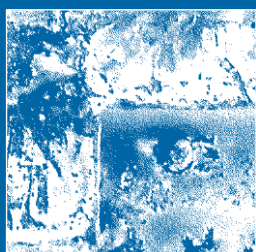


结核病治疗指南

第四版



中国疾控中心结核病预防控制中心 翻译



World Health
Organization

结核病治疗指南

第四版

中国疾控中心结核病预防控制中心 翻译

目 录

缩略语.....	5
致 谢.....	6
前 言.....	7
内容提要.....	9
简 介.....	20
1.1 本章目的.....	20
1.2 指南的目的.....	20
1.3 目标受众.....	20
1.4 范围.....	20
1.5 为何需要新版本?	20
1.6 方法.....	22
1.7 国际结核病关怀标准.....	25
1.8 失效日期.....	25
病例定义.....	27
2.1 本章目的.....	27
2.2 定义结核病病例的目的.....	27
2.3 病例定义.....	27
2.4 结核病发病部位.....	28
2.6 既往治疗史：患者登记类别.....	30
2.7 HIV 感染状况.....	31
标准治疗方案.....	33
3.1 本章目的.....	33
3.2 治疗的目的.....	33
3.3 基本抗结核药物.....	33
3.4 既定患者组的标准治疗方案.....	35
3.5 新患者.....	35
3.6 既往治疗患者和耐多药患者.....	38
治疗监测.....	52
4.1 本章目的.....	52
4.2 患者监测.....	52

4.3 评估新增和既往治疗肺结核患者的治疗反应，并根据评估结果采取 措施.....	52
4.4 肺外结核.....	55
4.5 记录标准化治疗转归.....	56
4.7 治疗中断的处理.....	57
4.8 预防药物不良反应.....	57
4.10 采用以症状为基础的方法处理抗结核药物的不良反应.....	58
艾滋病与活动性结核病的共同管理.....	62
5.1 本章目的.....	62
5.2 所有结核病患者或疑似患者的 HIV 检测和咨询.....	62
5.3 结核患者的艾滋病预防.....	64
5.4 HIV 感染者的结核病治疗.....	64
5.5 复方新诺明预防性治疗.....	65
5.6 抗病毒治疗.....	65
5.7 药敏试验.....	67
5.8 结核病治疗期间的患者监测.....	67
5.9 接受抗病毒治疗的 HIV 感染者被诊断出结核病的考虑事项.....	67
5.10 艾滋病相关预防、治疗、关怀和支持.....	68
监督和患者支持.....	71
6.1 本章目的.....	71
6.2 患者、结核病防治规划工作人员、社区和其他医务人员的作用.....	71
6.3 督导治疗.....	72
6.4 采用以患者为中心的方式提供关怀和治疗.....	73
6.5 防止治疗中断.....	75
耐药结核病治疗.....	78
7.1 本章目的.....	78
7.2 绿灯委员会计划.....	78
7.3 耐多药结核病治疗药物分组.....	79
7.4 设计耐多药结核病治疗方案的一般原则.....	80
7.5 耐多药结核病治疗的规划管理策略.....	81
7.6 选择国家标准耐多药结核病治疗方案.....	84
7.7 选择个体化耐多药结核病治疗方案.....	85
7.8 耐多药结核病患者监测.....	86
7.9 耐多药结核病治疗的持续时间.....	86
7.10 治疗其他耐药类型的结核病（非耐多药）.....	86

7.11 登记和报告耐药结核病例、评估治疗转归 87

肺外结核和特殊情况下结核病的治疗 88

结核病的治疗 88

8.1 本章目的..... 88

8.2 肺外结核的治疗 88

8.3 重要的药物相互作用 89

8.4 特殊情形下的治疗方案 89

附件..... 92

基本一线抗结核药物..... 93

构成建议基础的证据汇总..... 102

和考虑事项..... 102

结核病治疗转归 114

第四版的实施和评估 115

针对未来研究的建议..... 121

指南编写组（技术开发组）成员..... 123

缩略语

AFB	抗酸杆菌
AIDS	获得性免疫缺陷综合征
ART	抗逆转录病毒治疗
DOT	直接面视督导下治疗
DOTS	国际推荐的结核病控制策略
DRS	耐药监测
DST	药物敏感试验
E	乙胺丁醇
EPTB	肺外结核
EQA	室间质量保证
FDC	固定剂量复合剂
GLC	绿灯委员会
H	异烟肼
HIV	人类免疫缺陷病毒
ISTC	国际结核病关怀标准
MDR	耐多药
MDR-TB	耐多药结核病
NNRTI	非核苷类逆转录酶抑制剂
NRTI	核苷类逆转录酶抑制剂
NTP	国家结核病防治规划
PTB	肺结核
R	利福平
S	链霉素
TB	结核病
TB/HIV	结核菌/人类免疫缺陷病毒双重感染
XDR-TB	广泛耐药结核病
Z	吡嗪酰胺

致 谢

世界卫生组织遏制结核病部衷心感谢指南编写组的成员（见附件6），包括组长Jeremiah Muhwa Chakaya。

Richard Menzies（加拿大蒙特利尔麦基尔大学）、Karen Steingart和Phillip Hopewell（美国旧金山加利福尼亚大学）以及Andrew Nunn和Patrick Phillips（英国医学研究委员会）组织相关人员汇总并评估了各项建议的证据。

Suzanne Hill和Holger Sch ünemann组织了指南编写组的会议。

外部评审组提供了宝贵的反馈意见（详见附件6）。

指南评审委员会提供了其他反馈和支持（主席Suzanne Hill；秘书Faith McLellan）。

全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金为本指南的出版提供了部分资金支持。

本文件由Sarah Royce和Malgorzata Grzemska制定。

Dorris Ortega提供了协助。

前言

世界卫生组织遏制结核病部遵循世界卫生组织新的循证指南规程，制定了第四版《结核病治疗指南》。新版指南提出了若干重要建议。

首先，第四版指南建议将2个月利福平（2HRZE/6HE）治疗方案替换为6个月利福平（2HRZE/4HR）治疗方案，这样可以减少复发和治疗失败的情况。新的治疗方案可以减轻结核病第二次发作给患者造成的痛苦，节省患者和项目的资源。

第二，第四版肯定了此前世界卫生组织有关所有既往治疗患者在治疗开始时接受药敏试验（DST）的建议。发现并治疗患耐多药结核病（MDR-TB）的既往治疗患者有助于改善他们的治疗转归。及时发现并妥善治疗耐多药结核病的新建议，还可提高挽救生命的诊疗服务的可及性。一线药物复治方案（以前称为“二类”治疗方案）对于耐多药结核病效果不佳；因此必须及早发现耐多药结核病，以便启动有效的治疗方案。

第三，为了发现耐多药结核病，需要在国家实验室加强综合方案的基础上扩大药敏试验实施能力。第四版根据实验室技术的发展及各国在实验室能力建设方面的进展对治疗方案提出了指导。对于使用快速分子检测法的国家来说，利福平/异烟肼药敏试验结果可在1-2天内得出，从而决定个体患者启用哪种治疗方案。有了快速检测法，就无需在长时间等待药敏试验结果的过程中进行盲目治疗了（液体培养需要数周，固体培养需要数月）。

新版指南建议采用传统药敏试验方法的国家使用经验治疗方案，因为试验结果需要一段时间才能得出。如果出现耐多药结核病的可能性很高，在得到药敏试验结果之前推荐使用耐多药经验治疗方案。需要耐药监测（DRS）数据或调查来确定耐多药结核病现患率最高的结核病患者群组，例如既往治疗失败的患者。实施这些建议需要各国将耐多药结核病治疗方案纳入其治疗标准中，并与绿灯委员会开展合作。

