

抗耐药肺结核新药——普托马尼

王其琼^{1,2}, 刘蕾^{1*}

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】 普托马尼是一种口服硝基咪唑并噁嗪类抗分枝杆菌药物, 与贝达喹啉及利奈唑胺联合治疗患有肺部广泛耐药结核病(XDR-TB)和对已有疗法不耐受/无效的耐多药结核病(MDR-TB)成年患者。本文对普托马尼的基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床评价、安全性、药物相互作用及用法用量等进行综述。

【关键词】 普托马尼; 广泛耐药结核病; 耐多药结核病

【中图分类号】 R52

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0027-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.006

A new drug for the treatment of drug-resistant tuberculosis—pretomanid

WANG Qi-qiong^{1,2}, LIU Lei^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration & Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌引起的一种传染性疾病, 是全球十大死亡原因之一^[1]。2019年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告了来自202个国家和地区的TB数据: 2018年约有1000万人感染TB, 约90%发展为TB的患者是成年人, 其中男女比例为2:1^[1]。约有50万新发利福平耐药结核病(rifampicin-resistant TB, RR-TB)病例, 其中78%患有耐多药结核病(multidrug-resistant TB, MDR-TB)^[1]。2018年针对TB的疾病负担估计中, 中国估计有86.6万新发TB病例, 新发MDR-TB和RR-TB有6.6万例。2016—2020年, WHO定义的TB、MDR-TB以及TB合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)高负担国家名单中, 中国均位于前列^[1-2]。

目前的TB治疗方案一般为多药联合疗法, 治疗时间为6~20个月, 若治疗期间出现新的耐药性, 治疗时间将延长^[2]。MDR-TB是由对利福平以及异烟肼这2种药物耐药的结核分枝杆菌所导致的疾病, 广

泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)是对异烟肼、利福平、任意氟喹诺酮类药物和至少1种二线注射药物耐药的TB^[3]。由于不良事件发生率高、疗程长、高成本等, MDR/XDR-TB的治疗仍然是一项艰巨的任务^[4-5]。最新数据显示, 在全球范围内, 对药物敏感TB的治疗成功率为85%, MDR-TB的治疗成功率为56%, 而XDR-TB的治疗成功率仅为39%^[1]。普托马尼(pretomanid)是一种硝基咪唑并噁嗪类抗分枝杆菌药物, 于2019年8月获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市^[6]。本文拟就普托马尼的基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床评价、安全性、药物相互作用及用法用量等进行综述。

1 基本信息

普托马尼(Pa)与贝达喹啉(B)及利奈唑胺(L)构成联合疗法(BPaL), 用于治疗患有肺部XDR-TB, 或对已有疗法不耐受/无效的MDR-TB成年患者。该适

*通信作者: 刘蕾, E-mail: liuleibjyy@126.com

应证的批准是基于有限的临床安全性和有效性数据,适用于有限和特定的患者^[7]。普托马尼的分子式为 $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$,相对分子质量为359.26。其化学结构式如图1所示。

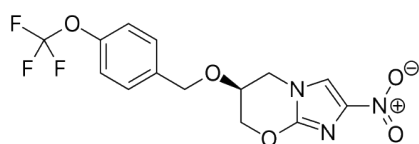


图1 普托马尼的化学结构式

2 药理作用

普托马尼通过抑制分枝杆菌酸的生物合成,阻碍细胞壁合成,从而杀死正在复制的结核分枝杆菌。在厌氧条件下,普托马尼释放一氧化氮,对非复制菌产生呼吸毒性作用,从而起到杀菌作用。普托马尼的杀菌活性依赖于脱氮黄素依赖型硝基还原酶(deazaflavin-dependent nitroreductase, Ddn)对分枝杆菌细胞内的普托马尼进行硝基还原。Ddn的作用依赖于还原形式的辅因子 F_{420} ,而 F_{420} 的还原则是通过 F_{420} 依赖性葡萄糖-6-磷酸葡萄糖脱氢酶(F_{420} -dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase, Fgd1)完成的^[7]。普托马尼在体外对结核分枝杆菌敏感株和耐药株(包括广泛耐药菌株)均有活性^[7-9]。5个结核分枝杆菌基因(Ddn、Fgd1、FbiA、FbiB和FbiC)的突变与普托马尼耐药有关,本品与同类化合物之间可能存在交叉耐药^[7]。

