

## 社区获得性细菌性肺炎新型治疗药物来法莫林的作用机制与临床评价

李少强<sup>1,2</sup>, 封宇飞<sup>3\*</sup>, 胡欣<sup>1</sup>

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】** 来法莫林是由Nabriva公司开发的一种新型治疗社区获得性细菌性肺炎(CABP)的药物。与其他治疗CABP药物的作用机制不同,来法莫林通过与细菌核糖体的肽基转移酶中心相结合,抑制细菌蛋白的合成,从而达到抑制细菌生长的效果。2019年8月19日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准来法莫林上市,用于治疗或预防已证明或高度怀疑是由细菌引起的感染,适用于社区获得性细菌性肺炎的患者。本文就来法莫林基本信息、作用机制、药物代谢动力学、药物效应动力学、临床疗效评价、安全性、药物相互作用、特殊人群用药等进行综述,为临床合理用药提供参考。

**【关键词】** 来法莫林;社区获得性细菌性肺炎;作用机制;临床评价

**【中图分类号】** R978.5

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)07-0016-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.005

### Mechanism and clinical evaluation of Lefamulin: a new therapeutic agent for community-acquired bacterium pneumonia

LI Shao-qiang<sup>1,2</sup>, FENG Yu-fei<sup>3\*</sup>, HU Xin<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, National Center of Gerontology, 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

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)指在医院外罹患的肺实质炎症。多项CAP流行病学调查显示,肺炎支原体和肺炎链球菌是重要致病原,其他常见病原体有流感嗜血杆菌、肺炎衣原体、肺炎克雷伯菌及金黄色葡萄球菌<sup>[1]</sup>。社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacterium pneumonia, CABP)是CAP中的重要一类。高龄、慢性共患疾病、呼吸道感染是常见的危险因素<sup>[2]</sup>。一项研究显示,16 585例住院CAP患者中,5岁及以下(37.3%)和65岁以上(28.7%)人群的构成比远高于26~45岁青壮年(9.2%)<sup>[1]</sup>。因此,有效的防控至关重要。

由于靶点的改变、外排泵和酶促的失活,细菌出

现广泛的耐药性,如耐药肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌,耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的感染增加,临床对新型和改良抗菌药物的需求持续增长<sup>[3]</sup>。2010—2018年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的抗菌新药共有8种,均为已知分类,分别为头孢洛林酯、奥利万星、达巴万星、泰地唑胺、头孢洛赞/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、德拉沙星和美罗培南/法硼巴坦<sup>[4]</sup>。

来法莫林于2019年8月19日被FDA批准上市,是一种创新截短侧耳素类抗菌药物,通过与细菌核糖体的肽基转移酶中心(peptidyl transferase center, PTC)结合而抑制细菌生长,用于社区获得性细菌性

\*通信作者:封宇飞, E-mail: fengyufei@126.com

肺炎的治疗。本文就其基本信息、作用机制、药物代谢动力学、药物效应动力学、临床疗效评价、安全性、药物相互作用、特殊人群用药等进行综述,旨在为药物遴选和临床用药提供参考。

## 1 基本信息

来法莫林化学式为  $C_{30}H_{49}NO_7S$ , 相对分子质量为 567.79, 化学结构图及活性部位如图 1 所示。

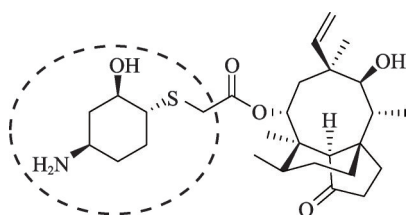


图1 来法莫林化学结构图,活性结构 $^{14}C$ 侧链已圈出

## 2 作用机制

来法莫林与其他截短侧耳素类抗菌药物一样,通过与细菌核糖体 50s 亚基的 PTC 内 4 个独特位点结合,抑制细菌蛋白质的合成。截短侧耳素结构包括三环核心,为 $^{14}C$ 处具有促进其抗生素活性的羧基以及 $^{14}C$ 处的取代基衍生物。其通过诱导的拟合机制与 PTC 的 A 位和 P 位相结合,从而导致 PTC 中的核苷酸构象发生变化,使来法莫林周围的结合袋变紧,阻止 tRNA 正确定位,影响翻译过程。但如果肽链已经延长,来法莫林的作用可能会消失<sup>[5]</sup>。