第四，诊断既往治疗患者中的耐多药结核病患者并提供有效治疗十分有助于遏制耐多药结核病的传播。新版还涉及了预防获得性耐多药结核病，特别是那些开始治疗时就已出现异烟肼耐药的新结核病患者。对构成新版指南证据基础的meta分析显示，耐异烟肼的新结核病患者获得其他耐药性的风险大大增加。为防止现有耐药性的扩大，新版指南提出为异烟肼耐药的新患者的继续期治疗加入乙胺丁醇的建议。此外，强化期每日服药也有助于减少获得性耐药，特别是对于治疗前耐异烟肼的患者而言。

最后，新版重申了此前的督导治疗建议，以及使用抗结核药物的固定剂量复合剂和药盒作为预防获得性耐药的进一步措施。

通过采用新的世界卫生组织循证指南规程，揭示了许多关键的、一直没有答案的问题。治疗耐异烟肼结核病及预防耐多药的最佳途径是什么？HIV阳性患者结核病治疗的最佳疗程是什么？哪些患者最易复发，如何发现并治疗他们？为以后的研究确定此类关键问题是新版指南的一个重要成果，这需要我们认真采取后续行动，以便回答这些问题，从而进一步加强结核病诊疗服务。

随着新的研究得出更多的知识，新的实验室技术得以引进，以及新的药物得以发现，我们会对指南进行更新和修订。与此同时，世界卫生组织承诺全力支持各国实施并评估第四版《结核病治疗指南》，以便汲取经验教训，改善高质量、挽救生命的结核病诊疗服务的可及性。

Mario Raviglione 博士

世界卫生组织遏制结核病部主任

内容提要

自DOTS策略广泛实施以来，全球结核病（TB）防治取得了重大进展。2006年发起的“遏制结核病策略”以DOTS为基础，并且巩固了DOTS的成果。新的目标包括以患者为中心的治疗的普遍可及，以及保护人群不受结核杆菌/人类免疫缺陷病毒感染和耐多药结核病的危害。“遏制结核病策略”和旨在落实新策略的“全球计划”使得修订第三版《结核病治疗：国家规划指南》（2003年出版）成为必然。

第四版的制定遵循了世界卫生组织新的指南制定规程。在外部专家组“指南编写组”的支持下，世界卫生组织确定了七个主要问题，针对每个问题都进行了系统评估。指南编写组提出建议的依据是数据质量（根据GRADE方法评估）、患者价值和成本，以及对于利益与危害的判断。建议分为“强烈”或“条件性”建议。

各项建议的证据和考虑事项见附件2。

强烈建议是指遵从该建议所产生的预期效果明显大于非预期的效果。在本指南中，强烈建议采用的说法是“应当”或“不应”。对于强烈建议，不提供替代方案。

条件性建议是指遵从该建议所产生的预期效果很可能大于非预期的效果，但利弊关系并不确定。

不确定的原因有：

- 缺乏支持该建议的高质量的证据；
- 实施该建议所带来的利益有限；
- 收益无法证明付出的成本是值得的；
- 对于利益的估计不准确。

不充分建议的证据并不充分，它是基于实际应用和专家意见的。证据质量没有根据GRADE方法进行评价的建议是没有评级的。

条件性和不充分建议采用的说法是“可以”。对于某些条件性建议，提供了其他选择方案。

下文列出了针对各个问题的建议，第3章（标准治疗方案）、第4章（治疗督导）和第5章（艾滋病和活动性结核病的共同管理）也用粗体字列举了这些建议。七大问题之外的主题及其余的章节已经根据现行的世界卫生组织结核病防治政策和最近的参考文献进行了更新，但它们不属于系统评估或指南编写组提出的新建议的范畴。

问题1：新患者的利福平治疗时间

新肺结核患者是应接受6个月的利福平用药方案(2HRZE/4HR)还是2个月的利福平用药方案(2HRZE/6HE)?

● 建议1.1

新肺结核患者的治疗方案应包含6个月的利福平治疗：2HRZE/4HR

(强烈/充分的证据)

*附注a：*建议1.1也适用于肺外结核（中枢神经系统结核、骨结核或关节结核除外，某些专家建议对此进行更长时间的治疗）（参见第8章）。

*附注b：*世界卫生组织建议国家结核病防治规划为所有结核病患者提供督导和支持，以确保完成整个疗程。

*附注c：*世界卫生组织建议开展耐药性调查（或监测），以便监测治疗的效果，以及便于设计标准治疗方案。

● 建议1.2

2HRZE/6HE 治疗方案应逐渐停用

(强烈/充分的证据)

问题2：新患者的用药频率

如果某国选择2HRZE/4HR治疗方案，则在强化期内应该是每日一剂还是每周三剂？

● 建议2.1

如果可行的话，新肺结核患者最佳的用药频率是整个疗程每日一剂

(强烈/充分的证据)

建议2.1还有其他两种选择：

● 建议2.1A

新肺结核患者可在强化期内每日一剂，继续期每周三剂[2HRZE/4(HR)₃]，前提是每一剂都要在直接面视下服用

(条件性/充分或一般的证据)

● 建议2.1B

也可以整个疗程期间每周三剂 [2(HRZE)₃/4(HR)₃]，前提是每一剂都要在直接面视下服用，并且患者没有感染HIV，也没有生活在艾滋病流行地区

(条件性/充分或一般的证据)

*附注a：*有关HIV阳性结核病患者或生活在艾滋病流行地区的患者的治疗方案，参见建议4和第5章。

*附注b：*在HIV阴性患者的用药频率方面，系统评估没有发现每日一剂或每周三剂的治疗方案在失败或复发率方面存在明显的差异(见附录2)。但是，在整个疗程期间每周三剂的患者获得性耐药率要高于整个疗程期间每日一剂的患者。此外，

对于治疗前出现异烟肼耐药的患者来说，强化期内每周三剂意味着比每日一剂更高的失败率和获得性耐药率。

● 建议2.2

新结核病患者在完整疗程中不应接受每周二剂的治疗，除非在正式的研究中（有力/充分的证据）

*附注：*现有证据显示，强化期每日一剂继续期每周两剂的疗法具有同等效力。但是，实际操作中不推荐每周二剂的做法，原因是漏服一剂就意味着患者只接受了一半的治疗。

问题3：异烟肼高耐药国家的初始治疗方案

在新结核病患者异烟肼耐药水平很高的国家，是否应调整所有新患者标准治疗方案中的继续期（包含异烟肼和利福平）治疗，以防止耐多药的发生¹？

● 建议3

在已知或疑似异烟肼高耐药水平的人群中，新结核病患者在继续期可用HRE取代HR

（不充分的证据，专家意见）

*附注a：*尽管迫切需要预防耐多药，治疗异烟肼耐药结核病最有效的治疗方案尚不明确。量化乙胺丁醇在治疗前异烟肼耐药患者中“保护利福平”的能力的证据尚不足。本次修订版没有对乙胺丁醇的眼毒性进行系统评估，但永久失明的风险确实存在。因此，迫切需要进一步的研究（参见附件5），以便确定在何种异烟肼耐药水平下可在继续期向结核病防治规划的标准新患者治疗方案中加入乙胺丁醇（或其他药物）（在没有开展异烟肼药敏试验或试验结果尚不可用的情况下）。

*附注b：*强化期每日一剂（而不是每周三剂）有助于防止异烟肼耐药结核病患者出现获得性耐药。系统评估（附件2）发现，对于异烟肼耐药患者来说，强化期每周三剂比每日一剂更容易出现失败和获得性耐药。