3 药物代谢动力学

健康受试者单次口服普托马尼50~200 mg的AUC和 C_{max} 大致与剂量呈比例^[7]。单次剂量>200~1000 mg和禁食状态(禁食>10 h)下,AUC和 C_{max} 以低于剂量比例的方式增加。食物可增加本品的吸收,群体药物代谢动力学研究发现,口服本品200 mg后,与非禁食状态相比,禁食状态下的药物暴露减少约一半^[10]。普托马尼的血浆蛋白结合率约为86.4%。200 mg单剂量给药后,其表观口服分布容积(V_d/F)在禁食和高脂高卡路里饮食条件下的均值分别为180和97.0 L。在单剂量和多剂量研究中,平均 T_{max} 为4

~5 h, $t_{1/2}$ 平均为16~20 h。200 mg多次给药(每日1次,连续7 d)后,达到稳态血药浓度需4~6 d,积累率约为2^[7, 11-12]。

普托马尼通过多种还原和氧化途径代谢,约20%的普托马尼被细胞色素P450(cytochrome P450 enzyme, CYP)3A4(CYP3A4)代谢^[7]。200 mg单剂量给药后,其表观口服清除率(CL/F)在禁食和高脂高卡路里饮食条件下的均值分别为7.7和3.9 L/h^[7, 11]。群体药物代谢动力学研究表明,女性的表观清除率(CL)比男性低18%。在HIV阳性患者中,如果没有诱导CYP3A4的抗逆转录病毒药物的作用,其CL比HIV阴性患者高6%^[10]。本品主要经尿液和粪便排出^[7]。

普托马尼在不同体重、种族、肺结核病状况(XDR-TB,治疗不耐受或无反应性MDR-TB)人群中的药物代谢动力学没有显著差异。肾或肝损害对普托马尼药物代谢动力学的影响尚不清楚^[7]。

4 临床疗效

一项开放标签的Ⅲ期临床试验(NCT02333799)^[5]评估了BPAL方案用于XDR/TDR-TB患者的安全性和有效性。本研究共纳入109例患者,52%的患者为HIV阳性。治疗时间为6个月(其中2例延长至9个月),随访24个月。给药方案如下:口服贝达喹啉400 mg,每日1次,持续2周,此后200 mg,每周3次,共24周;口服普托马尼200 mg,每日1次,疗程26周;利奈唑胺1200 mg/d,疗程26周(根据毒副反应调整剂量)。研究期间,每日1200 mg的利奈唑胺从600 mg每日2次,改为1200 mg每日1次,以评估每日单次剂量的临床毒性是否更低。主要终点是不良结局的发生率,不良结局包括治疗失败(细菌学或临床)或疾病复发。次要终点包括不良结局的时间和治疗期间痰培养结果转换的时间。治疗结束6个月后,意向治疗人群分析结果显示,98例[90%,(95%CI:83~95)]患者获得了良好结局,11例(10%)产生了不良结局,其中7例死亡,2例复发。意向治疗人群中的71例XDR-TB患者中,结局良好的人数为63例[89%,(95%CI:79~95)],而在38例MDR-TB患者中,35例[92%,(95%CI:79~98)]结局良好。按不

