

· 诊疗方案 ·

抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识

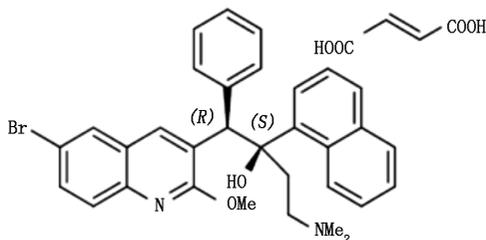


中华医学会结核病学分会 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识编写组

目前,结核病仍然是危害人类健康的主要传染性疾病。2017 年世界卫生组织全球结核病报告显示,2016 年全球结核病发病人数为 1 040 万,其中耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)和利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)新发病例 60 万,广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)新发病例 3 万^[1]。由于抗结核新药的匮乏,MDR-TB 和 RR-TB 的治疗非常困难,临床疗效差、治疗费用高、不良反应大,治疗成功率仅为 50% 左右,因此,抗结核新药的研制与开发迫在眉睫。贝达喹啉(Bedaquiline)是近 50 年来第 1 个上市的抗结核新药,其作用机制独特、抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)活性强、临床疗效较好^[2-3]。2012 年 12 月,美国食品药品监督管理局加速批准了贝达喹啉上市用于成人 MDR-TB 的治疗。2016 年 12 月,我国食品药品监督管理局批准贝达喹啉在中国有条件的上市。2013 年 6 月世界卫生组织颁布了“贝达喹啉治疗耐多药结核病暂行策略指导”^[4],2017 年世界卫生组织再次更新了“贝达喹啉治疗耐多药结核病指南”^[5]。我国贝达喹啉临床使用经验极少,也未制定相关的共识和指南。为此,中华医学会结核病学分会组织全国相关领域的专家撰写了“抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识”,供国内同道参考借鉴。

一、贝达喹啉的分子结构和抗 MTB 的作用机制

贝达喹啉,通用名为富马酸贝达喹啉,曾称为 TMC-207,也称 R207910,化学名称:(1R,2S)-1-(6-溴-2-甲氧基-3-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-(1-萘基)-1-萘基-2-丁醇化合物和富马酸(1:1),分子式: $C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$,相对分子质量为 671 580

(555 500 + 116 070)^[6],化学结构式为:

贝达喹啉是二芳基喹啉类的代表药物,通过抑制 MTB ATP 合成酶而发挥抗 MTB 的作用^[7-8]。贝达喹啉能够与 ATP 合成酶低聚物亚基 C 相结合,影响 ATP 合成酶质子泵的活性,导致 ATP 合成受阻,从而阻止 MTB 中的 ATP 能量供应,发挥抑菌及杀菌作用^[9-10]。贝达喹啉的作用机制与传统的抗结核药物的作用机制不同,因而贝达喹啉无交叉耐药性,并对敏感菌株、多药耐药菌株以及休眠菌的抗菌活性较高。目前已知的与贝达喹啉耐药相关的基因有 *atpE*、*Rv0678* 和 *pepQ*^[11]。*ATP* 合成酶亚基 C 的基因序列(*atpE*)为高度保守性,当 MTB 的 *atpE* 靶向基因发生突变时,将导致贝达喹啉与亚基 C 的结合力减弱,出现耐药性^[7,12-14]。*Rv0678* 基因突变导致 *MmpS5-MmpL5* 外排泵上调,使贝达喹啉的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)增加 2~8 倍,同时也可引起氯法齐明低浓度交叉耐药^[12,15]。最近在小鼠模型上发现了另一个耐药相关基因 *pepQ*,该基因同时介导了氯法齐明低浓度交叉耐药,使两药的 MIC 增加 4 倍^[12],但这种耐药是部分耐药,在提高贝达喹啉剂量或与氯法齐明合用时,其抗 MTB 作用反而增加^[16]。

二、贝达喹啉的药效学研究

体外抗菌活性的研究表明,贝达喹啉具有很强的抗 MTB 活性, MIC 为 0.03~0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[10]。贝达喹啉对休眠菌的抑制活性强于利福平等一线抗结核药物^[12]。贝达喹啉是浓度依赖性的杀菌药物,有迟发的杀菌效果,且与吡嗪酰胺有协同杀菌作用^[17-19]。动物体内活性研究结果表明,在使用贝达

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.005

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2015ZX10003001)