问题4：HIV感染者的结核病治疗

HIV感染者应当使用间歇治疗方案吗？HIV感染者的结核病治疗疗程应该多长？

*附注：*当前的世界卫生组织建议是对HIV阳性结核病患者尽快启动抗逆转录病毒治疗，应当尽快予以落实。

● 建议4.1

已知HIV阳性的结核病患者和艾滋病流行地区的所有结核病患者应至少在强化期内接受每日一剂的结核病治疗

¹ 该问题适用于继续期开始前新患者没有进行异烟肼药敏试验或未得出结果的国家。

（有力/充分的证据）

附注：艾滋病流行地区是指成年孕妇的HIV现患率 $\geq 1\%$ 或结核病患者HIV现患率 $\geq 5\%$ 的国家、地方行政单位或特定的机构。

● 建议4.2

在继续期内，这些患者的最佳用药频率也是每日一剂

（有力/充分的证据）

● 建议4.3

如果继续期内每日一剂不可行，则可以采用每周三剂的方案

（条件性/充分或一般的证据）

● 建议4.4

建议HIV阳性结核病患者结核病治疗时间应至少与HIV阴性结核病患者相同

（有力/充分的证据）

附注a：一些专家建议延长HIV阳性结核病患者结核病治疗时间（参见第5章）。

附注b：既往接受过结核病治疗的HIV阳性结核病患者应当接受与HIV阴性结核病患者相同的复治方案。

表A汇总了建议1至4（它们与新患者相关），详见第3章中的表3.2和3.3。

表A 新结核病患者标准治疗方案和用药频率

强化期	继续期	备注
2个月的HRZE ^a	4个月的HR	
2个月的HRZE	4个月的HRE	仅适用于新结核病患者有较高异烟肼耐药性的国家，以及继续期开始前新结核病患者未做异烟肼药敏试验（或试验结果未知）的国家

^a 世界卫生组织不再推荐HIV阴性无空洞患者、涂阴肺结核患者或肺外结核患者在强化期治疗期间省去乙胺丁醇。

用药频率		备注
强化期	继续期	
每日一剂	每日一剂	最佳
每日一剂	每周三次	对于接受直接面视督导治疗的任何新结核病患者来说，都是可接受的替代方案
每周三次	每周三次	前提是患者接受直接面视督导治疗，而且没有感染HIV，也没有居住在艾滋病流行地区（参见第5章）

注：强化期每日一剂（而不是每周三剂）可能有助于异烟肼耐药结核病患者预防获得性耐药（参见附件2）。

问题5：涂阳肺结核患者结核病治疗期间的痰监测

对于新涂阳的肺结核患者，监测痰标本对预知复发、失败和治疗前异烟肼耐药的效果如何？

第4章的图4.1和4.2说明了建议5.1至5.3。

● 建议5.1

对于接受一线药物治疗的涂阳肺结核患者，可在完成强化期治疗时进行痰涂片镜检

（条件性/充分或一般的证据）

附注a： 这项建议既适用于接受六个月利福平治疗的新患者，也适用于接受八个月一线药物复治（2HRZES/1HRZE/5HRE）的丢失后返回患者或复发患者。强化期持续时间可能是两个月，也可能是三个月，具体取决于治疗方案。

附注b： 已有证据表明，强化期结束时痰涂片的情况并不能很好地预测哪些新患者会复发、治疗失败或治疗前异烟肼耐药。但是，世界卫生组织仍然推荐在这个阶段进行痰涂片镜检，因为阳性涂片需要对患者进行评估，以及额外的痰样监测工作（参见建议5.2和5.3）。强化期末痰涂片阴转也是结核病防治规划的绩效指标。

● 建议5.2

对于新患者而言，如果在强化期结束时（第2个月）收集的标本为阳性，应在第3个月结束时进行痰涂片镜检

（有力/充分的证据）

● 建议5.3

对于新患者而言，如果在第3个月结束时收集的标本为阳性，应进行痰培养和药敏试验

（有力/充分的证据）

附注： 国家结核病防治规划（NTP）应继续遵循世界卫生组织的现行建议，即在治疗5个月末和6个月末时收集所有开始治疗时为涂阳的新肺结核患者的痰标本用于镜检。治疗5个月末或6个月末涂阳（或任何时候发现体内有耐多药结核菌株）的患者应重新登记为治疗失败患者，并根据下文建议7接受治疗。

● 建议5.4

对于既往治疗患者，如果强化期结束时（第3个月）标本为阳性，应进行痰培养和药敏试验

（有力/充分的证据）

问题6：新肺结核患者的治疗延长

在新肺结核患者中，延长治疗对于预防失败或复发的作用有多大？

● 建议6

对于整个疗程都接受含利福平治疗方案的患者，即使强化期结束时痰涂片阳性，也不推荐延长强化期的治疗

（有力/充分的证据）

*附注：*对于强化期结束时痰涂片检查结果为阳性的患者，世界卫生组织建议仔细考察患者支持和督导的质量，必要时立即开展调查（参见第4章）。根据建议5.2、5.3和5.4，还应加大痰监测的频率。

问题7：既往治疗患者

哪一类患者（如果有的话）应接受一线药物复治方案的治疗？

第3章的表3.5中包括建议7.1–7.4。

● 建议7.1

治疗开始时或开始前应收集所有既往治疗结核病患者的痰标本进行培养和药敏试验。至少应针对异烟肼和利福平开展药敏试验

*附注a：*可以采用快速分子方法或常规方法来开展药敏试验。根据发病部位，应有针对性地收集痰样，必要时可收集用于诊断肺外结核的适当痰样。

*附注b：*为培养和药敏试验获取标本不应延误治疗。经验治疗应立即启动，特别是当患者病情严重或疾病发展迅速时。

● 建议7.2

若当地可开展快速分子药敏试验，应当根据试验结果选择治疗方案

● 建议7.3

在没有常规快速分子药敏试验用于指导患者管理的地区，经验¹治疗应按如下建议展开：

● 建议7.3.1

治疗失败²的结核病患者或其他耐多药结核病可能性高的患者组应接受经验耐多药治疗方案

*附注a：*在没有培养和药敏试验结果的情况下，开始耐多药治疗方案前应对患者进行临床评估。

*附注b：*耐多药结核病可能性高的患者还包括复发患者或第二疗程或随后疗程后丢失的患者。亦可参见3.8.2节。

● 建议7.3.2

如果国内具体的数据显示接受第一个疗程过程中丢失或复发后返回的结核病患者

¹ 在本指南中，经验指在不知道患者是否有耐多药结核病的情况下就提供治疗。

² 在没有耐多药结核病例的情况下，运作良好的国家结核病防治规划应当很少出现治疗失败病例。如果出现治疗失败病例，可能是由于耐多药结核病的缘故，或是其他规划因素，例如 DOT 不佳或药物质量不高。如果有来自于失败患者的耐药性数据，且数据显示耐多药的水平为中等或低等，则患者应接受 7.3.2 中所述的复治方案，并尽一切努力处理潜在的规划问题。