同 HIV 状态和不同利奈唑胺剂量方案进行分析的结果类似。次要终点将在治疗结束后 24 个月进行评估。

一项开放标签、部分随机的 II b 期临床试验(NCT02193776)^[13]评估了贝达喹啉(B)、莫西沙星(M)、普托马尼(Pa)和吡嗪酰胺(Z)之间不同联合疗法对药物敏感和 RR-TB 患者的有效性和安全性,疗程为 8 周。本研究共纳入 240 例患者,其中 180 例对药物敏感的患者随机分配到 3 个治疗组:①B_{load}PaZ 组(第 1~14 天,口服贝达喹啉 400 mg+普托马尼 200 mg+吡嗪酰胺 1500 mg,每日 1 次;第 15~56 天,贝达喹啉剂量减至 200 mg,每周 3 次, n=59);②B₂₀₀PaZ 组(口服贝达喹啉 200 mg+普托马尼 200 mg+吡嗪酰胺 1500 mg,每日 1 次, n=60);③标准 TB 治疗 HRZE 组(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇, n=61)。另有 60 例 RR-TB 患者直接分配到 BPaMZ 组(口服贝达喹啉 200 mg+普托马尼 200 mg+莫西沙星 400 mg+吡嗪酰胺 1500 mg,每日 1 次, n=60)。对药敏感患者的主要疗效结局指标是日均痰培养阳性时间变化比。研究结果显示, B₂₀₀PaZ 组的日均痰培养阳性时间变化比最高 [5.17%, (95%CI: 4.61 ~ 5.77)], 其次是 B_{load}PaZ 组 [4.87%, (95%CI: 4.31 ~ 5.47)] 和 HRZE 组 [4.04%, (95%CI: 3.67 ~ 4.42)]。B₂₀₀PaZ 组和 B_{load}PaZ 组的杀菌活性都显著优于 HRZE 组。此外,与 HRZE 方案治疗对药物敏感的患者相比, BPaMZ 方案治疗 RR-TB 患者显示出更好的杀菌活性。本试验的研究者认为, BPaMZ 方案有望缩短对药物敏感的耐药 TB 的治疗时间^[13]。但有其他研究者认为, BPaMZ 组的患者没有被随机分配和接受不同的治疗方案,所以很难解释这一组的发现^[14]。目前,该方案的 III 期临床试验(NCT03338621)正在进行,预计 2022 年结束。

另一项开放标签、部分随机的 II b 期临床试验(NCT01498419)^[15]评估了莫西沙星(M)、普托马尼(Pa)和吡嗪酰胺(Z)联合治疗方案对痰涂片阳性肺结核患者的有效性和安全性,疗程为 8 周。共纳入 207 名患者,对药物敏感患者随机分配到 3 个治疗组:①MPa100Z 组(莫西沙星 400 mg+普托马尼 100 mg+吡嗪酰胺 1500 mg, n=60);②MPa200Z 组(莫西沙星 400 mg+普托马尼 200 mg+吡嗪酰胺 1500 mg, n=

62);③标准 TB 治疗 HRZE 组(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇, n=59)。另有 26 例 MDR-TB 患者直接分配到 DRMPa200Z 组(莫西沙星 400 mg+普托马尼 200 mg+吡嗪酰胺 1500 mg, n=26)。主要结局指标为杀菌活性,以痰平均 log₁₀CFU 日变化率表示。治疗 8 周后, MPa100Z 组、MPa200Z 组、HRZE 组和 DRMPa200Z 组的杀菌活性分别为 [0.133, (95%CI: 0.109 ~ 0.155)][0.155, (95%CI: 0.133 ~ 0.178)][0.112, (95%CI: 0.093 ~ 0.131)] 和 [0.117, (95%CI: 0.070 ~ 0.174)]。MPa200Z 组显著优于 HRZE 组。这说明莫西沙星、普托马尼和吡嗪酰胺联合治疗对药物敏感的 TB 具有前景。但该联合疗法的 III 期临床试验(开放标签, NCT02342886)已公布的数据显示,与 HRZE 组相比,该联合疗法没有显示出非劣效性(其中一个原因可能是样本量较少),且由于肝毒性的高发和 3 例与治疗相关的死亡而暂停过临床试验进程^[14,16]。

5 安全性

在健康受试者中,普托马尼在 50 ~ 1500 mg 剂量范围内的耐受性和安全性良好^[12]。头痛是最常见的不良事件,其次是血清肌酐水平升高、胃不适[恶心、呕吐、胀气和(或)腹泻]和背痛。所有血清肌酐水平升高的受试者在经历 7 d 的洗脱期后均恢复正常^[12]。