## 3 药物代谢动力学

Perry 等<sup>[3]</sup>在综述中指出,来法莫林的 $^{14}C$ 侧链为活性结构部位,该侧链由硫醚键组成,可提高溶解度,有效的抗菌活性和代谢稳定性。 $^{14}C$ 侧链很大程度上决定了渗透性、口服生物利用度、血浆蛋白结合率以及药物代谢等药代动力学特性。

来法莫林单剂量静脉内给药后,在 25~400 mg (批准剂量的 0.17~2.67 倍)的剂量范围内,来法莫林的 AUC 与给药剂量成比例增加,但  $C_{max}$  升高比小于剂量的升高比。单剂量口服后,在 500~750 mg (批准剂量的 0.8~1.25 倍)的剂量范围内,来法莫林的 AUC 增幅大于剂量增加<sup>[6]</sup>。

与健康受试者相比,CABP 患者来法莫林平均  $AUC_{0-24h}$  和  $C_{max}$  分别提高 73% 和 30%<sup>[6]</sup>。

### 3.1 吸收

本品口服平均生物利用度约为 25%,给药后 0.88~2 h 达到峰值。若与高脂或高热量食物同时服用会降低生物利用度。进食相对于空腹,口服后平均相对减少量为 22.9%<sup>[6]</sup>。

### 3.2 分布

在健康成人中,本品平均血浆蛋白结合率为 94.8%~97.1%,注射给药后,CABP 患者来法莫林的平均稳态分布容积为 86.1 L。在输注结束时,能够检测到最高的来法莫林上皮内衬液(epithelial lining fluid, ELF)的浓度。ELF 的 AUC 与未结合血浆 AUC 的比率约为 15<sup>[6]</sup>。与血浆相比,来法莫林进入 ELF 的渗透性更大,这表明本品可以主动转运。这种组织中的运输机制,可能类似于大环内酯类和氟喹诺酮类的已知运输机制<sup>[3]</sup>。来法莫林不受肺表面活性剂的影响,并且会渗透并在巨噬细胞中蓄积,即促进药物分配至靶标<sup>[7]</sup>。

### 3.3 代谢

来法莫林经 CYP3A4 代谢。静脉给药后,CABP 患者平均清除率为 11.9 L/h,平均消除半衰期约为 8 h<sup>[6]</sup>。

### 3.4 排泄

本品口服后,约 88.5% 经粪便排泄,5.3% 经尿液排泄;静脉给药后,约有 77.3% 经粪便排泄,15.5% 经尿液排泄<sup>[6]</sup>。

Bhavnani 等<sup>[8]</sup>的研究表明,在空腹状态下,150 mg 的单剂量静脉输注制剂与 600 mg 的口服速释制剂的 AUC 相当,符合生物等效性的标准。年龄、性别、种族、体重以及肾功能不全(包括接受血液透析)不影响本品的药代动力学<sup>[6]</sup>。结合 PK/PD 结果,用于治疗社区获得性细菌性肺炎时,静脉输注需每次给药 150 mg,每 12 h 一次,每次输注时间在 1 h 以上,疗程 5~7 d;口服每次 600 mg,每 12 h 一次,需在饭前 1 h 或饭后 2 h 服用,不能碾碎或掰开片剂,疗程 5 d。

较之健康受试者,重度肝功能不全患者的未结合来法莫林血浆  $AUC_{0-inf}$  平均增加 3 倍。中至重度肝功能不全患者不建议使用本品<sup>[6]</sup>。