的耐多药可能性为中等或低等，或没有此类数据，这些患者可接受包含一线药物2HRZES/1HRZE/5HRE的复治方案

附注：当得到药敏试验结果时，应适当调整治疗方案。

● 建议7.4

在没有常规药敏试验结果用于指导患者管理的地区，经验治疗方案可贯穿整个疗程

● 建议7.5

国家结核病防治规划应获取并使用国内有关失败、复发和丢失患者组的耐药性数据，以便确定耐多药的水平

附注：国内耐药性数据应包括以患者首个结核病治疗疗程为依据的治疗方案类型的分层数据（即2个月的利福平与6个月的利福平）

表B列出了第四版与2004年第三版比较的重要变更¹。

表 B 与第三版相比的重要变更

第1章：简介

- 新版指南的内容仅涉及成年人的结核病治疗。第四版不再涵盖以下内容：
 - 结核病例发现和诊断；
 - 儿童结核病的诊治（世界卫生组织已经出版了有关儿童结核病管理的独立指南）；
 - 药品供应管理。
- 新版摒弃了“I-IV类诊断”的说法，采用了登记和报告系统所用的患者登记类别，从而将新患者与既往治疗患者区分开来，并指明了复治原因。
- 国际结核病关怀标准的各条适用标准都是相互参照的。
- 指明了失效日期。

第2章：病例定义

- 最近，世界卫生组织将确诊结核病病例界定为痰涂片阳性肺结核病例²，所以现在实施室间质量保证（EQA）体系的国家，有一个抗酸杆菌阳性涂片的患者被认为是确诊病例。（在第三版中，需要两份阳性涂片才能确诊。）
- 现在细菌学方法包括培养和鉴定结核分枝杆菌的新方法。
- 纳入了用于登记和报告的世界卫生组织新数据元素，例如HIV感染状况和耐多药结核病。
- 疾病严重程度已不再是病例定义的要素了。
- 在涂阴结核病的定义中，新版指南应用了世界卫生组织的政策，规定结核病疑似患者的筛查只需2份标本（以前是3份）。该政策仅适用于这样的情形：当

¹ http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/index.html

² <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html>

地有完善的EQA系统、工作量繁重且人力资源有限¹。

- 在孕妇HIV现患率>1%或结核病患者HIV现患率≥5%的地区，对于痰涂片阴性患者须进行结核分枝杆菌痰培养，以确诊结核病。
- 新版指南不再推荐广谱抗菌素试验作为HIV感染者涂阴肺结核的辅助诊断手段。
- 对于HIV阴性患者来说，第四版规定：如果使用广谱抗菌素诊断涂阴肺结核，应避免使用抗结核药物和氟喹诺酮类药物。
- 没有涂片结果的肺结核病例不再被归为涂阴病例。结核病登记本和世界卫生组织每年对于各国的调查将其定义为“未痰检”。
- 与国际结核病关怀标准的标准3一致，指南推荐对疑似肺外结核部位的标本进行培养和组织病理学检查。如果患者同时患有肺部疾病，还建议进行痰检和胸部X光检查。
- “其他”患者登记类别不再包括“慢性”病例。新版指南建议根据患者最近的复治疗程的转归（复发、丢失或失败）来对第二个疗程或随后的疗程结束时（或返回后）痰涂阳的患者进行分类。

第3章：标准治疗方案

- 对于异烟肼（每日最大剂量，每周三次）和链霉素（最大剂量，对于60岁以上或体重不足50kg的人，应作出调整）提供了额外的剂量信息。氨硫脲不再属于一线药物之列。
- 增加了有关结核病患者药盒的内容。
- 推荐的新患者治疗方案包含6个月的利福平治疗；2个月的利福平治疗方案（6个月的异烟肼和乙胺丁醇继续期）不再是推荐的方案了。
- 在本指南中，整个疗程期间每周三剂只适用于每次服药都接受直接面视督导且为HIV阴性或居住在非艾滋病流行地区的患者。强化期内每周三剂已经不再是HIV阳性结核病患者或艾滋病流行地区结核患者的备选方案了。
- 世界卫生组织目前不建议对新患者的完整疗程进行每周二剂的治疗（除非在正式研究中）。第三版中有一个治疗方案是无空洞的、HIV阴性涂阴肺结核或肺外疾病患者可以在强化期治疗中免除乙胺丁醇。第四版不再推荐免除乙胺丁醇的做法。
- 第四版有一个备选方案是异烟肼高耐药的新患者在继续期可采用乙胺丁醇、利福平和异烟肼进行治疗。这个条件性建议适用的情况是继续期开始前新患者没有接受异烟肼药敏试验（或未得出结果）。
- 新版指南强烈建议在治疗前或治疗开始时对所有既往治疗患者进行药敏试验。
- 新版指南根据患耐多药结核病的可能性界定既往治疗患者，治疗方案的建议取决于复治原因（失败、复发和丢失）。

¹ <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index2.html>

- 指南讨论了 *结核分枝杆菌* 快速鉴定和药敏试验所需的实验室试验（液体培养、线性探针检测），依据是国家实验室加强综合计划。
- 对于既往治疗患者开始治疗的指导，要依据国家是否开展新的快速分子检测法、是否开展传统药敏试验或是否有常规药敏试验结果来指导患者管理。
- 在采用传统药敏试验方法的国家，在等待药敏试验结果期间，推荐耐多药可能性高的患者接受标准经验耐多药治疗方案。当得到药敏试验结果时，治疗方案要做出适当的调整。
- 新版指南推荐将耐多药治疗方案作为各国的标准治疗方案之一，适用于已确诊的耐多药结核病病例和耐多药可能性高的患者（在等待药敏试验结果期间）。新版指南也对无法对复治患者常规开展药敏试验的国家提出了临时建议。
- 鉴于国际经费机制的不断完善，缺乏耐多药治疗资源已不再成为向耐多药可能性高的患者提供一线药物复治方案（以往称为“二类治疗方案”）的合理依据了。
- 之前的版本推荐所有结核病患者在丢失或复发后返回接受8个月一线药物复治方案的治疗。相比之下，新版纳入了另外一种可能性，即在某些国家有些患者的耐多药结核病水平很高，在等待药敏试验结果期间可进行耐多药治疗。
- 世界卫生组织不打算为耐多药可能性设定高、中、低的阈值。国家结核病防治规划可根据特定患者组的耐多药水平界定本国的“低”、“中”和“高”耐多药水平，此外还需要考虑其他因素，例如项目扩展期间的耐多药治疗资源以及会增加死于耐多药结核病的短期风险的伴随疾病（例如艾滋病）。
- 指南中推荐的国家耐药监测、世界卫生组织对于耐多药水平的估计以及其他数据来源可为各国确定患者组的标准治疗方案提供依据。
- 间歇用药不再适用于接受8个月一线药物复治方案治疗的既往治疗患者。

第4章：治疗督导

- 完成强化期治疗后进行痰涂片镜检是一项条件性建议，它不是强烈建议，因为此时难以通过涂片阳性预测复发或治疗前异烟肼耐药（附件2）。但是，它在发现患者督导问题和监控项目绩效方面的效用再次得到了确认。
- 此外，新版建议：强化期结束时如果新患者为涂阳，则应在治疗第3个月结束时再次进行痰涂片镜检。如仍为阳性，则应进行培养和药敏试验。
- 新版不再推荐为治疗第2个月结束时涂阳的患者延长强化期治疗。
- 在既往治疗患者中，如果强化期结束时（第3个月）痰标本为阳性，新版指南建议进行痰培养和药敏试验，而不要等到第5个月（第三版推荐的做法）。
- 治愈需考虑培养结果。
- 现在，治疗期间任何时候发现患者拥有耐多药结核病菌株即为“治疗失败”。要对他们进行再次登记，并启动耐多药治疗方案。