通信作者:李亮,101149 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心 首都医科大学附属北京胸科医院,Email:liliang69@vip.sina.com;姚岚,同济大学附属上海市肺科医院结核科,Email:spectrum1981@126.com

喹啉(25 mg/kg, 1 次/d)6 周后,动物体内的 MTB 基本被彻底杀灭^[20]。贝达喹啉在患结核病小鼠体内的研究发现,其与吡嗪酰胺、PA-824 及氟喹诺酮类药物联用时,可缩短敏感和耐药结核病的治疗疗程^[21]。贝达喹啉、吡嗪酰胺及利福平联用对携带 MTB 小鼠抑菌效果的研究结果显示,在给药 2 个月后的 90% 的小鼠肺组织中 MTB 培养结果为阴性,表明 3 种药物联用可迅速抑制 MTB 生长,快速清除小鼠体内的 MTB^[22-26]。

三、贝达喹啉的药物代谢动力学研究

对贝达喹啉不同给药方式及剂量对药物代谢动力学参数影响的研究结果显示,贝达喹啉经口服后 5 h 内可达到最大血药浓度(C_{max})。在研究的最高剂量范围内, C_{max} 和药时曲线下面积(area under curve, AUC)与给药剂量成正比。贝达喹啉与含约 22 g 脂肪的标准餐(共 558 千卡)同服时的相对生物利用度较空腹服药时增加约 2 倍,因此,贝达喹啉应与食物同时服用,从而提高其生物利用度^[27]。贝达喹啉的血浆蛋白结合率 >99.9%,在中央隔室的分布容积可达 164 L。贝达喹啉的体外代谢研究发现,肝脏中 CYP3A4 与其代谢有密切关系。细胞色素 P450 酶 3A4 (CYP3A4) 是一种主要的细胞色素 P450 酶同工酶,该酶可将贝达喹啉在肝脏中氧化降解为 N-单去甲基代谢物(M2),与母体化合物相比, M2 的人体平均暴露量为 23% ~ 31%。M2 抗 MTB 的活性较贝达喹啉低 2 ~ 4 倍,因此,对临床无明显疗效,但 M2 血浆浓度可能与 Q-T 间期延长有关^[28]。如果将贝达喹啉与 CYP3A4 诱导剂(如利福平及利福布汀等利福霉素类药物)联用时,可降低贝达喹啉在血浆中的药物浓度,减弱其疗效。相反,若将贝达喹啉与 CYP3A4 抑制剂(如蛋白酶抑制剂、大环内酯类抗生素和唑类抗真菌药物)联用时,贝达喹啉血浆中的药物浓度升高,但可增加不良事件的风险。贝达喹啉及其代谢物 M2 的平均终末消除半衰期约为 5.5 个月。贝达喹啉以原型通过肾脏排泄的比例 ≤0.001%^[6]。

四、贝达喹啉的临床研究

贝达喹啉上市前只进行了 2 项 II b 期临床试验,没有大规模 III 期临床试验的结果供参考。2013 年 6 月世界卫生组织根据临床前期研究及 II 期临床试验:TMC207-C208 第一阶段^[29]和 TMC207-C208 第二阶段^[30]的结果制定了“贝达喹啉治疗耐多药结核病暂行策略指导”^[4]。2017 年,世界卫生组织根据 5 项新的临床研究结果^[31-35]对“贝达喹啉治疗耐

多药结核病指南”^[5]进行了更新。

1. 贝达喹啉治疗 MDR-TB 的有效性评估:在 TMC207-C208 第二阶段研究中,贝达喹啉组第 24 周痰培养转阴率为 78.8% (52/66),而安慰剂组为 57.6% (38/66),两组比较,差异有统计学意义($P=0.008$);第 120 周贝达喹啉组和安慰剂组痰培养转阴率分别为 62.1% (41/66) 和 43.9% (29/66),差异有统计学意义($P=0.035$),治愈率分别为 57.6% (38/66) 和 31.8% (21/66),差异有统计学意义($P=0.003$)^[30]。在 2017 年世界卫生组织制定的指南中^[5],专家组总结了 5 项新的临床研究结果,其中 3 项可提供治疗转归资料,包括 TMC207-C209^[31]、法国的研究^[32]和南非的研究^[35],结果显示,贝达喹啉组治疗成功率(治愈和完成治疗)为 69.3% (95% CI 为 59.7 ~ 78.2),TMC207-C209 研究为 61.0% (125/205)^[31],法国的研究为 75.5% (34/45)^[32],南非的研究为 63.4% (64/101)^[35]。3 项研究中贝达喹啉组的病死率平均为 10.6% (37/351, 95% CI 为 3.8 ~ 20.0),其中 TMC207-C209 研究为 6.8% (14/205)^[31],法国的研究为 6.7% (3/45)^[32],南非的研究为 19.8% (20/101)^[35]。亚组分析结果显示,合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的患者病死率明显升高^[5]。治疗失败率为 5.2% (95% CI 为 0.0 ~ 16.3),失访率为 12.8% (95% CI 为 9.2 ~ 16.8)^[5]。

