

WHO/TB/96.210

耐药结核病处理指南

原著 John CROFTON
Pierre CHAULET
Dermot MAHER

翻译 肖和平
杨 敏
审校 郭文玉

卫生部结核病控制分中心
上海市第一肺科医院



耐药结核病处理指南

原著

John CROFTON 男爵

苏格兰爱丁堡大学结核病和呼吸疾病名誉教授

Pierre CHAULET and Dermot MAHER

世界卫生组织结核病控制规划署

瑞士日内瓦

参与者

Jacques GROSSET

William HARRIS

Norman HORNE

Michael ISEMAN

Bryan WATT

翻译 肖和平

杨 敏

审校 郭文玉

卫生部结核病控制分中心

上海市第一肺科医院

译 序

全球耐多药结核病的发生率上升和广泛传播,给结核病控制工作带来了严重威胁和挑战,据估计,全球可能有5000万人已被感染耐一药以上的结核杆菌。1991年美国一项调查表明,有35%的结核杆菌菌株对异烟肼和利福平耐药,13.4%的耐多药结核病是新发生的,26.6%为复发。全美13个州相继报导了耐多药结核病的情况,其中以纽约和新泽西州为高。为此,世界卫生组织已开始对耐多药结核病进行监测研究。

结核病仍是我国卫生部重点控制的传染病之一,对于耐多药结核病的发生与传播,应予以高度重视。由郭文玉主任审校、肖和平主任和杨敏副所长合译的耐药结核病处理指南,包括耐多药结核病的定义、成因、治疗和预防等方面的内容,全面而系统,特别是对耐多药结核病病例的评估条件、世界卫生组织推荐的化疗方案组成和药物分类及其毒副反应均有详细叙述。及时学习国外经验,树立新的概念,获取新的对策,应用新的措施,以增强我们预防、治疗耐多药结核病的信心。这本指南付印成册,对广大结防专业人员,特别是结核病临床工作者,结合自己的实际经验,处理这一结核病难题,将有一定裨益。

周伯年

上海市第一肺科医院院长

卫生部结核病专家咨询委员会委员

一九九七年十二月二十六日

目 录

前言	1
1. 绪论	4
1.1 定义	4
1.2 耐多药结核病(MDR)是怎样发生的?	6
1.3 问题的严重性	7
1.4 怎样预防耐多药结核病?	10
2. 耐多药结核病处理原则	13
2.1 专门机构	13
2.2 合理方案	13
2.3 可靠的药敏试验	14
2.4 可靠的药物供应	14
2.5 预防为主	14
2.6 新发和复治病例要使用世界卫生组织的 标准方案	15
2.7 耐多药结核病是治疗不当所致	15
2.8 长期相关人员和资金方面的问题	16
3. 耐多药结核病个例的评估	17
3.1 部分注意事项	17
3.2 仔细收集与病人有关的资料	18
3.3 判定复治化疗方案失败的标准	21
3.4 个案病例资料的分析	23

4. 治疗耐多药结核病的有关药物	25
4.1 第一线抗结核药物	25
4.2 第二线抗结核药物	26
4.3 交叉耐药性	28
4.4 耐多药结核病治疗药物分类	30
5. 耐多药结核病化疗方案的选择	34
5.1 基本原则	34
5.2 国家结核病控制规程条件下的可行性方 案范例	36
5.2.1 无药敏试验结果时	37
5.2.2 有药敏试验结果时	38
6. 外科手术	42
6.1 手术指征	42
6.2 手术时机	42
6.3 术后化疗	42
附件：第二线抗结核药物	43
参考文献	53

前 言

1、全世界大约有三分之一的人感染了结核病分支杆菌。估计 1995 年全球有九百万名新发结核病病例,并有三百万人死于结核病。与任何其它的单个传染性病原相比,结核病分支杆菌杀死了更多的人。在发展中国家,死亡的结核病病人中有 25%是可以避免死亡的。95%的结核病人和 98%的结核病死亡者来自发展中国家,其中有 75%的病人属于劳动力(15~50 岁)。

2、结果是,全世界将在 21 世纪面临较 20 世纪 50 年代中叶更为严峻的结核病疫情。由于人口因素、社会—经济趋势以及结核病在许多国家中遭到忽视,再加上艾滋病病毒的流行等方面的原因,常常有大量的痰涂片阳性肺结核病人未能诊断和/或未能治疗。在得到治疗的病人中,不合理的治疗方案和缺乏有效的病例管理,使得更多的病人排出耐药结核杆菌。

