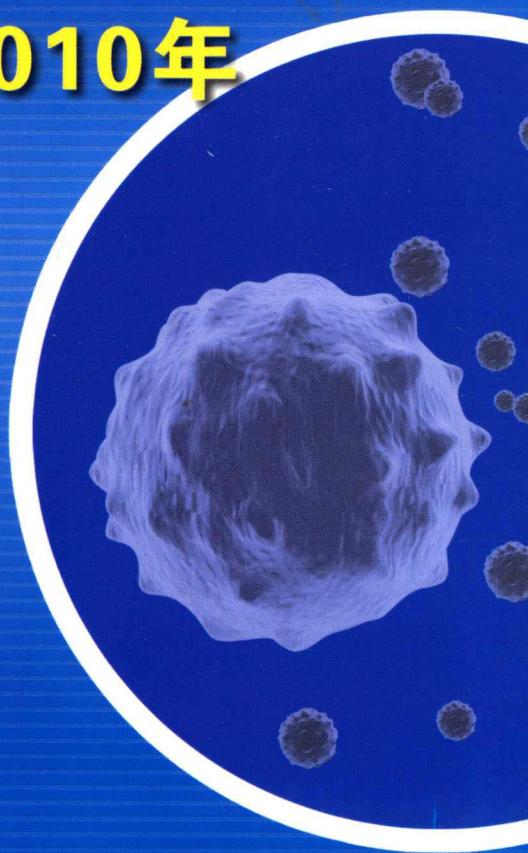


主编 肖和平

耐药结核病 化学治疗指南 2010年



 人民卫生出版社

中国结核病防治指南

耐药结核病 化学治疗指南 2010年



中国疾病预防控制中心编

耐药结核病

化学治疗指南

2010 年

主 编 肖和平
副 主 编 屠德华 朱莉贞 王黎霞
编 委 (以姓氏笔画为序)
 万利亚 马 珂 王文杰
 成诗明 李仁忠 陈明亭
 周伯年 蒋建英 端木宏谨
编写秘书 张秋云 陈 诚 陈 磊

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

耐药结核病化学治疗指南. 2010 年/肖和平主编.

—北京:人民卫生出版社,2011.2

ISBN 978-7-117-13848-2

I. ①耐… II. ①肖… III. ①结核病-抗药性-药物治疗法-指南 IV. ①R520.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 237792 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

耐药结核病化学治疗指南 2010 年

主 编:肖和平

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷:北京铭成印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/32 印张:2

字 数:45 千字

版 次:2011 年 2 月第 1 版 2011 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-13848-2/R·13849

定 价:10.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

耐药结核病,尤其耐多药结核病,是当今结核病防治工作中遇到的重大挑战之一。目前,国内外对耐药结核病的化学治疗尚无成熟的经验,我国防痨界的同仁们急需需要一个能为耐药结核病化学治疗提供指导性意见的工具。中国防痨协会编写的《耐多药结核病化学治疗的意见(试行)》,从2002年8月出版发行至今已8年之久。随着近些年来对耐药结核病的认识越来越深入,耐药结核病的化学治疗也不断发展。《耐多药结核病化学治疗的意见(试行)》在实践中也遇到了一些具体问题。因此,有必要对其进行修改、扩展和完善。

2008年4月,中国防痨协会召开第一次专家会议,研究决定组织专家重新编写《耐多药结核病化学治疗的意见(试行)》,并定名为《耐药结核病化学治疗指南》。此后,编写组多次组织全国防痨界著名专家反复讨论,广泛征求意见,在WHO出版的《耐药结核病规划管理指南(2008紧急更新版)》的基础上,结合我国的实际情况,经过一年多的努力,成功地编写了《耐药结核病化学治疗指南(2009)》,于2009年9月出版内部发行。

本指南没有将成人和儿童耐药结核病以及肺内和肺外耐药结核病分别加以论述,因为其化学治疗策略相同。在执行过程中需要严格注意不同年龄体重的用药准则以及各种抗结核化学药物的药代动力学(PK)和药效学(PD),以确保耐药结核病化学治疗的有效性和安全性。

《耐药结核病化学治疗指南(2009)》集中反映了当今国内外耐药结核病化学治疗的最高水平,能为防痨界的同仁们治疗耐药结核病提供指导,同时可供教学、研究工作参考,为我国控制耐药结核病的流行提供了一个重要的工具。内部发行后深受同行们的欢迎,现在,再经肖和平教授等进一步修订,《耐药结核病化学治疗指南(2010年)》由人民卫生出版社正式出版。