2. 贝达喹啉治疗 MDR-TB 的安全性评估:在 TMC207-C208 和 TMC207-C209 研究中,贝达喹啉组最常见的不良事件为胃肠道反应,发生率为 67.1% (53/79),安慰剂组为 75.4% (53/81),其次为骨关节系统不良事件,贝达喹啉组为 49.4% (39/79),安慰剂组为 49.4% (40/81)^[29-31]。3 级及以上不良事件贝达喹啉组为 27.5% (28/102),安慰剂组为 22.9% (24/105)^[29-31]。两组不良事件的不同主要是 Q-T 间期延长、肝脏损伤和死亡,贝达喹啉组和安慰剂组出现 Fredericia 校正的 Q-T 间期(Q-TcF) >450 ms 的比例分别为 26.6% 和 8.6%,均未发生尖端扭转型室性心动过速和猝死。肝功能异常发生率贝达喹啉组为 8.8% (9/102),安慰剂组为 1.9% (2/105)。在 TMC207-C208 第二阶段研究中,贝达喹啉组病死率为 12.7% (10/79),安慰剂组为 2.5% (2/81),其中贝达喹啉组 5 例、安慰剂组 1 例死于结核病,贝达喹啉组的其他死因有酒精中毒、脑血管意外、腹膜炎、酒精性肝硬化和车祸^[30],但死亡与痰培养阴转、复发、微生物学、对背景用药的敏感度、

HIV 感染和疾病严重程度无关^[30]。

2017 年,世界卫生组织在“贝达喹啉治疗耐药药结核病指南”^[5]中,根据 5 项新的临床研究结果^[31-35],总结了贝达喹啉临床应用的不良事件发生情况。贝达喹啉治疗的 565 例 MDR-TB 患者中,520 例出现了 1 种及以上的不良事件,重度不良事件(3 级及以上)的发生率为 20.9% (118/565),严重不良事件的发生率为 7.4% (42/565)。565 例中共发生不良事件 2 622 例次,最常见的不良事件为胃肠道反应(14.0%, 367/2 622),其次为代谢营养紊乱(8.5%, 224/2 622)、头晕和头痛等神经系统异常(8.5%, 224/2 622)及肌肉骨骼关节系统异常(6.8%, 178/2 622)。48 例严重不良事件中,呼吸系统不良事件最常见,占 25.0% (12 例);其次为心血管系统不良事件(16.7%, 8 例)和肝脏实验室指标异常(14.6%, 7 例)。进一步分析心脏毒性后发现,以 Q-TcF > 500 ms 或在基础值上增加 30 ms 为标准,69.7% 的患者未发生 Q-Tc 延长,20.5% 的患者 Q-TcF 为 450 ~ 480 ms,5.1% 的患者 Q-TcF 为 480 ~ 500 ms, > 500 ms 的患者占 4.7%^[5,31-35]。贝达喹啉治疗的 565 例患者中,死亡 56 例,其中 6 个月内死亡 18 例(32.1%),6 ~ 26 个月死亡 32 例(57.1%),随访期后死亡 6 例(10.7%)^[5,31-35]。MDR-TB 合并氟喹诺酮类药物耐药患者的病死率最高,为 16.3% (24/147),其次为 MDR-TB 合并二线注射类药物耐药患者(10.9%, 6/55)。XDR-TB 的病死率为 10.1% (19/188),没有其他药物耐药的 MDR-TB 患者的病死率仅为 2.9% (3/105)^[5,31-35]。死亡第一位原因是呼吸系统疾病,占 39.2%,如呼吸衰竭;其次为心血管意外(7%);其他的死亡原因有痰培养复阳、感染、神经精神疾病、肾功能异常或猝死,7% 的患者死因不详^[5,31-35]。TMC207-C209 研究^[31]中治疗组的死亡风险高于对照组(11.4%, 2.5%),但在大规模的回溯性研究中贝达喹啉组的病死率为 7.6%,对照组为 18.2%,校正危险比为 0.50 (0.41 ~ 0.61),即接受贝达喹啉治疗后的病死率下降了 40% ~ 60%^[32-35]。