## 4 药物效应动力学

### 4.1 来法莫林的抗菌谱

来法莫林的抗菌谱,①革兰阳性菌:肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌(对甲氧西林敏感、耐甲氧西林、耐万古霉素的分离株);②革兰阴性菌:流感嗜血杆菌;③其他细菌:肺炎支原体、肺炎衣原体、肺炎军团菌、耐多药性淋病奈瑟氏球菌和生殖支原体、沙眼衣原体<sup>[9]</sup>。由于AcrAB-TolC外排泵的存在,来法莫林对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌或肠杆菌均没有活性。来法莫林表现出时间依赖性杀灭作用<sup>[4]</sup>。

Waites等<sup>[10]</sup>研究了来法莫林对大环内酯敏感和对大环内酯耐药的肺炎支原体菌株的效果。发现来法莫林对所有测试菌株均具有高活性,所有MIC均<0.008 μg/mL。来法莫林在体外对肺炎支原体非常有活性,效力与阿奇霉素相当,并且具有杀菌活性。本品对大环内酯类耐药肺炎支原体的效力优于所有其他类型的抗菌药。

### 4.2 细菌对来法莫林的耐药性

来法莫林独特的作用机制有助于最大程度地降低与其他蛋白质合成抑制剂交叉耐药的可能性,但体外试验已经证明了由于靶点的改变会导致细菌对来法莫林的耐药。耐药机制包括编码核糖体蛋白L3和L4的23S rRNA、*rplC*和*rplD*基因的突变。其中*cfr*基因的突变可导致细菌产生对来法莫林与林可酰胺、噁唑烷酮、链霉素A和苯酚一样的耐药性。该表型通常称为PhLOPSa<sub>A</sub>,并且通常携带在质粒pSCFS1上<sup>[4]</sup>。

总之,尽管细菌对来法莫林的耐药性很小,但来法莫林和其他蛋白合成抑制剂均须谨慎使用,以维持其低耐药率和有效性。

## 5 临床疗效评价

来法莫林的I期临床试验探索了本品在健康受试者和模拟患者中的PK参数和最佳给药剂量。II期临床研究数据集中在比较来法莫林和万古霉素治疗革兰阳性细菌感染的急性细菌性皮肤和皮肤组织感染(acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSSI)的疗效分析,及确定在ABSSSI患者中药物的

暴露量。III期临床试验为2项针对社区获得性肺炎的临床效果评价的研究(Lefamulin Evaluation Against Pneumonia, LEAP),评估来法莫林对CABP患者的有效性与安全性。

FDA规定的主终点是首剂用药后72~120 h,患者早期临床症状的改善。欧洲药物管理局(European Medicines Agency, EMA)规定的主终点是给药结束后评估5~10 d的治疗有效率,次终点是病原菌的根除率、28 d的死亡率以及安全性和耐受性。对于FDA和EMA终点,如果两侧95%CI的下限大于-10%,则为非劣效性。

LEAP静脉给药(LEAP 1)研究是一项多中心、随机、双盲的试验<sup>[11]</sup>,551例CABP患者被随机分为来法莫林组(150 mg,静脉滴注,q12h,n=276)和莫西沙星组(400 mg,静脉滴注,q24h,n=275)。静脉滴注6次后,如果符合预定的改善标准则可以改用口服治疗。如果怀疑是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染,莫西沙星需要与利奈唑胺合用。LEAP 1研究中,来法莫林在早期临床反应(early clinical response, ECR)和临床结果评估(investigator assessment of clinical response, IACR)中不劣于莫西沙星。意向性治疗方面,来法莫林为87.3%,莫西沙星为90.2%;调整意向性治疗方面,来法莫林为81.7%,莫西沙星为84.2%;临床有效性方面,来法莫林为86.9%,莫西沙星为89.4%。来法莫林对肺炎链球菌(包括耐药表型)、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌和非典型病原体治疗有效。参加试验的患者肺炎结局研究组(pneumonia outcomes research team, PORT)风险等级为III~V级,静脉治疗的平均时间为6 d,平均总治疗时间为7 d。