- 对于耐多药结核病患者来说，本版指南建议使用耐多药结核病登记本和队列分析方法。
- 已经修改了针对抗结核药物副作用的症状处理方法。

第5章：艾滋病与活动性结核病的共同管理

- 推荐医务人员对所有已知结核病患者或疑似患者开展人类免疫缺陷病毒检测，无论本国的艾滋病疫情如何。
- 新版指南纳入了最新的世界卫生组织建议，即当人类免疫缺陷病毒感染者诊断出结核病时须尽快启动复方新诺明治疗。
- 对于已知人类免疫缺陷病毒阳性的结核病患者和所有艾滋病流行地区的新患者来说，强烈推荐强化期每日一剂的方案。强化期每周三剂不再是可行的备选方案。
- 新版指南纳入了当前世界卫生组织对于抗病毒治疗及其启动时机的建议。
- 推荐在开始结核病治疗时对所有HIV感染者进行药敏试验。

第6章：督导和患者支持

- 在确保治疗依从性方面，指南介绍了患者、结核病防治规划人员、社区和其他医务人员发挥的作用。每名结核病患者都要有一名治疗支持者，可以是卫生工作者、经过培训和受监督的社区成员或家人。
- 治疗督导是解决患者需求的一整套患者支持方案的一项内容。

第7章：耐药结核病治疗

- 本章经过了大幅修订，体现了世界卫生组织最近有关耐药结核规划管理的建议。

第8章：肺外结核病治疗和特殊情形下的结核病治疗

- 虽然世界卫生组织仍建议对肺外结核和肺结核采取同样的治疗方案，但第四版参考了其他指南，建议对结核性脑膜炎、骨结核或关节结核进行更长时间的治疗。
- 对于之前就患有肝病的结核病患者，第四版推荐的治疗方案含有一种、两种或不含有肝毒性药物。9个月的利福平和乙胺丁醇治疗方案已不再是一种备选方案了。
- 对于肾衰竭的结核病患者来说，新版指南推荐6个月的治疗方案，包含异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺，而之前的版本则删去了吡嗪酰胺。本版指南建议使用乙胺丁醇（15 mg/kg）和吡嗪酰胺（25 mg/kg），每周三次。本版指南不推荐对肾衰竭患者使用链霉素；但是，如果必须使用的话，应为每周二至三次，每次15mg/kg，同时监测药物水平。

附件

附件1

- 利福平：提供了一个与利福平相互作用的药物清单。
- 链霉素：对老年人和体重不足50kg的成年人的剂量进行调整。
- 乙胺丁醇：肌酐清除率 <50 ml/分钟不再被列为一种禁忌症。提供了针对肾衰竭的剂量调整说明。

附件2

- 这一新的附件描述了制定建议时的证据基础和考虑事项。

附件3

- 该附件描述了最为重要的治疗转归。

附件4

- 这一新的附件描述了实施和评估强烈建议的步骤。

附件5

- 该附件为有关七大问题的未来研究提供了建议。

附件6

- 这一新的附件列出了指南编写组和外部评审小组的成员。

简介

1.1 本章目的

本章介绍了第四版指南的目的、目标受众、范围和编写情况。它还解释了需要新的版本的原因，并为下一次修订拟定了日期。

1.2 指南的目的

本指南的主要目的是帮助国家结核病防治规划（NTP）制定结核病治疗政策，以便促进患者的治愈：治愈患者可以避免死亡、复发、获得性耐药及结核病在社区的传播。更进一步的目的是为公立和私营部门的医生提供指导。

1.3 目标受众

本指南的目标受众主要是国家结核病防治规划的管理人员和工作人员，以及中央和地方公立和私营卫生保健机构内的其他结核病医务人员。

在本指南中，“国家结核病防治规划管理人员”是指负责结核病防治规划的卫生部官员或由卫生部、卫生部官员委派的人员。

1.4 范围

本指南讲述的是成年人活动性结核病的治疗，但不涉及其他出版物已经详细叙述的许多相关主题，例如诊断、涂片镜检的实验室标准、快速药敏试验的应用方案、儿童结核病、药品采购和供应管理、感染控制、加强HIV感染者的病例发现以及异烟肼预防性治疗。

1.5 为何需要新版本？

随着DOTS策略的广泛实施，全球结核病防治工作取得了重大进展。“遏制结核病策略”于2006年开始实施，它以DOTS的成果为基础，并致力于加强DOTS⁽¹⁾：新的目标包括以患者为中心的治疗的普遍可及，以及预防结核病/艾滋病双重感染和耐多药结核。“遏制结核病策略”和实施新策略的“全球计划”⁽²⁾使修订现有指南⁽³⁾及制定第四版指南成为必然。

以前，结核病防治活动重点是最具传染性的患者 – 痰涂片阳性肺结核患者⁽³⁾。而“遏制结核病策略”强调高质量的以患者为中心的治疗对于所有结核病患者的普遍可及⁽¹⁾。但是，高度传染性的涂阳患者仍然是结核病防治工作其他领域关注的重点，包括接触者追踪和感染控制。《结核病关怀患者宪章》明确说明所有结核病患者“都有免费、公平地获得结核病诊疗服务的权力”⁽⁴⁾。

因此，第四版指南摒弃了将患者分为类别I至IV的分类方法¹。根据之前的重要性分类，涂阴结核病患者属于第三类，耐多药结核病患者属于第四类。在做出治疗决定时，将涂阴患者归为第三类已经说不通了，因为如果他们同时感染了HIV的话，则他们的死亡率是很高的。同样，耐多药结核病患者也不应被归为第四类，原因是他们的死亡率很高，且目前亟需防止这些最致命的结核病菌株的传播。

为取代类别I至IV，第四版指南根据耐药可能性对患者进行分组（以及针对各组所推荐的标准治疗方案）。耐药性是决定治疗成功的关键因素，既往结核治疗会增加耐药的风险^{5, 6}。本版里所用的患者登记类别与报告和登记系统所用的类别是一致的，它们将新患者和既往治疗患者区别开来⁷。既往治疗患者登记类别是基于既往治疗转归：失败、复发和丢失。

第四版将HIV感染和耐多药结核病的发现及治疗融合在一起，因此将有助于实现“遏制结核病策略”中的高质量耐多药结核病和艾滋病关怀服务的普遍可及。

在HIV发现方面，本版纳入了世界卫生组织最近的建议，即在各种类型的艾滋病疫情中（低流行、局部流行或广泛流行）由医务人员对结核病确诊患者或疑似患者发起HIV检测⁸。对于HIV感染者的结核病治疗来说，系统评估得出了有关治疗时间和间歇治疗方案作用的新建议（参见第5章）。新版指南还包括世界卫生组织最近关于所有HIV感染者结核病治疗开始时进行药敏试验的建议⁹，以及有关抗病毒治疗（ART）方案的时机和类型的建议¹⁰。

耐多药结核病新的发展也使这次修订成为必然。在耐多药结核病诊疗服务普遍可及原则的基础上，《耐多药结核病与广泛耐药结核病防治计划（2007–2008年）》¹¹呼吁在2015年之前所有国家实现耐多药结核病诊疗服务的可及。即便是耐多药结核病低流行的国家，也有既往治疗结核病患者 – 他们患耐多药结核病的可能性是新患者的五倍（参见3.6节）。

确保耐多药结核病诊断的普遍可及性方面，第四版重申了现有的世界卫生组织建议²，即所有既往治疗患者在治疗开始时应接受培养和药敏试验，以便尽早确诊耐多药结核病²。其中还融入了世界卫生组织有关通过培养和药敏试验确认治疗失败的建议⁹。为了在治疗第五个月结束前检测出耐多药，本版指南纳入了现有的世界卫生组织建议⁹ – 如果患者在治疗第三个月结束时仍为涂阳，则应接受培养和药敏试验。

