

抗结核药物的挑战

郭茹, 聂文娟, 王隽, 杜亚东, 荆玮, 初乃惠*

(首都医科大学附属北京胸科医院 结核一科, 北京 101149)

【摘要】 WHO在2006年将结核病药物分为5组。为适应分子生物学的发展, 2016年又将药物分为4组, 将氯法齐明和利奈唑胺作为核心药物。目前有8个药物在开展临床试验, 其中2个为新的化合物。治疗敏感结核的有利福喷丁和莫西沙星, 治疗耐药结核病的有上市药品, 如利奈唑胺、氯法齐明、环丝氨酸等。已上市的新型化合物有贝达喹啉和利奈唑胺, 还有未上市的如PA-824、TBA-354、sutezolid、AZD5847、SQ-109等, 这些药物的逐渐上市为耐药结核病治疗提供了强大的武器。

【关键词】 结核; 耐药; 新药; 分类

【中图分类号】 R978.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0004-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.002

The challenges of anti-tuberculosis drugs

GUO Ru, NIE Wen-juan, WANG Jun, DU Ya-dong, JING Wei, CHU Nai-hui*

(Department of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

【Abstract】 WHO divided TB drugs into 5 groups in 2006. In order to adapt to the development of molecular biology, the TB drugs were divided into 4 groups in 2016, clofazimine and linezolid were divided as core drugs. Currently, there are 8 drugs in clinical trials, of which 2 are new compounds. Rifabutin and moxifloxacin for the treatment of sensitive tuberculosis, and marketed drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis, such as linezolid, clofazimine and cycloserine and so on. New compounds that have been approved include bedaquiline and linezolid, as well as unapproved drugs such as PA-824, TBA-354, sutezolid, AZD5847, and SQ-109 and so on, the gradual listing of these drugs provides a powerful weapon for the treatment of drug-resistant tuberculosis.

【Key words】 tuberculosis; resistance; new drug; category

结核病仍然是比任何其他单一的传染病造成死亡更多的疾病^[1]。自1947年第1个随机对照试验链霉素问世以来^[2-3], 到20世纪60年代, 研发了大量结核病药物, 结核病疫情迅速得到控制。但随着药物研发的缓慢, 90年代以来耐药结核病成为主要的公共卫生问题。幸运的是, 一些新的药物如贝达喹啉、德拉马尼、利奈唑胺和老药新用氯法齐明、环丝氨酸等药物的应用, 为结核病的治疗特别是耐药结核病的治疗提供可能。

1 药品分类

随着新抗结核药物的研发, 部分药品进入临床应用, WHO在2006年将抗结核药物分为5组, 2008及2011年进行了更新。2016年为适应分子生物学的发展^[3], 利福平耐药的早期发现, 又将药物分为ABCD 4组, 新的分组为耐药结核病治疗方案的制定提供重要支持。

在2014年的耐药结核病的指南中, 结核病药物分为5组, 第1组为一线抗结核药物, 除了异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)和乙胺丁醇(E)外, 还包括了利福喷丁(L)和利福布丁(B), 利福喷丁主要用于潜伏感染的治疗, 在不能耐受利

[收稿日期] 2018-03-28

[作者简介] 郭茹, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 结核病诊断与治疗; E-mail: qqguoru@126.com

[通讯作者] *初乃惠, 教授, 博士, 主任医师, 博士研究生导师; 研究方向: 结核病; E-mail: dongchu1994@sina.com

福平的初治敏感患者可以考虑使用,利福布丁主要用于没有耐药的初复治结核病的治疗,还可用于非结核分枝杆菌肺病和 HIV 阳性和艾滋病患者合并结核病的治疗。第 2 组主要是注射类抗结核药物;第 3 组为氟喹诺酮类药物,这一组药物为耐药结核病治疗的主要药物,第 4 组为原来的二线抗结核药物,第 5 组为其他没有大规模临床试验资料的药物。