LEAP口服给药(LEAP 2)研究是一项多中心、随机、双盲、双模拟的试验<sup>[12]</sup>,738例CABP患者被随机分为来法莫林组(600 mg,口服,q12h,n=370),疗程为5 d,莫西沙星组(400 mg,口服,q24h,n=368),疗程为7 d。LEAP 2研究中,不论PORT风险等级如何,来法莫林都是有效的。来法莫林对于PORT II、III和IV阶段患者的ECR响应率分别为91.8%、90.1%和85.0%;莫西沙星对于PORT II、III和IV阶段患者的ECR响应率分别为93.1%、90.2%和85.7%。两种药物在基线CABP病原体上均显示出相似的ECR和



IACR的成功率。相对于口服7 d莫西沙星而言,口服5 d来法莫林对FDA和EMA疗效指标均显示出良好的结果。

两项试验结果显示,来法莫林对于CABP患者是有效的,与莫西沙星相比具有非劣效性。

## 6 安全性

### 6.1 艰难梭菌相关性腹泻

几乎所有的抗菌剂(包括来法莫林)长时间使用都会导致艰难梭菌相关性腹泻(*clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)<sup>[6]</sup>。艰难梭菌产生的毒素A和B是CDAD的重要致病原因。艰难梭菌产生的毒素会增加发病率和死亡率,并且抗菌药物可能对其无效,可能需要行结肠切除术。在使用抗菌药物后出现腹泻的所有患者中都必须考虑CDAD。

### 6.2 其他不良反应

在LEAP 1和LEAP 2研究中,接受来法莫林治疗的患者中有5.6%(36/641)出现了严重的不良反应,1.2%(8/641)的患者在28 d内死亡(与研究药物无关)<sup>[11]</sup>;接受莫西沙星治疗的患者出现严重不良反应率为4.8%(31/641),1.1%(7/641)的患者在28 d内死亡(与研究药物无关)<sup>[12]</sup>。LEAP 1研究中不良反应为给药部位反应、肝酶升高、恶心、低钾血症、失眠和头痛等<sup>[11]</sup>;LEAP 2研究中不良反应为腹泻、恶心、呕吐和肝酶升高等<sup>[12]</sup>。来法莫林与莫西沙星两组之间严重不良事件发生率较低且相似。LEAP 2相比LEAP1,出现胃肠道反应的更多。来法莫林总体安全性良好。

## 7 药物相互作用

### 7.1 来法莫林与其他抗菌药物的相互作用

体外研究表明,来法莫林与其他抗菌药物,如青霉素、氨曲南、头孢曲松、美罗培南、阿米卡星、阿奇霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、替加环素、甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲噁唑以及万古霉素之间均无拮抗作用。并且已证明,在体外与强力霉素对金黄色葡萄球菌具有协同作用<sup>[3,6]</sup>。

### 7.2 来法莫林与经CYP3A4代谢或P-糖蛋白转运的药物合用

利福平为强效CYP3A4和P-糖蛋白(P glycopro-

tein, P-gp)诱导剂,来法莫林注射液与其合用时,平均AUC<sub>0~inf</sub>和C<sub>max</sub>分别降低28%和8%;来法莫林片剂与其合用时,平均AUC<sub>0~inf</sub>和C<sub>max</sub>分别降低72%和57%<sup>[6]</sup>。

酮康唑为强效CYP3A4和P-gp抑制剂,来法莫林注射液与其合用时,平均AUC<sub>0~inf</sub>和C<sub>max</sub>分别提高31%和6%;来法莫林片剂与其合用时,平均AUC<sub>0~inf</sub>和C<sub>max</sub>分别提高165%和58%<sup>[6]</sup>。

CYP3A4底物咪达唑仑与来法莫林注射剂合用时,药物代谢动力学无显著差异,但与来法莫林片剂合用时则会发生改变<sup>[6]</sup>。在试验中已观察到,本品浓度依赖性QTc间期延长。禁止将来法莫林片剂与已知延长QT间隔的CYP3A底物的药物同时使用。