新版指南的第2章至第5章讨论了*结核分枝杆菌*鉴定和药敏试验的重要作用。

¹ 此外，原来患者组和治疗方案一一对应的关系这几年里得到了重新界定。推荐对类别 I 和 III 的患者采用相同的治疗方案；2004 年以后，根据规划绩效和耐药性等因素，类别 II 患者可采用不同的治疗方案。

² 该建议与《国际结核病关怀标准》及 2007 年世界卫生大会决议（呼吁在 2015 年之前实现药敏试验的普遍可及）相一致。

而上一版则基本上仅依赖涂片镜检来定义病例、确定标准治疗方案以及监测治疗反应。线性探针检测可在数小时内确定耐多药结核病，液体培养也可在数周确定（固体培养则需要数月）⁽¹²⁾。这些技术应根据国家实验室能力加强综合计划加以引进。

为实现耐多药结核病治疗的普遍可及，第四版指南包含一项新建议，即各国在其标准治疗方案中纳入一种耐多药治疗方案。对于耐多药可能性高的患者（例如6个月利福平用药方案失败的既往治疗患者）及已经确认异烟肼和利福平耐药的患者来说，在等待其药敏试验结果期间使用耐多药治疗方案是必要的。有了国际伙伴的资助¹，耐多药结核病治疗资源的缺乏已经不是给耐多药可能性高的患者提供8个月一线药物复治方案（以前称为“II类治疗方案”）的正当理由了；这一治疗方案在治疗耐多药结核病方面效果不佳，可能会使耐药性增大^(5, 13)。

采用快速药敏试验方法最终将摒弃8个月的一线药物复治方案。同时，该治疗方案仅在两种情况下得以保留。如果国家开展的是传统常规药敏试验，对于复发或丢失后返回的患者来说，在等待药敏结果期间推荐采用8个月的一线药物复治方案（如果国内数据显示其患耐多药结核病的可能性为中等，或无此类数据）。如果国内没有在治疗开始时对所有既往治疗患者进行常规药敏试验（参见3.7.3节），则可暂采用8个月的一线药物复治方案，直到实验室能力具备为止。

原则上，只有实施良好的DOTS规划才能引入耐多药治疗。在关注于治愈耐多药结核病病例之前，务必要“关上水龙头”，即加强实施较弱的规划，以避免产生耐多药结核病。根据这一原则，治疗章节²2004年的修订版要求国家结核病规划的整体实施达到一定的水准，以此作为耐多药可能性高的患者应用耐多药治疗方案的必要条件。但这在第四版中就是前提条件了。在某些DOTS覆盖有限的国家里，可能有一个地区适合开展耐多药试点项目，试点建立后，它可提供一种模式，并促进基本DOTS在更多的地区开展。但是在大多数国家，结核病防治规划中尚不具备启动耐多药防治工作的条件，要等到国家总体结核病防治规划充分具备DOTS的基本要素时才可以实施。

1.6 方法

第四版指南的制定遵循了世界卫生组织新的规程。世界卫生组织确定了修订范围，并召集外部专家组成了指南编写组。所有组员都签署了利益冲突声明，都没有利益冲突。通过指南编写组的努力，世界卫生组织确定了结核病治疗的七个主要问题（详见附件2），涵盖以下主题：

— 新患者的利福平治疗时间；

¹ 例如联合援助国际药品采购机制（及全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金）。

² 《结核病治疗：国家规划指南》，第三版。第4章“标准治疗方案”于2004年6月修订，新版本见世界卫生组织的网站。

- 新患者的用药频率；
- 异烟肼高耐药的国家新结核病患者的初始治疗方案；
- HIV感染者的结核病治疗；
- 结核病治疗期间的痰监测；
- 治疗延长；
- 复治。

对于每个问题都进行了系统评估，而后汇总了证据¹（见附件2）。

指南编写组通过电子邮件、电话会议和为期三天的会议（2008年10月21-23日）参与了指南的修订，指南编写组在为期三天的会议上达成了一致意见，确定了最终的治疗建议。建议是以证据质量、价值和成本为考虑依据的，并且还做了利害权衡。

指南编写组对各建议的强烈程度进行了分级，反映出遵循建议所产生的预期效果胜过非预期效果的可信度。虽然可信度是一个综合概念，但仍分为三个级别——强烈、条件性和不充分。证据的质量根据GRADE方法进行评估⁽¹⁴⁾。

一般/低质量的证据指对于干预效果的估计非常不确定，进一步的研究可能会对估计的可信度产生重要影响。而对于高质量的证据来说，进一步的研究不大可能改变效果估计的可信度。

强烈建议指遵循建议所产生的预期效果明显大于非预期的效果。强烈建议采用的说法是“应当”或“不应”。对于强烈建议，不提供替代方案。

条件性建议指遵循建议所产生的预期效果很可能会大于非预期的效果，但利弊关系并不确定。不确定是因为：

- 缺乏支持建议的高质量证据；
- 实施建议所带来的利益有限；
- 收益无法证明付出的成本是值得的；
- 对于成本的估计不准确。

不充分的建议指证据不足，因此，这种建议是以实地应用和专家意见为基础的。

条件性建议和不充分的建议采用的说法是“可以”。对于某些条件性建议，提供了其他选择方案。

表1.1从措辞和判断强烈程度的因素方面区分了强烈和条件性建议。强烈和条件性建议对于政策制定者、患者和医务人员也有不同的意义；表中对此进行了总结。

实施和评估强烈建议的方案见附件4。为填补决策制定所需的证据的缺口，指南编写组拟定了一系列的问题，作为进一步研究的基础；详见附件5。指南编写组成员名单见附件6。

¹ 第四版出版时，通过系统评估所收集的证据尚未公布。

有关七个重要问题的建议出现于对标准治疗（第3章）、监测（第4章）和艾滋病（第5章）的指导中。这些问题范围之外的领域已根据现有参考文献和世界卫生组织结核病政策进行了更新，但它们不是系统评估的对象，也不是指南编写组新建议的主题。

表 1.1 强烈建议与条件性建议

建议的强烈程度		
	强烈	条件性
建议的表达	“应当”或“不应”。 不提供其他选择方案。	“最好”、“可以”或 “（不）推荐”。往往有其 他选择方案。
评判强烈程度的依据		
证据质量	高质量的证据	低质量的证据
对患者和公共卫生的预期 效果和非预期效果的权衡	好处和坏处（或负担）之间的净 效益和/或差异很大、十分确定	差别很小且/或不确定
资源分配	低成本（或有关合理使用资源的 不确定性很小）	高成本（或不确定性很大）
价值和偏好方面的不确定 性；不同患者的差异性	不确定性或差异性很小	不确定性或差异性很大
意义		
对于政策制定者（包括 国家结核病防治规划管理 人员）来说	制定政策时需要采纳建议	决策需要广泛的讨论
对于患者来说	大多数患者愿意采用推荐的做法	推荐的做法可在灵活性和可 接受性的基础上进行调整
对于医务人员来说	应当根据推荐的做法对大多数患 者进行治疗。遵循该建议是确保 优质诊疗的合理措施	

指南草案在外部评审组内部进行了传阅（成员名单见附件6），该评审组的成员包括高负担国家结核病防治规划管理人员、世界卫生组织结核病防治策略、技术和顾问工作组（STAG-TB）成员以及在高负担国家工作的六名地区结核病顾问和结核病卫生官员。

适当采纳了外部评审组的意见，外部评审人员与指南编写组之间的少数分歧通过电子邮件得以磋商解决。

1.7 国际结核病关怀标准

《国际结核病关怀标准》（ISTC）⁽¹⁵⁾描述了所有医生都应当实现的广泛接受的结核病关怀水准。在这一新版指南中，对适用的ISTC标准的引用有助于公立和私营部门的医务人员确保标准得以落实。

1.8 失效日期

世界卫生组织遏制结核病部将在3至5年后对本指南进行评估和更新，或是在新证据、治疗方案或诊断检验出现后根据需要进行修订。

参考文献

1. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet*, 2006, 367:952–955.
2. *The global plan to stop TB, 2006–2015*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
4. *Patients' charter for tuberculosis care: patients' rights and responsibilities*. Geneva, World Care Council, 2006 (available at: www.who.int/tb/publications/2006/patients_charter.pdf).
5. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
6. Aziz MA et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*, 2006, 368:2142–2154.
7. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; available at: www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html).
8. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007.
9. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
10. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited*

- settings: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.
11. *The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).
 12. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR TB: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008 (available at: www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf).
 13. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:607–608.
 14. Guyatt GH et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 2008, 336:924–926.
 15. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.