3、1991 年,世界卫生大会采结了世界卫生组织 44.8 号提案,认识到“有效的病例管理是控制结核病的关键”,推荐应用短程化疗和改进治疗管理制度来加强国家结核病控制规程。自从 1992 年以来,世界卫生组织全球结核病控制规划署已经出台了一种新的策略以迎合全球结核病控制的需要。

结核病控制需要有效的、经济的、可行而详细的标准化技术以及管理技能,并在每一个国家大规模地推行。

4、世界卫生组织病例管理措施或直接面视下短程化疗策略(DOTS)的成功,取决于以下五个政策性要点的执行:

- * 政府承诺;

- * 主要是被动性病例发现,即依靠基层卫生保健机构应用显微镜来发现病人;

- * 直接面视下短程化疗,在严密的控制之下,免费给予新发或复治涂阳病人标准的短程化疗方案;

- * 确保所有必需抗痨药品的正常供应;

- * 以地区登记个案病例资料记录和季度报表制度为基础,建立、健全病例发现和治疗结果的监督机制。

5、在所有已经采用直接面视下短程化疗策略的国家,涂阳病例治愈率(以及成功率)已达到 80%以上。长期实施这一策略治疗涂阳病人,传染源以及结核病的传播将大为减少。

展望未来,给予所有涂阳病例(新发和复治病例)标准化的短程化疗方案仍然是首选。执行这一点,国家结核病控制规程需要很大的努力、时间和资金,而不是将资金和资源转向涂阴和/或慢性病例。

6、痰涂片仍然阳性的肺结核病人治疗的关键是应考

虑给予世界卫生组织制订的全监下复治化疗方案,尽管这一部分病人不多,但却是规程管理者经常碰到的问题。由于资金来源和/或第二线药物信息的缺乏,许多国家不能提供这些昂贵但有希望治愈病人的药物。在经济富裕地区,尤其是那些因为无组织混乱治疗而产生可观数量的耐多药结核病人的国家,也许希望这样做。

世界卫生组织研习会(1995年10月在日内瓦举行)讨论了这一问题并提出以下建议:

a. 一个愿意为第二线结核病药物投资的国家,应该为这些药品设置一个专业部门(大的国家可考虑设几个),该部门要与一个能够进行结核病分支杆菌培养和药敏试验的实验室有着密切的关系。

b. 由世界卫生组织针对那些已设置专门部门的国家制订有关这些病人的治疗指南。

“耐药结核病处理指南”的出台正是迎合了这一意愿/需求。

1、绪论

1.1 定义

(a)耐药结核病

指耐一种或一种以上抗结核药物的结核病人,通常为肺结核病人。

没有接受过抗结核药物治疗而发生结核杆菌耐药称之为原发性耐药。经临床评估后,如果对患者以往是否真的没有接受过抗结核治疗存有疑点时,则称之为初始性耐药。初始性耐药是原发性耐药和未发现的获得性耐药之混合称谓。

有既往结核治疗史者(超过一个月)发生的结核杆菌耐药称之为获得性耐药^①。

对于新病人而言,世界卫生组织的标准第一线方案(6个月或8个月)可克服由于原发性耐药耐导致治疗失致的危险。

往多数既往治疗过的结核病人(超过一个月)中,世界卫生组织的标准复治方案(8个月)可减少由于获得性耐药而导致的失致的危险。

(b)复治失败

^① 偶而,在单药治疗或不合理药物联合情况下,耐药仅在治疗开始后的2~3个星期就会发生。所以,在给病人开出药物联合治疗的处方时要考虑到这一点。

其定义是指接受世界卫生组织的复治方案,在由一名卫生人员直接面视下化疗5个月后或在完成全程督导的8个月复治方案后,仍然排菌的结核病患者。(1)

复治方案由3个月异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺并在头2个月加链霉素的方案组成,即2SHRZE/1HRZE/5HRE。如果病人的治疗管理恰当,在5个月或更长时间化疗后仍出现排菌,则通常表明患者所感染的结核杆菌至少对主要抗结核药物中的一种或二种(异烟肼和/或利福平)产生了耐药性。