## 8 特殊人群用药

### 8.1 妊娠期妇女

动物研究结果显示,在器官形成期间接受治疗的妊娠期大鼠和兔子,给予来法莫林可导致流产和死产的发生率增加。妊娠期妇女服用来法莫林可能会对胎儿造成伤害<sup>[6]</sup>。

### 8.2 哺乳期妇女

在哺乳初期给予母鼠来法莫林,可观察到大鼠幼仔死亡、畸形、体重和骨化程度降低,以及大鼠性成熟明显延迟,表明发育延迟可能与治疗有关。哺乳期妇女在来法莫林治疗期间或停药2 d内禁止哺乳<sup>[6]</sup>。

### 8.3 儿童用药

在18岁以下患者中的安全性和有效性尚未确定<sup>[6]</sup>。

### 8.4 老年人用药

LEAP 1和LEAP 2结果显示,≥65岁的亚组患者的ECR响应率与<65岁的患者的ECR响应率在各治疗组之间相当,且不良反应特征相似。来法莫林组中至少发生1种不良反应的发生率在≥65岁的患者中为30%,在<65岁的患者中为38%<sup>[6]</sup>。

综上,来法莫林是抗菌药物史上的重大突破。由于作用机制新、起效快、疗程短、抗菌谱广、耐药率低、安全性和耐受性好,可为临床提供可靠的治疗选择。有效性方面,来法莫林在治疗CABP患者中显示出与莫西沙星的非劣效性,并且对MRSA及耐万古霉素菌

群有效;安全性方面,来法莫林安全且耐受性良好,口服最常见的是胃肠道反应;经济性方面,来法莫林治疗CABP患者疗程为5 d,莫西沙星治疗CABP患者疗程为7 d,来法莫林可提高住院周转率并且可以减少医疗费用,节省卫生系统支出;依从性方面,由于治疗疗程周期的缩短,患者可能会更偏向于来法莫林。来法莫林总体评价良好,儿童中是否能够应用亟待进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(2): 117-126.
- [2] RamirezJulio A. Community-acquired pneumonia in adults [J]. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2003, 30(1): 155-171.
- [3] Perry W, Golan Y. Therapeutic potential of lefamulin in the treatment of community-acquired pneumonia [J]. Future Microbiology, 2019, 14: 927-939.
- [4] Veve M P, Wagner J L. Lefamulin: review of a promising novel pleuromutilin antibiotic [J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(9): 935-946.
- [5] Dillon C, Guarascio A J, Covvey J R. Lefamulin: a promising new pleuromutilin antibiotic in the pipeline [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(1): 5-15.
- [6] FDA. XENLETA [EB/OL]. (2019-08-19) [2020-01-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/21167-2s000, 211673s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/21167-2s000, 211673s000lbl.pdf).
- [7] Wicha W W, Strickmann D B, Paukner S. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of lefamulin in a neutropenic murine pneumonia model with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(Suppl 3): S11-S18.
- [8] Bhavnani S M, Zhang L, Hammel J P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment analyses to support intravenous and oral lefamulin dose selection for the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(Suppl 3): S35-S41.
- [9] Paukner S, As Gruss, Jensen J S. In Vitro Activity of Lefamulin against Sexually Transmitted Bacterial Pathogens [J]. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2018, 62(5): 2380.
- [10] Waites K B, Crabb D M, Duffy L B, et al. In vitro activities of lefamulin and other antimicrobial agents against macrolide-susceptible and macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae from the United States, Europe, and China [J]. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2017, 61(2): 2008.
- [11] Thomas M, Goldberg L, Das A, et al. Efficacy and Safety of IV-to-Oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the Phase 3 LEAP 1 trial [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(11): 1865-1867.
- [12] Alexander E, Goldberg L, Das A F, et al. Oral lefamulin vs moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: the LEAP 2 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 322(17): 1661-1671.

收稿日期:2020-01-15

本文编辑:郭美晨