随着耐药结核病分子生物学的发展,利福平耐药基因的快速检测为耐药结核病的早期诊断提供了可能,于是 WHO 于 2016 年将结核病药物根据作用的强弱分为 ABCD 4 组: A 组为氟喹诺酮类药物; B 组为注射类抗结核药物; C 组为核心药物,包括原来的丙硫异烟胺、环丝氨酸和对氨基水杨酸,目前新增加了利奈唑胺和氯法齐明; D 组药品又分为 3 组, 1 组为原来的一线药物,包括大剂量异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇, 2 组为新型抗结核药物,如贝达喹啉和德拉马尼, 3 组为其他药物。

2 目前药物临床试验情况

当前有 8 个药物在进行 II ~ III 期的临床试验。两个新药贝达喹啉 (bedaquiline) 和德拉马尼 (delamanid) 基于 II 期临床试验的结果通过了我国药监局的批准上市, III 期临床试验正在进行中, 还有 6 个药物, 只 2 个 [sutezolid (oxazolidinone) 和 pretomanid (pa-824; nitroimidazole)] 是新的化合物。sutezolid 目前没有开展临床试验, PA-824 在试验期间出现肝损害问题, 下一步的研究还在讨论中。在国际上正在进行的针对敏感结核病治疗的药物有 2 个, 一个是利福喷丁, 另一个是氟喹诺酮类药物, 主要是莫西沙星。利福喷丁主要是增加剂量, 研究发现 $16\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可以取得更好的结果。但在新一代氟喹诺酮类的缩短疗程的临床试验中 Remox 项目复发率较高, 没有取得预期的结果, 且有发生耐药的可能^[5]。

3 目前上市药品的应用情况

利奈唑胺 (linezolid) 在系列病例报道和多中心观察性研究的最初结果未公布时, 是作为“超适应证”药物被临床应用。利奈唑胺是第一代的恶唑烷酮, 证实在广泛耐药结核病患者中取得了非常好的临床效果, 虽然不良反应 (即周围神经病变, 视神经病变, 胃肠道疾病和骨髓抑制) 限制其长期使

用^[6]。最近的一项前瞻性随机试验纳入既往治疗失败的 XDR-TB 患者, 治疗中观察减少利奈唑胺的剂量 (每天 $300\sim 600\text{ mg}$) 的疗效, 证实了以前的研究结果^[7]: 87% 的入选患者 6 个月内实现细菌学阴转^[8], 在治疗期间 4 例患者发生获得性耐药 (其中 3 人接受每天 300 mg 的治疗剂量), 需要更多的证据来评估最佳的剂量和足够的治疗时间。目前已进行有趣的研究, 以预防不良事件发生, 使用利奈唑胺间歇给药保持药物的有效性和结合克拉霉素增加利奈唑胺浓度^[9-10]。来自荷兰的一个创新的研究表明, 克拉霉素可以提高利奈唑胺的血药浓度^[11], 允许利奈唑胺低剂量使用可用较少的不良事件的发生和减少经济的负担。最近个人数据的荟萃分析显示含利奈唑胺的方案治疗耐多药结核确实是有效的, 治疗成功率高达 82%^[12]。但安全性、耐受性不容乐观, 通过治疗药物浓度监测 (TDM) 的方法来确定剂量, 可以减少利奈唑胺的毒性。

氯法齐明是 20 世纪 40 年代研制的抗分枝杆菌病的药物, 主要用于麻风病的治疗, 但随着耐药结核病的出现, 这个药也纳入耐药结核病治疗, 最有效的治疗方案是孟加拉国的含有氯法齐明 9~12 个月的标准方案^[13], 206 例患者实现了无复发 87.9% 的痰菌阴转率, 还有一个 515 例患者的 84.4% 的痰菌阴转率^[14]。氯法齐明最主要的不良反应是皮肤红染, 病人可能因红染而不愿意使用此药物, 另外还有 Q-T 间期延长, 特别是与同样影响 Q-T 间期的药物同时应用时。我国药监局于 2017 年批准了氯法齐明衍生物 TB1-166 的 I ~ III 期临床试验, 也将是我国第 1 个 1.1 类抗结核新药, 主要是降低皮肤红染的不良反应, 提高患者的依从性。