3. 贝达喹啉在特殊人群中使用的研究:2017 年世界卫生组织制定的贝达喹啉治疗耐药药结核病指南^[5]中,已知 HIV 感染的 537 例 MDR-TB 患者中,HIV 阳性者 138 例(25.7%),其中死亡 18 例(18/138,13.0%),明显高于 HIV 阴性患者(36/405, 8.8%)。文献报道,抗逆转录病毒药物奈韦拉平对贝达喹啉的药物代谢动力学没有明显影响,联合服

用洛匹那韦或利托那韦时贝达喹啉的血清浓度增加了 22%,而依法韦仑使贝达喹啉浓度降低了 50%^[36-39]。

贝达喹啉与口服降糖药均需经肝脏代谢,二甲双胍可能是对贝达喹啉药物代谢动力学影响较小的药物,但合用时可能增加胃肠道不良反应,胰岛素类似药物合并使用比较安全,但需注意引起低血钾时会延长 Q-T 间期^[40]。

对 699 例 MDR-TB 儿童(12 ~ 17 岁)的研究结果显示,贝达喹啉治疗的 39 例患者中未出现死亡,而对照组的病死率为 7.45% (47/630),因病例数少且数据不完整,可能有偏倚风险^[5]。印度关于儿童耐多药结核病的指南中,≥12 岁的儿童可有条件使用贝达喹啉,<12 岁儿童需谨慎使用^[41]。另一组研究结果显示,在 10 ~ 17 岁的 27 例使用贝达喹啉的 MDR-TB 患者中,5 例出现 Q-T 间期延长,4 例 Q-TcF 增加 > 60 ms,没有患者因此而停用贝达喹啉,作者认为,在监测下,>12 岁的儿童应用贝达喹啉是安全的^[42]。但未来准备进行的不少贝达喹啉临床研究均将儿童排除在外,这给研究贝达喹啉在儿童中的应用带来了困难^[43]。

孕妇使用贝达喹啉仅有 1 例报道,1 例 XDR-TB 的孕妇在怀孕最后 3 个月使用含贝达喹啉方案治疗,婴儿健康,心脏超声检查显示正常,也没有出现 Q-T 间期延长或肝损伤,随访 2 年该儿童健康状况正常^[44]。

五、贝达喹啉临床应用推荐

(一)适应证^[2-6,23-26,45-46]

目前的适应证是在贝达喹啉 2 项 II b 期临床试验的基础上制定的。

1. MDR-TB:不能组成有效的化疗方案时,如对 A、B 和 C 组二线抗结核药物中的某种药物或吡嗪酰胺体外耐药,或出现药物不良事件、耐受性差或禁忌证。

2. RR-TB(包括利福平单耐药和利福平多耐药结核病):不能组成有效的化疗方案时,如对 A、B 和 C 组二线抗结核药物中的某种药物或吡嗪酰胺体外耐药,或出现药物不良事件、耐受性差或禁忌证。

3. XDR-TB:在加入贝达喹啉后能组成有效方案时,方可使用。

(二)禁忌证及相对禁忌证^[2-6,23-26,45-46]

1. 对本品过敏者。
2. 严重心脏、肝脏、肾脏等功能不全者。
3. Q-TcF > 500 ms(经重复心电图证实)。

4. 本品在孕妇、哺乳期妇女、65 岁以上老年人中的安全性和有效性尚未确定,列为相对禁忌证,不推荐使用。

5. >12 岁儿童在收益大于风险时可谨慎使用,<12 岁儿童列为相对禁忌证,不推荐使用。

(三) 剂量、用法及化疗方案的制定^[2-6,11,23-26,36,45-47]

1. 剂量与用法:第 1~2 周:每次 400 mg,1 次/d,与食物同服。第 3~24 周:每次 200 mg,3 次/周,与食物同服,2 次用药至少间隔 48 h,每周的总剂量为 600 mg。