临床研究 NCT02333799 的安全性终点包括全因死亡率,以及不良事件出现或恶化的发生率^[5]。所有患者在治疗过程中至少出现 1 次不良事件或不良事件恶化,但所有生存的患者都完成了 26 周的治疗。大多数患者在治疗期间减少了利奈唑胺剂量或中断利奈唑胺。本研究共纳入 109 例患者,其中有 62 例(57%)患者在治疗过程中发生了 3 级及以上级别的不良事件或不良事件恶化,19 例(17%)患者发生了严重不良事件,6 例患者死亡。在治疗期间,共有 88 例(81%)患者发生周围神经病变,表现为烧灼感、反射减退、周围神经病、感觉异常等,大多数为轻到中度,症状恢复的中位时间为 3 个月。2 例患者出现视神经炎,停用利奈唑胺后痊愈。共 52 例(48%)患者出现了骨髓抑制,其中 40 例患者表现为贫血,7 例患者的血红蛋白降至 80 g/L 以下。上述不良事件在不同

HIV状态和不同利奈唑胺剂量方案患者中的情况类似。共30例(28%)患者出现了肝脏不良反应,8例患者因肝脏不良反应中止了治疗,但最后均恢复并完成了治疗。共6例(6%)患者出现了QT间期延长,根据Fridericia公式评估,16周时QT间期最大平均增加10 ms,没有患者增加超过480 ms。

NCT02193776研究^[13]中,因不良反应而中止治疗的患者数量,B_{load}PaZ组(6/50)和B₂₀₀PaZ组(5/59)都高于HRZE组(2/61)。肝脏不良反应是常见的3/4级不良反应,导致B_{load}PaZ组和HRZE组共8名患者中止治疗。NCT01498419研究^[15]中,最常见的不良反应为高尿酸血症,MPa100Z组、MPa200Z组、HRZE组和DRMPa200Z组中与治疗相关的不良反应发生率分别为87%、92%、85%及88%。

临床研究报告的其他常见不良反应还包括:痤疮、皮疹、瘙痒、消化道不良反应、肌肉骨骼疼痛、头痛、γ-谷氨酰转氨酶升高、咯血、咳嗽、视力障碍、低血糖及体重异常减轻等^[5, 13, 15]。

6 药物相互作用

普托马尼在体内约20%经CYP3A4代谢,CYP3A4诱导剂会降低普托马尼的血药浓度,因此应避免与利福平、依法韦仑或其他中强效CYP3A4诱导剂合用^[7, 17]。与抗HIV药物洛匹那韦/利托那韦联合应用不会显著影响普托马尼的血浆浓度,两者可以合用^[7, 17]。普托马尼对CYP3A4的抑制或诱导不具有临床意义,BPaL方案可与CYP3A4底物药物联合应用^[7, 18]。

体外研究表明,普托马尼显著抑制有机阴离子转运蛋白-3(organic anion transporter-3, OAT3),普托马尼与OAT3底物药物联用可能导致OAT3底物药物血药浓度升高,可能增加这些药物的不良反应风险。若普托马尼与OAT3底物药物(如甲氨蝶呤等)联合使用,需监测OAT3底物药物相关的不良反应,并在需要时考虑减少OAT3底物药物的剂量^[7]。

7 用法用量

普托马尼为口服片剂,目前只能与贝达喹啉和利奈唑胺联合使用,联合用药的推荐剂量和疗程如下^[7]:①普托马尼200 mg,每日1次,疗程26周;②贝

达喹啉400 mg,每日1次,连续2周,然后剂量减至200 mg,每周3次(每次间隔≥48 h),共26周;③利奈唑胺起始剂量1200 mg/d,持续26周,再调整到600 mg/d,进一步减少到300 mg/d,或根据利奈唑胺的不良反应(骨髓抑制、周围神经病变和视神经疾病)中断剂量。使用本联合治疗方案前应评价患者的肝功能、血细胞计数、电解质及心电图。