环丝氨酸于 20 世纪 50 年代研制成功, 距今已有 60 余年。环丝氨酸对结核分枝杆菌具有良好的抑菌活性, 曾经主要的抗结核药物。但随着疗效更好地药物如利福平的研制成功, 且环丝氨酸具有精神和神经方面的不良反应, 所以在临床上逐渐被淘汰。随着耐药结核病人的增多, 环丝氨酸因其低耐药性而重新得到重视。WHO 在“耐药结核病规划管理指南”2008 年紧急修订版中就将环丝氨酸列为第 3 组药物, 即口服抑菌二线抗结核药物。WHO 的推荐剂量为 $10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 最大剂量为 $1\ 000\text{ mg}$ 。在 2015 年国内研究中, 在 3 个使用环丝氨酸的随机对照试验中均获得较好的治疗效

果^[15-18],但环丝氨酸的精神方面的不良反应仍应得到重视。总之,环丝氨酸治疗耐多药肺结核效果理想,如加强对患者心理辅导,可减少精神异常出现,而且肝功能损害、胃肠道反应小。

碳青霉烯类药物也作为耐多药肺结核治疗方案的一种药物,在一个Ⅱ_b随机临床试验中获得了较好的结果。另外,还有美罗培南/克拉维酸钾治疗耐药结核病的研究等也取得了一些成果。

另外还有一些药物对结核分枝杆菌有活性,如吩噻嗪类、甲硝唑类、强力霉素、磺胺类药、二甲双胍类等药物也有一些研究。

4 新型化合物

尽管我们把老药和优化治疗方案作为主要的奋斗目标,但新药特别是新作用机制的抗结核药物,对结核病控制至关重要,这些新药的发现将对未来耐药结核病的治疗将产生重大影响。

什么是新药?新药首先必须有效,要有很好的杀菌活性,其次要有很好的耐受性,对耐药结核病有效,最好具有缩短疗程的作用。目前有几个新药获得多个国家的批准,如贝达喹啉、德拉马尼以及PA-824等。

贝达喹啉是第1个新型抗结核药物的代表,属二芳基喹啉类化合物,主要抑制结核分枝杆菌的质子泵和ATP合成酶,干扰结核分枝杆菌的能量代谢^[18],对部分休眠菌有效,体外研究显示MIC与利福平和异烟肼药物相当^[19]。MIC 0.002~0.060 μg·mL⁻¹,对结核分枝杆菌(敏感及耐药)具有杀灭作用,与异烟肼、利福平作用相当,由于具有灭菌作用,可缩短疗程,对部分非结核分枝杆菌(NTM)有效,但对蟾分枝杆菌耐药,对其他革兰阴性及阳性菌效果较差。在首次开展的针对新诊断的耐多药结核病患者8周治疗,结果显示贝达喹啉组患者的痰培养转阴时间较快($HR=11.8$, 95%CI: 2.3~61.3),转阴率更高。随后开展了24周的Ⅱ_b期临床试验结果显示,24周的痰培养阴转率79%(对照组为58%)^[20-22];现正在做Ⅲ期临床试验。Union组织了STREAM1和STREAM2的研究,这2个研究主要是包含贝达喹啉缩短疗程的研究。法国、南非和亚美尼亚开展了针对广泛耐药结核病含有贝达喹啉的研究,均取得了80%以上的痰菌阴转率^[23-24]。2013年WHO制定了贝达喹