如果在治疗的第 1~2 周内漏服了 1 次本品,患者不必补足漏服的药物,而应继续正常的给药方案(跳过并继续正常的给药方案)。从第 3 周起,如果漏服 200 mg 剂量,患者应尽快服用漏服的剂量,然后继续每周 3 次的用药方案。

2. 含贝达喹啉化疗方案的制定:在具有可靠药敏试验结果的情况下,贝达喹啉应与至少 3 种对患者分离菌株具有体外敏感性的药物联合组成化疗方案。在缺乏可靠的药敏试验结果时,贝达喹啉至少与 4 种可能对患者分离菌株敏感的药物联合组成化疗方案。推荐与杀菌药物合用以减少选择性耐药产生。化疗方案开始时添加使用贝达喹啉。贝达喹啉不能单独添加在已经失败的化疗方案中。在加入贝达喹啉后仍不能组成有效方案时,也不能使用贝达喹啉。

(四) 不良事件^[2-6,24-26,38-43,45-46]

常见的不良事件为恶心、呕吐、食欲减退、头痛和关节痛,其次为皮疹、头晕、转氨酶升高、血淀粉酶升高、肌肉疼痛、腹泻和 Q-T 间期延长等。

需要注意的是,在部分临床试验中发现,贝达喹啉治疗组的死亡风险高于安慰剂组,但具体原因不清楚。

(五) 注意事项^[2-6,23-26,31,45-49]

1. 所有需要使用贝达喹啉者均应提交专家组进行讨论,并由专家组制定相应的化疗方案。

2. 所有贝达喹啉使用者均应知情同意,填写知情同意书。知情同意内容包括贝达喹啉的作用、疗效和安全性,治疗方案中添加贝达喹啉的原因,应用贝达喹啉的收益和潜在风险,同意在治疗方案中使用贝达喹啉等。

3. 观察指标:所有在临床试验中出现的不良事件均应监测和观察,建议首剂服药后 2 周监测,此后每月监测,直至 1 年。监测项目包括:血常规、肝功

能、肾功能、电解质、心电图等。1 年后的监测和观察参照国家 MDR-TB 治疗监测指标及频率。

4. 药物间的相互作用^[2-6,23-26,31,45-52]:(1)其他能延长 Q-T 间期的药物:与氯法齐明、莫西沙星和克拉霉素等合用可能增加心脏毒性(如 Q-T 间期延长)的风险,应密切观察心脏不良事件的表现,监测心电图等。目前贝达喹啉与德拉马尼合用的例数较少,从现有的证据来看,两者合用不增加 Q-T 间期延长的风险,但需密切监测心电图的变化。(2) CYP3A4 诱导剂或抑制剂:贝达喹啉通过 CYP3A4 进行代谢,故在与 CYP3A4 诱导剂联用期间,其全身暴露量及治疗作用可能减弱。治疗期间应避免与强效 CYP3A4 诱导剂合用,如利福霉素类(利福平、利福喷丁和利福布汀)或中效 CYP3A4 诱导剂(如依法韦仑)。贝达喹啉与强效 CYP3A4 抑制剂(如蛋白酶抑制剂、大环内酯类抗生素和唑类抗真菌药物)联用时可能增加贝达喹啉的全身暴露量,从而增加发生不良事件的风险,因此,除非药物联用的治疗获益超过风险。贝达喹啉与强效 CYP3A4 抑制剂连续应用不超过 14 d。(3)抗逆转录病毒药物:贝达喹啉与洛匹那韦或利托那韦联用时可使贝达喹啉的血清浓度增加,故需慎用,并且仅在获益超过风险时方可使用。与奈韦拉平联用时,不需要对贝达喹啉进行剂量调整。与依法韦仑联合给药时,贝达喹啉浓度降低,也应避免和依法韦仑或其他中效 CYP3A 诱导剂同时使用。

5. 现有或曾经有过以下情况者,应用贝达喹啉时 Q-T 间期延长的风险增加,应密切监测心电图等:(1)尖端扭转型室性心动过速;(2)先天性 Q-T 综合征;(3)甲状腺功能减退和慢性心律失常;(4)失代偿性心力衰竭;(5)血清钙、镁或钾水平低于正常值下限。