(c)慢性排菌病例

慢性排菌者现在的定义是:采用全监下投服世卫卫生组织制订的复治方案后治疗失败的病例。(1)慢性病例已经接受了至少2个化疗疗程的治疗,部分病例超过2个疗程(完成或未完成)。通常情况下(并非都是),慢性病例是耐药结核杆菌的排放者(这类病例排出的结核杆菌以获得性耐药比例为高,而且常常以耐多药结核杆菌菌株居多)。

(d)耐多药结核杆菌和耐多药结核病

耐多药结核杆菌至少同时耐异烟肼和利福平,即耐主要的抗结核药物。耐多药是当今细菌性耐药最为严重的一种形式,这就是为什么说耐多药结核病对于许多国家的结核病控制工作而言是至关重要的。(2, 3)

自从九十年代初以来,由于抗结核药物的不合理使用,在世界不同区域已经爆发了数起耐多药结核病。通常,耐多药结核病发生在慢性排菌病例中,相当数量的病例在世界卫生组织制订的或其它的复治化疗方案失败后伴有获得性耐药。耐多药结核病偶而也发生在新病例中,如患者从未服用过抗结核药物却感染了耐多药结核杆菌,多数情况下,这些感染耐多药结核杆菌的新发病人中有极少一部分为原发性耐药。

1.2 耐多药结核病是怎样发生的(4,5)

如同其它类型耐药一样,耐多药结核病完全是人为发生的。

耐多药结核杆菌的发生是人们在以下任何一项环节中造成错误所致:

- 化疗处方
- 药品供应的管理
- 病例管理
- 药品送交到病人处的过程

导致耐药结核杆菌产生的最常见医疗误差如下:

- a. 给予多菌型肺结核病例的不合理化疗(例如,对于一例有初始耐异烟肼的新发涂阳病人,在强化期仅给 2~3 种药物);

b. 对于治疗失败者增加一种其它的药,或对复发病例重新单一加药,其结果等于单药化疗。

药品供应管理中最常见的错误有以下几点:

a. 贫困病人由于经济上的原因或缺乏社会保障而难以获得他所需要的全部药品。

b. 抗结核药品由于管理上的失误和/或发展中国家经费有限等原因而致短缺频繁或长期缺货。

c. 药物(或药品联用)的应用不具有生物效力。

以下二点也是产生连续单一化疗和耐药结核杆菌的因素:

a. 病人缺乏知识(由于信息的短缺,或治疗开始前不恰当的解释)。

b. 病例管理差(治疗并非在直接面视下进行,尤其是强化期)。

1.3 问题的严重性(6,7,8,9,10,11)

1.3.1 按照国家结核病控制规程,有二组细菌阳性病人(涂阳和/或培阳):

— 新病例,即病人从未服用过抗结核药物(或服用过,但少于一个月)。

— 老病例,即病人既往在一个或更多个化疗疗

程中服用过抗结核药物,也许完成或未完成疗程。

1.3.2 在国家结核病控制规程实施早期,老病例(既往接受过不合理的和非标准的化疗方案)可以达到登记病例的一半。在这种情况下,获得性耐药就成了主要问题,在既往治疗过的病例中获得性耐药率可达到50%~80%。于是要优先解决在国家水平上推行标准化疗,并为新发病例和复治病例采用世界卫生组织制订的标准化疗方案,以终止耐药病例的增多,即便在耐药结核病中耐多药结核病比例很高的情况下,首先考虑的不是管理这些病人,而是要防止耐多药结核病人的产生。

1.3.3 从许多得到世界卫生组织或国际防痨和肺病联盟帮助的国家结核病控制规程所取得成功的经验来看,在一个国家结核病控制规程执行完好达数年之久的地方,“老病例”(过去治疗过的病人)在所有肺结核病例中所占比例减少,约占10%~20%,其获得性耐药率为20%左右,这些病人中的耐多药结核病例占4%~10%。(8)

1.3.4 无论国家结核病控制规程执行到哪一个阶段,新病例(既往来治疗者)耐药菌或原发性耐药的发生,总是反映该地区获得耐药的频度。大量的病人在治疗

期间或治疗后排出耐药菌时,这对于健康人来讲具有高度被传播的危险,而且也会出现原发性耐药的新病例。原发性耐药和获得性耐药,这两者就其流行性和严重性方面而言,意义是不相同的(7):