啉临床应用指南,规定了在不能组成有效治疗方案时可考虑应用^[25]。

贝达喹啉的临床试验中,发现较严重的不良事件是QTc间期的延长和试验组死亡率较高。目前还不清楚病人死亡率增加的原因,等待进一步的研究数据。

德拉马尼是另一类新型的硝基咪唑类药物,可抑制霉菌酸和部分分枝杆菌细胞壁的合成。主要用于耐多药结核的治疗。一项8周的随机对照研究显示,在个性化背景治疗方案下,给予德拉马尼和安慰剂治疗24个月,两组患者的痰培养转阴率分别为45.4%和29.6%。进一步的为期24个月的开放临床试验显示较好效果:使用德拉马尼治疗至少6个月的患者死亡率为1%,而使用德拉马尼或安慰剂不超过2个月的患者死亡率为8.3%。一项Ⅲ期研究,在优化的背景治疗方案下,评估德拉马尼在首个6个月内治疗耐多药结核的疗效正在进行中^[26]。因此德拉马尼使用的数据仍有限。

5 待上市的新药物

PA-824是目前待上市的药物中二环硝基咪唑类药物。Dawson等^[27]报道使用莫西沙星(M)、PA-824(Pa)和吡嗪酰胺(Z)治疗初治涂阳敏感肺结核患者,PA-824剂量为100 mg(MPa100Z组)或200 mg(MPa200Z组),标准治疗组使用HREZ。另有一耐多药组使用药物同为MPa200Z(DRMPa200Z组)。在敏感结核组中,MPa200Z组($n=54$)的0~56 d的杀菌活性为0.155,明显大于标准治疗组($n=54$)HREZ的0.122。耐多药组DRMPa200Z($n=9$)的杀菌活性0.17,7~14 d的杀菌活性与7~56 d的杀菌相似。两组不良事件发生率相似。

TBA-354是硝基咪唑类的新一代衍生物,TBA-354在临床中展现出比德拉马尼更高的活性和代谢稳定性。Tasneen等^[28]单药治疗小鼠模型,使用PA-824和TBA-354及含有贝达喹啉、吡嗪酰胺、sutezolid、加或不加氯法齐明。单药治疗证实TBA-354的活性是PA-824的5~10倍,但突变株对PA-824和德拉马尼有交叉耐药。联合使用贝达喹啉时TBA-354的活性为PA-824的2~4倍。而且,当TBA-453的使用剂量达到PA-824剂量时,TBA-354的灭菌活性更高。重要的是,在贝达喹啉、

sutezolid 加或不加吡嗪酰胺的方案中加入任意一种硝基咪唑类药物都能显著提高灭菌活性,从而可能为进一步缩短疗程提供帮助。

Sutezolid (pnu-100480) 是利奈唑胺的类似物,最初评估其有更好的体内活性和比利奈唑胺较少的毒性反应^[29]。在抗结核分枝杆菌中有相当低的 MIC,在酸性环境下更低的 MIC, sutezolid 表现出了高于利奈唑胺的杀菌活性,以及可能潜在的杀菌活性^[30]。Sutezolid 600 mg 每天 2 次全血的杀菌活性高于利奈唑胺 300 mg 每天 1 次^[30]。Sutezolid 早期杀菌活性明显低于标准治疗方案^[31],但全血杀菌活性测定显示了其吡嗪酰胺有协同作用^[29]。同时 sutezolid 并不引起 QT 间期延长或骨髓抑制,虽然仍有潜在的神经毒性和肝毒性。一项早期杀菌活性 II 期随机对照试验已经证明了 sutezolid 组 14% 患者有丙氨酸转氨酶的升高^[32]。

AZD5847 和利奈唑胺一样, AZD5847 是恶唑烷酮类药物,通过抑制结合 50S 核糖体亚基的分枝杆菌的蛋白质合成发挥作用,其在体外的杀菌活性优于利奈唑胺的。临床试验表明 AZD5847 在健康志愿者中显示了较好的安全和耐受性,恶心是最常见的不良反应,多在较高剂量时出现^[33]。

SQ109 是 2001 年从基于 1,2- 乙二胺药效基团的 63238 个乙胺丁醇 (EMB) 类似物中筛选出来的。SQ109 是一个不同的作用机制,并保留了对乙胺丁醇耐药结核杆菌的活性菌株乙二胺。针对由 mmp13 基因编码的跨膜转运, SQ109 干扰细菌细胞壁的合成^[34]。SQ109 在临床研究中显示了很好的安全性和耐受性。然而,由于缺乏足够的疗效,目前所有含 SQ109 的多组、多阶段的试验已经终止。