正如前面所说,耐药结核病的化学治疗尚未成熟,各项研究工作正在迅速地深入和发展;“百密一疏”,本书不足之处在所难免。我们十分诚恳地欢迎同道们对本书提出意见和建议,供今后再版时参考。

《耐药结核病化学治疗指南(2010年)》的编写和出版得到了卫生部疾病控制局、中国疾病预防控制中心的大力支持;肖和平、屠德华、朱莉贞、马珂、王黎霞等专家为本书作出了卓越的贡献。在此,对他们表示感谢。

该指南的编写出版得到了中国全球基金结核病控制项目和国家科技重大专项传染病防治项目(2008ZX10003-015)的支持,在此对关心、支持、帮助本书编写、出版、发行的所有单位和个人致以衷心的感谢。

中国防痨协会

2010年12月

目 录

一、耐药相关定义	1
二、抗结核药物	2
(一)抗结核药物的分组	2
(二)一线口服抗结核药物	3
(三)注射用抗结核药物	10
(四)氟喹诺酮类药物	14
(五)二线口服抑菌抗结核药物	17
(六)疗效尚不确切的抗结核药物	24
(七)正在研究开发的抗结核药物	30
(八)用药剂量与方法	32
三、耐药结核病化疗方案制订原则和药物选择	35
(一)化疗方案的制订条件	35
(二)化疗方案的设计原则	35
(三)药物的选择	36
四、耐药结核病的化疗方式和实施步骤	38
(一)化疗方式	38
(二)化疗实施步骤	39
五、耐药结核病的化疗方案	40
(一)单耐药和多耐药结核病化疗方案的确定	40
(二)耐多药结核病化疗方案的确定	42

(三)广泛耐药结核病化学方案的确定和选择	
药物的原则·····	44
六、耐药结核病化学治疗方案的调整·····	46
(一)化学治疗方案调整指征·····	46
(二)化学治疗方案调整范例·····	46
七、耐多药结核病化学治疗转归·····	48
八、耐药结核病化学治疗药品不良反应的防治·····	49
九、耐多药肺结核患者治疗管理·····	57

一、耐药相关定义

判断结核病患者是否耐药,需要通过实验室药物敏感试验证实。耐药结核病是指结核病患者感染的结核分枝杆菌(简称结核菌,下同)被体外试验证实对一种或多种抗结核药物耐药的现象。耐药结核病一般分为四类。

1. 单耐药(mono-resistance) 结核病患者感染的结核菌在体外被证实对 1 种抗结核药物耐药。

2. 多耐药(poly-resistance) 结核病患者感染的结核菌在体外被证实对不包括同时耐异烟肼、利福平的 1 种以上的抗结核药物耐药。

3. 耐多药(multidrug resistance) 结核病患者感染的结核菌在体外被证实至少同时对异烟肼、利福平耐药。

4. 广泛耐药(extensively drug resistance) 结核病患者感染的结核菌在体外被证实除至少同时对异烟肼、利福平耐药外,还对任何氟喹诺酮类抗生素产生耐药,以及 3 种二线抗结核注射药物[卷曲霉素、卡那霉素、阿米卡星(丁胺卡那霉素)]中的至少 1 种耐药。

二、抗结核药物

(一) 抗结核药物的分组

根据药物的杀菌活性、临床疗效和安全性,我们将抗结核药物分为一线和二线抗结核药物。在耐药结核病的化学治疗中,世界卫生组织(WHO)在原有传统分类的基础上将抗结核药物分为 5 组,这种分组法对耐药结核病化学治疗方案的设计十分有用。详见表 1。

表 1 抗结核药物的分组*

组别	药名(缩写)
1 一线口服抗结核药物	异烟肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z)、利福喷丁(Rft)、利福布汀(Rfb)
2 注射用抗结核药物	链霉素(S)、卡那霉素(Km)、阿米卡星(Am)、卷曲霉素(Cm)
3 氟喹诺酮类药物	氧氟沙星(Ofx)、左氧氟沙星(Lfx)、莫西沙星(Mfx)
4 二线口服抑菌抗结核药物	乙硫异烟胺(Eto)、丙硫异烟胺(Pto)、环丝氨酸(Cs)、特立齐酮(Trd)、对氨基水杨酸(PAS)、对氨基水杨酸异烟肼(Pa)、氨硫脲(Thz)

