11] BURDETTE SD, TROTMAN R. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (8): 1315-1321.
- [12] PEA F. Practical concept of pharmacokinetics/pharmacodynamics in the management of skin and soft tissue infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29 (2): 153-159.
- [13] BOUZA E, MUNOZ P, BURILLO A. The role of tedizolid in skin and soft tissue infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31 (2): 131-140.
- [14] FLANAGAN S, MORRIS D, BOYEY T, *et al.* A phase 1 study of intravenously administered TR-701 FA in subjects with advanced renal impairment [J]. *Crit Care*, 2013, 17 Suppl 3: P25.
- [15] FLANAGAN S, MINASSIAN SL, MORRIS D, *et al.* Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (11): 6471-6476.
- [16] BASSETTI M, CASTALDO N, CARNELUTTI A, *et al.* Tedizolid phosphate for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections: an evidence-based review of its place in therapy [J]. *Core Evid*, 2019, 14: 31-40.
- [17] LOCKE JB, ZURENKO GE, SHAW KJ, *et al.* Tedizolid for the management of human infections: *in vitro* characteristics [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 Suppl 1: S35-S42.
- [18] MIKAMO H, TAKESUE Y, IWAMOTO Y, *et al.* Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan-Results of a randomised, multicentre phase 3 study [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24 (6): 434-442.
- [19] PEDRETTI Z, CHEN J, BARNETT S. Tedizolid use in immunocompromised patients [J]. *Fed Pract*, 2018, 35 (7): 8-11.
- [20] LAN SH, LIN WT, CHANG SP, *et al.* Tedizolid versus linezolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8 (3): 137-147.
- [21] SANDISON T, de ANDA C, FANG E, *et al.* Clinical response of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections by severity measure using a pooled analysis from two phase 3 double-blind trials [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (5): e02687-16.
- [22] JOSEPH WS, CULSHAW D, ANUSKIEWICZ S, *et al.* Tedizolid and linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections of the lower extremity versus non-lower-extremity infections: pooled analysis of two phase 3 trials [J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2017, 107 (4): 264-271.
- [23] HARDALO C, LODISE TP, BIDELE M, *et al.* Clinical safety and tolerability of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17 (4): 359-367.
- [24] LODISE TP, FANG E, MINASSIAN SL, *et al.* Platelet profile in patients with acute bacterial skin and skin structure infections receiving tedizolid or linezolid: findings from the phase 3 ESTABLISH clinical trials [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (12): 7198-7204.
- [25] LEE EY, CAFFREY AR. Thrombocytopenia with tedizolid and linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 62 (1): e01453-17.
- [26] FLANAGAN S, BARTIZAL K, MINASSIAN SL, *et al.* *In vitro*, *in vivo*, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (7): 3060-3066.
- [27] DOUROS A, GRABOWSKI K, STAHLMANN R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11 (12): 1849-1859.
- [28] MILOSEVIC TV, PAYEN VL, SONVEAUX P, *et al.* Mitochondrial alterations (inhibition of mitochondrial protein expression, oxidative metabolism, and ultrastructure) induced by linezolid and tedizolid at clinically relevant concentrations in cultured human HL-60 promyelocytes and THP-1 monocytes [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (3): e01599-17.

(编辑: 吕 静)