总之,抗结核药物的研发仍然任重道远,需要制药企业、政府部门、医疗行业共同努力,开发出更多更好的抗结核药物,为最终战胜结核病而努力。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [2] Arun Bhatt. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond[J]. James Lind, 2010, 1(1):6-10.
- [3] No authors listed. Treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation[J]. Br Med J, 1950, 2(4688):1073-1085.
- [4] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB 2016. 04[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [5] Merle C S, Fielding K, Sow O B, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2014, 371(17):1588-1598.
- [6] Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis [J]. Eur Respir J, 2012(40):1430-1442.
- [7] Migliori G B, Eker B, Richardson M D, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis [J]. Eur Respir J, 2009(34): 387-393.
- [8] Lee M, Lee J, Carroll M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2012(367): 1508-1518.
- [9] Chang K C, Yew W W, Cheung S W, et al. Can intermittent dosing optimize prolonged linezolid treatment of difficult multidrug-resistant tuberculosis? [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013(57):3445-3449.
- [10] Bolhuis M S, Altena R V, Soolingen D V, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients[J]. Eur Respir J, 2013(42):1614-1621.
- [11] Lange C, Abubakar I, Alffenaar J W, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement [J]. Eur Respir J, 2014(44):23-63.
- [12] Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis [J]. Eur Respir J, 2012(40):1430-1442.
- [13] Van Deun A, Maug A, Salim A, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised, treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5):684-692.
- [14] Aung K, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 55 consecutive patients[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014(18):1180-1187.
- [15] 何建, 李剑华, 罗世珍. 含环丝氨酸方案治疗耐多药肺结核 18 例 [J]. 中国药业, 2015(7):124-125.
- [16] 张明, 曹子中, 梁兴. 环丝氨酸联合心理辅导治疗耐多药肺结核的临床疗效及安全性探讨 [J]. 右江民族医学学报, 2015(1):43-44.
- [17] 裴洁, 银春莲, 覃伟, 等. 联合环丝氨酸在耐多药肺结核治疗中的疗效及安全性研究 [J]. 传染病信息, 2015(4):237-240.
- [18] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis[J]. Science, 2005, 307(5707):223-227.
- [19] Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence[J]. Eur Respir J, 2016, 47(2):394-402.

- [20] Diacon A H, Pym A, Grobusch M, et al. The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2009(360):2397-2405.
- [21] Diacon A H, Pym A, Grobusch M P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline[J]. *N Engl J Med*, 2014(371):723-727.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep*, 2013(62):1-12.
- [23] Guglielmetti L. interim analysis of a French cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2):188-194.
- [24] Ndjeka N. an interim cohort analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(8):979-985.
- [25] WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.06[M]. Geneva: WHO, 2013.
- [26] Lewis JM, Sloan DJ. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015 (11):779-791.
- [27] Dawson R, Diacon AH, Everitt D, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid(PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomized trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *Lancet*, 2015, 385(9979):1738-1747.
- [28] Tasneen R, Williams K, Amoabeng O, et al. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(1):129-135.
- [29] Barbachyn M R, Hutchinson D K, Brickner S J, et al. Identification of a novel oxazolidinone (U-100480) with potent antimycobacterial activity [J]. *J Med Chem*, 1996 (39):680-685.
- [30] Yip P C, Kam K M, Lam E T, et al. In vitro activities of PNU-100480 and linezolid against drug-susceptible and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013 (42):96-97.
- [31] Wallis R S, Jakubiec W, Kumar V, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011 (55):567-574.
- [32] Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*, 2014 (9):e94462.
- [33] Reece S, Xiao A J, Das S, et al. 14 Day Multiple Ascending Dose Study with AZD5847 Is Well Tolerated at Predicted Exposure for Treatment of Tuberculosis (TB)[C]. Chicago: 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011.
- [34] Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky D B, et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012(56):1797-1809.