病例定义

2.1 本章目的

本章介绍如下内容：

- 确定结核病病例定义的目的；
- 结核病病例定义及疑似病例和确诊病例的定义；
- 对于治疗患者及评估结核病防治规划和监测疫情十分重要的结核病病例其他特征。

结核病诊断指由卫生工作者（医生、护士、护理人员或其他人）确认活动性病例，即因 *结核分枝杆菌* 而发病的患者。国家结核病防治规划的作用是不同的：负责确保确诊病例得到登记⁽¹⁾，满足病例定义或确诊病例的定义，适当施治，并评估治疗转归¹。

所有医务人员必须根据适用的法律规定向地方公共卫生机构报告新结核病病例和复治结核病病例，以及他们的治疗转归（ISTC的标准21⁽⁵⁾）。国家结核病防治规划要确保登记和报告结核病病例的重要特征，以便适当施治，并向治疗医生提供反馈⁽⁶⁾。分析这类报告还有助于国家结核病防治规划管理人员监测趋势，并评估各级结核病防治活动的有效性。

2.2 定义结核病病例的目的

结核病病例的统一界定有助于：

- 正确地登记患者和发现病例；
- 选择适当的标准治疗方案（参见第3章）；
- 规范结核病防治数据收集流程；
- 根据地点、细菌学和治疗史评估病例的比例；
- 治疗转归的队列分析；
- 准确监测趋势，并评估地方、国家和全球结核病防治规划的有效性。

2.3 病例定义

以下结核病病例定义的依据是诊断的确定性水平及是否有实验室确认。

- **结核病可疑者。**出现结核病症状或体征的任何人。肺结核最常见的症状是咳

¹ 国家结核病防治规划还会通过对咳嗽就医人员进行痰检⁽²⁾、接触者筛查⁽³⁾和 HIV 感染者/艾滋病患者筛查⁽⁴⁾来提高病例发现。

嗽咳痰两周以上¹，可能还会伴随其他呼吸道症状（气短、胸痛、咳血）和/或全身症状（食欲不振、体重减轻、发热、盗汗和疲劳）²。

- **结核病病例。**结核病确诊病例（如下定义）或由卫生工作者（临床医生或其他执业医师）诊断出的、并决定采用完整的结核病疗程予以治疗的病例。

注：任何接受结核病治疗的个人都应当作为一个病例记录在案。不完整的“试验性”结核病治疗不应成为一种诊断方法。

- **结核病确诊病例。**通过培养或较新的手段（例如分子线性探针检测）从临床标本中发现有*结核分枝杆菌*复合群的患者。如果国内实验室缺乏常规鉴定*结核分枝杆菌*的能力的话，对于一次或一次以上初步痰涂片抗酸杆菌检查呈阳性的肺结核病例，也可考虑将其确定为“确诊”病例，前提是有完备的盲法复检室间质量保证（EQA）系统³。

结核病病例也可根据以下标准分类：

- 发病部位；
- 细菌学结果（包括耐药性）；
- 既往治疗史；
- 患者的HIV感染状况。

下文对这些结核病病例的主要特征进行了探讨。

2.4 结核病发病部位

总体而言，不论发病部位在哪儿，推荐的治疗方案是相似的（参见8.2节）。确定发病部位对于登记和报告是很重要的，也有助于确定传染性更强的患者—肺部感染患者（再通过痰涂片结果进一步细分—参见下面的2.5节）。

肺结核（PTB）指肺实质感染的结核病病例（定义如上）。粟粒性结核病属于肺结核，原因是肺部出现了损害。结核性胸腔淋巴结肿大（纵膈和/或肺门）或结核性胸腔积液（没有出现肺部X光异常）属于肺外结核病例。既出现肺结核又出现肺外结核的患者应被划为肺结核病例。

肺外结核指累及肺部以外器官的结核病病例（定义如上），例如胸膜、淋巴结、腹部、泌尿生殖道、皮肤、关节和骨骼、脑膜。诊断应以至少一件确诊的*结核分枝杆菌*的标本为基础，或以与活动性肺外结核相一致的组织学证据或有力的临床证据为基础，并且要由医生决定进行全程结核病化疗。累及多个部位的肺外结核的病例定义取决于最严重疾病形式的部位。除非通过培养确定肺外结核病例是由*结核分枝杆菌*引起的，否则不符合上面2.3节中的“结核病确诊病

¹ 国际结核病关怀标准的标准 1⁽⁵⁾指出：所有出现 2-3 周或以上的无法解释的咳嗽咳痰的个体都应接受结核病检查。

² “疑似结核病患者”的定义取决于其他具体因素，包括患者的年龄和 HIV 感染状况、人群当中的艾滋病流行情况及结核病流行情况。

³ 参见：www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html。

例”定义。

2.5 细菌学结果

细菌学指肺结核病例的涂片结果以及通过培养或其他新方法鉴定 *结核分枝杆菌*。培养和药敏试验的内容见3.8.1节。有关耐多药结核病病例的定义，请参见参考文献7。

ISTC的标准2⁽⁵⁾指出所有肺结核可疑者应至少提交两份痰标本，由具备质量保证的实验室进行镜检。如果可能的话，至少应获取一份晨痰，原因是此时的痰样产出量最大。ISTC标准4指出胸部X光检查提示结核病的所有患者应提交痰标本进行微生物学检查⁽⁵⁾。

涂阳病例是最具传染性的，最容易在所处环境中造成传染；他们是感染控制措施⁽²⁾和接触者调查⁽³⁾关注的焦点。对于这些患者来说，有关治疗进展的细菌监测是最可行的（参见第4章）。

发现涂阴病例也同样重要，特别是在HIV感染者中，原因是他们的死亡率高于涂阳肺结核病例⁽⁴⁾。有关HIV感染者涂阴病例的诊断流程请参见参考文献4。

如果治疗开始时有一个或一个以上的痰标本呈抗酸杆菌阳性，那么考虑该肺结核病例为涂阳病例（前提是有完善的盲法复检EQA系统¹⁾）。

新涂阳肺结核病例定义的依据是在有完善的EQA系统的国家，在至少一个痰标本内至少有一个抗酸杆菌（AFB+）。（参见www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index1.html。）

涂阳肺结核病例具备的特征：

A. 痰标本涂阴，但 *结核分枝杆菌* 培阳：

- 当国内有完善的EQA系统时，如果工作量大，人力资源有限，并且治疗开始时至少有两个痰标本呈AFB阴性²，那么该肺结核病例可视为涂阴（参见<http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index2.html>）；
- 当某地区孕妇的HIV现患率>1%或结核病患者HIV现患率≥5%时，应对痰涂阴患者进行 *结核分枝杆菌* 痰培养，以确诊结核病⁽⁴⁾。