(a)新发病例中原发性耐药的比率低于获得性耐药

在国家结核病控制规程执行良好的地区,原发性耐药率通常为 5%或更低;而在经历过一段时期无组织、无管理的结核病化疗后开始新规程的地区,原发性耐药则达 15%或更高。

(b)原发性耐药没有获得性耐药那么严重

— 原发性耐药中耐一种药(链霉素或异烟肼)较耐两种药(通常是链霉素加异烟肼)常见,耐三种药和多药的现象是及其个别的。相比之下,获得性耐药通常耐两种或两种以上药物,耐多药现象相对多见。

— 耐药程度上,如抗菌素的最低抑菌浓度,原发性耐药低于获得性耐药。

这就说明了为什么原发性耐药难以对世界卫生组织新发涂阳标准方案(强化期采用 4 种药物)的效果产生影响。

对于既往已经接受过一个疗程化疗的病人而言,世界卫生组织的标准复治方案(强化期的头二个月以

5 种药物联合,第三个月采用 4 种药物联合)可以帮助克服由于耐异烟肼或耐异烟肼加链霉素而导致治疗失致的风险。

1.3.5 在那些已经应用不合理抗结核化疗达数年之久的地区,新发病例的原发性耐多药率上升,高达 7.5%(8)。相比之下,已经执行有效化疗多年的地区,其原发性耐多药率则很低,仅占 1%或更低。(8)

不管情况怎样,新发涂阳病人应该优先考虑实行治疗方案标准化,在治疗的最初二个月给予 4 种药联合治疗。对于那些高结核病疫情、低或中等收入的国家,给所有新发病例进行药物敏感试验是不值得推荐的,因为不实际,昂贵而无用。为了监测细菌的耐药情况以及国家规程的流行病学调查研究,作为一种手段,应该抽检有代表性新发病例样本进行药物敏感试验。

1.4 怎样预防耐多药结核病? (12,13)

1.4.1 新发病例

最好的预防办法是给予每一位新发痰菌阳性肺结核病人采用有效的短程化疗方案(6 个月或 8 个月),最初二个月至少采用 4 种药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇或链霉素),直接面视下服药。

世界卫生组织推荐的方案不仅对非耐药患者有效,对于初始耐异烟肼和/链霉素的患者也同样有效。三年后新病例累计失败和复发率为0%~4%,其中非耐药患者0%~3%,初始性耐药患者0%~13%。

从理论上讲,很少一部分病人初始方案失败的原因是由于感染了耐多药菌。所以,因耐多药菌感染而导致治疗失败的情况是罕见的。即便是“老病例”证据确凿地将耐多药菌传播给了新病例,采用世界卫生组织新发病例标准化疗方案,也不会增加原发性耐药结核病的治疗失败率。

1.4.2 老病例

一组既往接受过一个或数个疗程化疗方案的结核病人中,仍然出现痰菌阳性(涂阳和/或培阳)的患者可分为以下三类:

- 排出的结核杆菌仍对所有抗结核药物敏感;
- 排出的结核杆菌耐异烟肼,但对利福平仍敏感;
- 排出的结核杆菌至少耐异烟肼和利福平。这三类群体各自的比例根据患者过去在社区中所接受的化疗情况而有所不同,同时也与患者接受化疗疗程的失败有关。(14)

(a) 接受世界卫生组织推荐的方案或其它方案第一个化疗疗程后失败的病人中,排出菌仍对所有抗

结核药物敏感的患者比例,通常高于其他复治群体。由于这一因素,给予前一群体以世界卫生组织标准的8个月复治方案(最初二个月使用5种药,第三个月用4种药,然后在剩下的5个月中用3种药,即2SHRZE/1HRZE/5HRE)直接面视下服药可以治愈大多数病人——那些排出菌仍对药物敏感的患者和排出菌耐异烟肼和/或链霉素、但对利福平仍敏感的患者。

(b)接受二个化疗疗程(第二个疗程系世界卫生组织推荐的全监下标准复治方案)治疗后失败的患者中,排出耐药菌者占大多数(达80%)。这组耐药菌病例,耐多药结核病患者可多达50%。因此,第二次使用标准的世界卫生组织复治方案很可能失数。