续表

组别	药名(缩写)
耐多药结核病(MDR-TB)	氟法齐明(Fz)、利奈唑胺(Lzd)、阿莫
5 治疗中疗效尚不确切的抗结核药物	西林/克拉维酸(Amx/Clv)、克拉霉素(Clr)、亚胺培南(Ipm)

* 在 WHO 分组基础上结合我国情况进行了个别调整:第 1 组和第 4 组分别增加了利福喷丁和对氨基水杨酸异烟肼,氨硫脲被明确归纳在第 4 组,同时第 5 组中删除了高剂量异烟肼

(二) 一线口服抗结核药物

耐药结核病往往对其中一种或多种药物耐药。基于一线抗结核药物在疗效和安全性方面的优势,我们仍然可以根据患者的既往用药史、药敏试验结果、药物的交叉耐药性和耐药稳定性从中选择用药。

1. 异烟肼(isoniazid)

【分子式及分子量】 $C_6H_7N_3O$, 137. 14。

【作用机制】 本品作用机制尚未完全阐明,可能是抑制敏感细菌分枝菌酸的合成而使细胞壁破裂。

【特点】 异烟肼是目前使用的重要抗结核药,对结核菌有高度选择性抗菌活性。异烟肼对生长旺盛的结核菌呈杀菌作用,对静止期结核菌仅有抑菌作用。异烟肼易渗入吞噬细胞,对细胞内外的结核菌均有杀菌作用,故称“全效杀菌药”。

本品耐药性最不稳定,即便在耐药情况下仍能具有一定的抗结核作用,并可延缓或防止结核菌对其他抗结核药物产生耐药性,在低浓度耐药情况下,采用高剂量异烟肼[16~20mg/(kg·d)]治疗耐多药结核病有可能取得好的效果,但不能作为核心药物对待。

二、抗结核药物

【用法用量】 一般采用口服法；口服用药困难者，可用注射剂肌内注射或静脉滴注。

a. 每日用药：成人每日 300mg (5~8mg/kg)，儿童每日不超过 300mg (10~15mg/kg)。

b. 隔日用药：成人每次 600mg。

有关资料说明：异烟肼的疗效与血中高峰浓度有关，而与持续的浓度关系较小，故多采用每日 1 次的顿服。异烟肼还具有延续性抗菌作用，故又可用于间歇疗法。

【不良反应】

a. 使用常规剂量时，不良反应少见，慢乙酰化代谢者较易出现神经炎等不良反应。

b. 异烟肼对肝的损害：一般认为与药品过敏或药品中毒有关。单用异烟肼预防治疗的患者，约 10%~20% 出现一过性转氨酶升高，大多无自觉症状，严重肝损害者少见。大多数肝炎病例于用药 2 个月内出现，肝损害随着年龄增长而增加，20 岁以下者少见。异烟肼与利福平并用时肝毒性增加。

c. 异烟肼的其他不良反应：包括：过敏反应；内分泌障碍，如性欲减退、痛经、男子乳房发育、甲状腺功能障碍等；血液系统可有粒细胞减少、嗜酸性细胞增多、高铁血红蛋白血症；老年患者可偶见排尿困难、便秘。

【注意事项】

a. 服用异烟肼大剂量者、老年人、慢性肝病患者等易患神经炎，可加用维生素 B₆ 预防，但应分开服用。鉴于维生素 B₆ 在试管内能降低异烟肼的抗菌作用，故常规剂量应用时无须加服维生素 B₆。

b. 本品可加强香豆素类抗凝血药、某些抗癫痫药、降压药、抗胆碱药、三环抗抑郁药等的作用，合用时需注意；抗酸药尤其是氢氧化铝可抑制本品的吸收，不宜同服。

c. 肝功能异常、有精神病和癫痫病史者、孕妇等慎用。

2. 吡嗪酰胺(pyrazinamide)