如必要,在有益的效益风险评估和频繁的心电监测下,可考虑开始使用贝达喹啉治疗。

患者出现下列情况时,应停用贝达喹啉和其他延长 Q-T 间期的药物:(1)具有临床意义的室性心律失常;(2) Q-TcF > 500 ms(经重复心电图证实)。若出现晕厥,应进行心电图检查以检测 Q-T 间期延长情况。

6. 避免饮酒或摄入含酒精的饮料,慎用肝脏毒性大的药物或中草药,如果出现以下情况则停用贝达喹啉:(1)转氨酶升高伴随总胆红素升高 > 2 倍正常值上限;(2)转氨酶升高 > 8 倍正常值上限;(3)转氨酶升高 > 5 倍正常值上限并持续存在 2 周以上。

7. 贝达喹啉需与处方的其他抗分枝杆菌药物联用,且需保持整个疗程的依从性。漏服或未完成整个疗程可能导致治疗有效性降低,增加分枝杆菌发生耐药的可能性。

8. 贝达喹啉用于轻度或中度肝功能损伤患者时不需要调整剂量。尚无重度肝功能损伤患者使用贝达喹啉的研究,因此这类患者仅在获益大于风险时才可慎用。

9. 轻度或中度肾损害的患者用药时不需要调整剂量。重度肾损害或肾病终末期需要血液透析或腹膜透析的患者应谨慎使用。

10. 贝达喹啉应在面视督导下用药。

11. 出现药物不良事件时按我国相关规范及指南给予相应处理。

贝达喹啉作为近 50 年来出现的第 1 个新型抗结核药物,其全新的作用机制及良好的临床疗效给 MDR-TB 的治疗带来了新的希望,也为缩短结核病的疗程提供了新的选择。如何合理使用贝达喹啉,减少药物不良反应及耐药性,是我们首先应该思考的问题,需要统一规范。另外,贝达喹啉与常用药物之间的相互作用、长期使用的经验、如何与其他新药合用等问题也需要尽早解决。目前有关贝达喹啉的临床研究仍在进行中,包括肺外结核病、敏感结核病、特殊人群结核病以及非结核分枝杆菌病等的治疗,希望可以获得进一步的安全性、有效性以及治疗疗程等方面的数据,以利于更加完善和规范贝达喹啉的临床应用。

编写组专家(排名不分先后):李亮、唐神结、陆宇、初乃惠、高孟秋、杜建、刘宇红、丁卫民、张立群、黄学锐(首都医科大学附属北京胸科医院北京市结核病胸部肿瘤研究所);姚岚、范琳、顾瑾、郝晓晖、刘一典(同济大学附属上海市肺科医院);谭守勇(广州市胸科医院);徐金田(杭州师范大学附属医院);严晓峰(重庆市公共卫生医疗救治中心);梅早仙(天津市海河医院);袁保东(武汉市肺科医院);邓国防、付亮(深圳市第三人民医院);陈晓红(福建省福州肺科医院);韩利军[长春市传染(结核)病医院];常蕴青(太原市第四人民医院);贝承丽(长沙市中心医院);陈禹(沈阳市胸科医院)

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. WHO/HTM/TB/2017. 23 [M]. Geneva; World Health Organization, 2017.
- [2] 厉娟, 裴理会, 唐神结. 贝达喹啉抗结核作用及其研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(16): 1275-1277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.16.023.
- [3] 姚岚, 唐神结. WHO2014 年版《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》解读之四(贝达喹啉在治疗耐多药结核病中的应用) [J]. 中国防痨杂志, 2015, 34(5): 534-536.
- [4] World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of

multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.06[M]. Geneva; World Health Organization, 2013.