普托马尼不适用于下列情况的患者:对药物敏感的TB、结核分枝杆菌引起的潜伏感染和肺外感染、非标准治疗不耐受/无效的MDR-TB^[7]。目前缺乏本品用于妊娠妇女、哺乳期妇女、儿童、老人及肝肾损伤患者等特殊人群的临床研究。

综上所述,在耐药TB仍旧威胁着人类健康时,普托马尼作为一种新型抗结核药物,提供了新的治疗选择。从已有的临床数据来看,比起已有的TB治疗方案,普托马尼与贝达喹啉及利奈唑胺的联合治疗方案(BPaL)对耐药TB具有良好的疗效,且疗程相对较短。除了已经获批的BPaL方案,普托马尼与贝达喹啉、莫西沙星和吡嗪酰胺的联合疗法,以及普托马尼、莫西沙星和吡嗪酰胺的联合方案也在临床试验中取得了一定的进展,有望成为新的耐药TB或对药物敏感TB治疗方案。值得注意的是,在有效性方面,支持BPaL方案通过FDA批准的临床试验缺乏对照,另外2种联用方案的Ⅱb期临床试验为期仅8周。目前缺乏普托马尼与其他已有的抗结核药物联合疗法的大型随机对照试验,已有的后期临床研究皆为开放标签试验,且普托马尼在联合用药方案中的独立作用尚不明确。安全性方面,从目前的临床数据来看,普托马尼与其他药物联合治疗TB患者的安全性不优于标准治疗方案。总之,普托马尼在治疗TB上有广阔前景,与其他药物的联合治疗TB的有效性和安全性有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [EB/OL]. (2019-10-15) [2020-03-24]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [2] 罗一婷,翁榕星,周芳,等. 2019 WHO全球结核报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(1): 47-50.
- [3] Bahuguna A, Rawat D S. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets [J]. Med Res Rev, 2020, 40(1): 263-292.

- [4] Silva D R, Dalcolmo M, Tiberi S, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(2): 153-160.
- [5] Conradie F, Diacon A H, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 893-902.
- [6] Lenaerts A J, Gruppo V, Marietta K S, et al. Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against mycobacterium tuberculosis in a series of in vitro and in vivo models[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6): 2294-2301.
- [7] FDA. Pretomanid tablets, for oral use[EB/OL]. (2019-08-24) [2020-03-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212862s000lbl.pdf.
- [8] Tyagi S, Nuermberger E, Yoshimatsu T, et al. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6): 2289-2293.
- [9] Stover C K, Warren P, Vandevanter D R, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis[J]. *Nature*, 2000, 405(6789): 962-966.
- [10] Salinger D H, Subramoney V, Everitt D, et al. Population pharmacokinetics of the antituberculosis agent pretomanid[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10): 19.
- [11] Winter H, Ginsberg A, Egizi E, et al. Effect of a high-calorie, high-fat meal on the bioavailability and pharmacokinetics of PA-824 in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5516-5520.
- [12] Ginsberg A M, Laurenzi M W, Rouse D J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9): 3720-3725.
- [13] Tweed C D, Dawson R, Burger D A, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase II b trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(12): 1048-1058.
- [14] McKenna L, Furin J. Are pretomanid-containing regimens for tuberculosis a victory or a victory narrative? [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(12): 999-1000.
- [15] Dawson R, Diacon A H, 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 II b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1738-1747.
- [16] Global Alliance for TB Drug Development. Shortening Treatment by Advancing Novel Drugs (STAND) [EB/OL]. (2019-05-26) [2020-03-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02342886?view=results>.
- [17] Dooley K E, Luetkemeyer A F, Park J G, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5245-5252.
- [18] Winter H, Egizi E, Eröndü N, et al. Evaluation of pharmacokinetic interaction between PA-824 and midazolam in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(8): 3699-3703.

收稿日期: 2020-05-12

本文编辑: 郭美晨