【分子式及分子量】 $C_5H_5N_3O$, 123. 12。

【作用机制】 作用机制可能与吡嗪酸有关, 吡嗪酰胺渗透入吞噬细胞后并进入结核菌菌体内, 菌体内的酰胺酶使其脱去酰胺基, 转化为吡嗪酸而发挥抗菌作用。另因吡嗪酰胺在化学结构上与烟酰胺相似, 通过取代烟酰胺而干扰脱氢酶, 阻止脱氢作用, 妨碍结核菌对氧的利用, 而影响细菌的正常代谢, 造成细菌死亡。

【特点】 本品为烟酰胺的衍生物, 对牛结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌一般无抗菌作用。对结核菌的抑制或杀灭作用, 取决于药物浓度和细菌敏感度。本品在体外抗结核活性很弱且受 pH 影响很大, 酸性环境($pH \leq 5.6$)增强其抗菌作用。

本品主要是在细胞内抗菌, 在胞内的杀菌活性可因氟喹诺酮类药物的应用而得到加强, 如果患者仅使用过标准的初、复治化疗方案, 也就是说吡嗪酰胺的使用的总疗程大约在 4~5 个月的话, 仍然有治疗耐药结核病的价值。基于大多数耐多药结核病患者伴有肺部慢性炎症, 吡嗪酰胺在炎症的酸性环境中可充分发挥作用的原理, 推荐吡嗪酰胺在耐多药结核病的治疗中全程使用。

结核菌容易对本品迅速产生耐药性, 单用时约 6 周即可产生耐药, 与其他抗结核药并用可延缓耐药性的产生。吡嗪酰胺与其他抗结核药无交叉耐药。

【用法用量】

a. 每日用药: 成人每日 1.5g (20~30mg/kg), 儿童 30~40mg/kg。

b. 隔日用药: 成人体重 $< 50kg$ 1.5g, 体重 $\geq 50kg$ 2.00g。

二、抗结核药物

【不良反应】

a. 吡嗪酰胺可引起转氨酶升高、肝大。长期大剂量应用时可发生中毒性肝炎,造成严重肝细胞坏死、黄疸、血浆蛋白减少等。肝损害与剂量和疗程有关,常规用量下较少发生肝损害,老年人、酗酒和营养不良者肝损害的发生率增加。

b. 吡嗪酰胺的代谢产物吡嗪酸能抑制肾小管对尿酸的排泄(促进尿酸的重吸收),从而引起高尿酸血症,导致痛风发作,引起关节疼痛。

c. 胃肠道反应:可有食欲减退、恶心呕吐。过敏反应:偶见发热及皮疹,重者可出现黄疸。个别患者可发生光敏反应,皮肤暴露部位呈红棕色。

【注意事项】

a. 糖尿病、痛风、严重肝功能减退者、孕妇慎用;对本品过敏者禁用。

b. 本品毒性较强,除非必须,通常儿童不宜应用。

3. 乙胺丁醇(ethambutol)

【分子式及分子量】 $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, 277. 23。

【作用机制】 本品可渗入分枝杆菌体内干扰 RNA 的合成从而抑制细菌的繁殖和抑制,但是作用机制尚未完全阐明。

【特点】 本品对结核菌和非结核分枝杆菌中的堪萨斯和鸟分枝杆菌有抑菌作用,在 pH 中性环境中作用最强。本品为抑菌药,仅对生长繁殖期的结核菌有作用,其对结核菌细胞壁的破壁作用有效地促进了其他药物进入细菌体内的速度,提升了胞内药物浓度,与其他一线抗结核药物有协同作用,且可延缓其他药品耐药性的产生;对静止期细菌几乎无影响。

乙胺丁醇在试管内耐药性出现较慢,临床应用 3~4

个月可出现耐药。迄今未发现本品与其他抗结核药物有交叉耐药性。

【用法用量】

a. 每日用药:成人每日 0.75~1.0g (15~20mg/kg), 儿童每日 15mg/kg, 可与异烟肼、利福平同时顿服。

b. 隔日用药:成人体重 < 50kg 1.0g, 体重 ≥ 50kg 1.25g。

【不良反应】

a. 主要不良反应是视神经毒性, 早期表现为视力模糊、眼球胀满感、异物感、流泪、畏光等。严重者可出现视力减退、视野缺损、辨色力减弱, 也有引起失明, 视神经毒性与剂量呈正相关。

b. 一般口服常用量(每日 15mg/kg)的不良反应较少且轻微, 除视神经损害外的其他不良反应有过敏、瘙痒、皮疹、头痛、眩晕、关节痛、胃肠反应、全身不适、精神反应、肝功异常、粒细胞减少等。