- [5] World Health Organization. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence (2016). WHO/HTM/TB/2017.01 [M]. Geneva; World Health Organization, 2017.
- [6] 富马酸贝达喹啉片说明书. 2017 年版. 西安杨森制药有限公司.
- [7] 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.
- [8] Menzies GJ, Fox DA. Review of the evidence for using bedaquiline (TMC207) to treat multi-drug resistant tuberculosis [J]. Infect Dis Ther, 2013, 2(2): 123-144.
- [9] Huitric E, Verhasselt P, Andries K, et al. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(11): 4202-4204.
- [10] Koul A, Vranckx L, Dhar N, et al. Delayed bactericidal response of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline involves remodelling of bacterial metabolism [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3369.
- [11] Nguyen TV, Anthony RM, Bañuls AL, et al. Bedaquiline resistance: its emergence, mechanism and prevention [J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(10): 1625-1630. DOI: 10.1093/cid/cix992.
- [12] Andries K, Vilellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to Bedaquiline [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102135.
- [13] Koul A, Dendouga N, Vergauwen K, et al. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase [J]. Nat Chem Biol, 2007, 3(6): 323-324.
- [14] Huitric E, Verhasselt P, Koul A, et al. Rates and mechanisms of resistance development in Mycobacterium tuberculosis to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3): 1022-1028.
- [15] Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(5): 2979-2981.
- [16] Almeida D, Ioerger T, Tyagi S, et al. Mutations in pepQ Confer low-level resistance to bedaquiline and clofazimine in Mycobacterium tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(8): 4590-4599.
- [17] Dhillon J, Andries K, Phillips PP, et al. Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against Mycobacterium tuberculosis outside and within cells [J]. Tuberculosis (Edinb), 2010, 90(5): 301-305.
- [18] Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(8): 2831-2835.
- [19] Ibrahim M, Andries K, Lounis N, et al. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(3): 1011-1015.
- [20] Lenaerts AJ, Hoff D, Aly S, et al. Location of persisting mycobacteria in a Guinea pig model of tuberculosis revealed by r207910 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9): 3338-3345.
- [21] Tasneem R, Li SY, Peloquin CA, et al. Sterilizing activity of novel TMC207 and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5485-5492.
- [22] Veziris N, Ibrahim M, Lounis N, et al. A once-weekly R207910-containing regimen exceeds activity of the standard daily regimen

- in murine tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(1): 75-79.
- [23] 唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2013)[M]. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [24] 唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2014)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [25] 唐神结,李亮,高文,等. 中国结核病年鉴(2015)[M]. 北京:人民卫生出版社,2016.
- [26] 唐神结,李亮,高文,等. 中国结核病年鉴(2016)[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.
- [27] Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE. TMC207: the first compound of a new class of potent antituberculosis drugs [J]. *Future Microbiol*, 2010, 5(6): 849-858.
- [28] Rouan MC, Lounis N, Gevers T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(3): 1444-1451.
- [29] Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(23): 2397-2405.
- [30] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 723-732.
- [31] Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 564-574.
- [32] Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2): 188-194.
- [33] Ministry of Health of Republic of Armenia and Medecins Sans Frontières (MSF). Interim data from compassionate use and expanded access programmes in Armenia [Unpublished dataset]. 2016.
- [34] Ministry of Health Labour and Social Affairs of Georgia and Medecins Sans Frontières (MSF). Interim data from compassionate use and expanded access programmes in Georgia [Unpublished dataset]. 2016.
- [35] Department of Health of South Africa. Data source: South African Electronic Drug-Resistant Tuberculosis Register (EDRWeb) [Unpublished dataset]. 2016.
- [36] Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(4): 1037-1040.
- [37] Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6406-6412.
- [38] Gopalan N, Chandrasekaran P, Swaminathan S, et al. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis [J]. *AIDS Res Ther*, 2016, 13: 34.
- [39] Brill MJ, Svensson EM, Pandie M, et al. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2): 212-217.
- [40] Hu M, Zheng C, Gao F. Use of bedaquiline and delamanid in diabetes patients: clinical and pharmacological considerations [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 3983-3994.
- [41] Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. Current therapies for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children in India [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(15): 1595-1606.
- [42] Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(10): 1711-1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303.
- [43] Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 938-943.
- [44] Jaspard M, Elefant-Amoura E, Melonio I, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in pregnant woman [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(10): 1731-1732. DOI: 10.3201/eid2310.161398.
- [45] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11 [M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [46] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04 [M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [47] Veziris N, Bernard C, Guglielmetti L, et al. Rapid emergence of Mycobacterium tuberculosis bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3): pii: 1601719. DOI: 10.1183/13993003.01719-2016.
- [48] 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.
- [49] Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): pii: 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017.
- [50] Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18: pii: S1473-3099(18)30100-2. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.
- [51] Guglielmetti L, Barkane L, Le Du D, et al. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid in MDR-TB: a case series from France and Latvia [J]. *Eur Respir J*, 2018, 1: pii: 1702550. DOI: 10.1183/13993003.02550-2017.
- [52] Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(10): 170834.

(收稿日期:2018-03-28)

(本文编辑:李文慧)