【注意事项】

a. 本品不宜用于小儿, 婴幼儿禁用。

b. 有痛风、视神经炎、不能准确表达症状者慎用。

c. 肾功减退时排泄减少, 可引发蓄积中毒, 故肾功能减退者慎用。

d. 治疗期间, 应注意检查视野、视力、红绿鉴别力等。

4. 利福平(rifampicin)

【分子式及分子量】 $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, 822.95。

【作用机制】 本品与依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶的 β 亚单位牢固结合, 抑制细菌 RNA 的合成, 防止该酶与 DNA 连接, 从而阻断 RNA 转录过程。

【特点】 利福平为脂溶性, 故易进入细胞内杀灭其中的敏感细菌, 因此对革兰阳性、阴性菌和结核菌等均有抗菌活性。本品单独用于治疗结核病时可能迅速产生细

二、抗结核药物

菌耐药性,故必须与其他抗结核药合用。

【用法用量】

a. 每日用药:成人每日 8~10mg/kg。体重 $\leq$ 50kg, 450mg/d;体重 $\geq$ 50kg, 600mg/d。儿童每日 10~20mg/kg。空腹顿服。

b. 隔日用药:成人每日 600mg。

【不良反应】

a. 患者可出现转氨酶升高、黄疸和肝大等,其转氨酶多表现为一过性无症状的升高,在治疗过程中可自行恢复。老年人、嗜酒、营养不良者、原有肝胆疾病患者易发生肝脏损害。利福平与异烟肼并用可增加肝毒性。

b. 消化道不良反应常见上腹不适、畏食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等,轻者不影响继续用药。

c. 精神系统障碍可出现头痛、嗜睡、眩晕、疲乏、肢体麻木、视力障碍、共济失调等症状。

d. 过敏反应:如药热、皮疹、荨麻疹、嗜酸性粒细胞增多、白细胞及血小板减少、凝血酶原减少、溶血、紫癜、急性肾衰竭等。

【注意事项】

a. 孕妇、酒精中毒、肝功能损害者慎用。注意利福平的肝酶诱导作用。

b. 利福平用于间歇疗法时,最高剂量不宜超过 0.6g。

5. 利福喷丁(rifapentine)

【分子式及分子量】 $C_{47}H_{64}N_4O_{12}$, 877.03。

【作用机制】 利福喷丁作用机制同利福平。

【特点】 本品体内外抗菌活性强于利福平,而且有长效作用,更适合在医务人员直接观察下的间歇短程化疗。体内抗结核实验表明,给小鼠灌胃一次利福喷丁 10mg/kg,其体内抗结核活性可达 4~5 天,而利福平不足 1

天。以相同剂量利福喷丁每周 1 次用药,可获得利福平每周六次用药相似的疗效。单独使用多产生耐药性。

本品与利福平呈交叉耐药。

【用法用量】 600mg 或 450mg 每周 1~2 次。顿服。儿童口服量酌减。

【不良反应】 不良反应同利福平,但较轻微。

【注意事项】 同利福平。

6. 利福布汀(rifabutin)

【分子式及分子量】 $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$, 847.00。

【作用机制】 主要是抑制 DNA 依赖性 RNA 多聚酶,但作用机制尚不完全明确。

【特点】 利福布汀是由 S 利福霉素衍生而来的半合成的抗生素,具有高亲脂性,因此分布广泛,在组织细胞内易吸收。

【用法用量】 推荐剂量为 300mg,一天一次。

【不良反应】

a. 皮疹、胃肠道反应、中性粒细胞减少,偶尔出现血小板功能不全。

b. 发生率小于 1% 的不良反应包括流感样综合征、肝炎、溶血、关节痛、骨髓炎、呼吸困难。

c. 尚不能完全确立的不良反应包括惊厥、麻木、失语、非特异性 T 波改变。

【注意事项】

a. HIV/AIDS 合并活动性结核患者在没有其他抗结核药物联合治疗的情况下,利福布汀不能用于预防 MAC(鸟-胞内分枝杆菌复合群),易导致结核菌对利福布汀和利福平产生耐药。

b. 因在动物实验中本品对胎儿骨骼生长有影响,故妊娠妇女只有在利大于弊时方可使用。