或者

B. 符合下述诊断标准：⁽⁶⁻⁸⁾

- 临床医生决定施以全程抗结核治疗；以及
- 符合活动性肺结核特征的X光异常结果，并且

¹ 如果国内没有完善的EQA的话，第三版指南中的定义适用于：
涂阳肺结核病例被定义为：

- a. 两个或以上最初痰涂片检查呈抗酸杆菌阳性，或者
- b. 一个痰涂片检查呈抗酸杆菌阳性，并且医生确定的符合活动性肺结核特征的X光异常结果，或者
- c. 一个痰涂片呈抗酸杆菌阳性，并且 *结核分枝杆菌* 培养阳性。

² 并且无涂阳标本。

— 证明HIV感染的实验室证据或有力的临床证据

或:

— 如为HIV阴性（或居住在艾滋病低流行地区，HIV感染状况未知），对广谱抗生素（不包括抗结核药物、氟喹诺酮类药物和氨基糖甙类药物）治疗的反应没有改善。

无涂片结果的肺结核病例不再归为涂阴病例⁽⁴⁾；结核病登记本⁽⁶⁾和世界卫生组织每年对各国的调查将其记录为“未查痰”。

对于疑似肺外结核患者来说，标本应从疑似部位获取（ISTC标准3⁽⁵⁾）。如果可以的话，还应进行培养和组织病理学检查。此外，胸部X光检查和痰检可能会有用处，特别是对于HIV感染者而言。

2.6 既往治疗史：患者登记类别

登记时，每名符合病例定义的患者还会根据其既往结核病治疗史进行分类，同时还要记录治疗转归（如果知道的话）。确定既往治疗患者是很重要的，原因是他们出现耐药性（包括耐多药结核病）的风险较大（参见3.6节）。开始治疗时，应收集所有既往治疗患者的痰标本进行培养和药敏试验。治疗取决于患者是否为复发，或是否为丢失后返回，或是否为既往治疗失败后返回（参见3.7节）。区分新患者和既往治疗患者，以及区分既往治疗患者当中的子类别对于监测结核病疫情和规划绩效也很重要。

新患者从未接受过结核病治疗，或服用抗结核药物不足一个月。新患者的细菌学结果可能呈阳性或阴性，任何部位都有可能发病。

既往治疗患者服用过一个月或一个月以上的抗结核药物，细菌学结果可能呈阳性或阴性，任何部位都有可能发病。可根据最近的治疗转归进一步对他们进行分类，见表2.1。

第二个疗程或随后的疗程结束时（或返回后）涂阳的患者不再被定义为“慢性”病例。应根据他们最近的复治疗程的转归（复发、丢失或失败）对他们进行分类。

表 2.1 最近结核病治疗转归的登记类别

登记类别 (任何部位发病)		细菌学 ^a	最近的治疗转归 (见表4.1中的定义)
新患者		+ 或 -	-
既往治疗	复发	+	治愈 治疗完成
	失败	+	治疗失败
	丢失	+	丢失
转入: 从其他结核病登记机构转来继续接受治疗的患者		+ 或 -	在治
其他		+ 或 -	不符合上述定义的所有病例, 例如以下患者: - 不知道是否曾经接受过治疗; - 有过既往治疗, 但不知道既往治疗的转归^{b(3, 8)}; 以及/或 - 涂阴肺结核患者或细菌阴性肺外结核患者返回接受治疗^{b (3)}

^a + 指涂阳、培阳或其他鉴定 *结核分枝杆菌* 的新检测方法的结果呈阳性
- 指检测标本呈阴性。
^b 在上述其他世界卫生组织文件中被定义为“其他复治”。

2.7 HIV感染状况

确定并记录患者的HIV感染状况对于确定治疗方案十分关键（参见第3章和第5章），并且对于监测趋势和评估规划绩效也很关键。世界卫生组织修订后的结核病治疗卡和结核病登记本包括HIV检测日期、开始复方新诺明治疗的日期及开始抗病毒治疗的日期。第5章会更为全面地探讨这些重要的干预措施。

参考文献

1. *Engaging all health care providers in TB control: guidance on implementing public-private mix approaches*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.360).
2. *WHO policy on TB infection control in health care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
3. *Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.40).
4. *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent*

- and resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.1).
5. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
 6. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; available at: www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html).
 7. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
 8. *Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).

标准治疗方案

3.1 本章目的

本章介绍如下内容：

- 治疗的目的；
- 成年人服用一线抗结核药物的推荐剂量；
- 新患者和既往治疗患者的治疗方案；
- 为既定患者组选择治疗方案的考虑事项；
- 为既定患者组选择治疗方案的依据。

特殊情况下（妊娠、同时使用口服避孕药、肝病和肾衰竭）选择结核病治疗方案的详细信息，参见第8章；有关HIV感染者结核病治疗的详细信息，参见第5章。

3.2 治疗的目的

结核病治疗的目的是：

- 治愈患者，恢复生活质量和生产力；
- 防止结核病或其晚期效应致死；
- 防止结核病复发；
- 减少结核病的传播；
- 防止耐药的发展和传播。

3.3 基本抗结核药物

表3.1列出了基本抗结核药物，以及根据患者体重规定的推荐剂量。

有关世界卫生组织推荐的抗结核药物剂型和固定剂量复合剂的详细信息，参见世界卫生组织的《基本药物示范目录》（请登录www.who.int/medicines/public-Ationas/essentialmedicines/en）。各国抗结核药物的剂型和组合应参照该目录。（还可参见世界卫生组织的《示范处方集》，可登录www.who.int/selection_me www.who.int/selection_medicines/list/en。）

为促进药物采购、分发和患者的治疗管理，可将每日剂量按照3到4个体重范围进行规范化 – 例如30-39 kg、40-54 kg、55-70 kg和70 kg以上，与“全球药品管理中心”药盒一样。（还可参见参考文献 1。）

卫生部应保证所有抗结核药物的质量，并将抗结核药物管理纳入其他基本药物的管理当中。

附件1提供了基本抗结核药物的其他信息，包括禁忌症、防范措施、孕妇用药、不良反应和药物相互作用。间歇给药见下文3.5.1节。

表 3.1 成人服用一线抗结核药物的推荐剂量

	推荐剂量			
	每日一次		每周三次	
	剂量和范围 (mg/kg 体重)	最大量 (mg)	剂量和范围 (mg/kg 体重)	每日最大量 (mg)
异烟肼	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
利福平	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
吡嗪酰胺	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
乙胺丁醇	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
链霉素 ^a	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

^a 60岁以上的患者可能无法忍受每日500–750 mg以上的剂量，所以某些指南建议将剂量减为每天10 mg/kg⁽²⁾。体重不足50kg的患者可能无法忍受每日500–750 mg以上的剂量（世界卫生组织的《示范处方集》（2008年），www.who.int/selection_medicines/list/en/）。

3.3.1 抗结核药物的固定剂量复合剂

虽然第四版中没有对抗结核药物的固定剂量复合剂（FDCs）依据进行系统评估，但世界卫生组织仍然推荐使用固定剂量复合剂，ISTC的标准8也是如此⁽³⁾。固定剂量复合剂可以防止单药治疗引发的耐药。有了固定剂量复合剂，患者就无法随意挑选想服用的药物。由于剂量建议更为直接，所以处方错误发生的可能性会减小，同时根据患者体重调整剂量也更容易些。服用的药片数量减少，因此可以提高患者的依从性。

在DOTS规划的早期研究中，虽然有生态学证据显示固定剂量复合剂对于预防耐药性有一定的作用，但固定剂量复合剂对于改善依从性的直接证据却很有限⁽⁴⁾。最近一项多中心试验发现，固定剂量复合剂与单药具有同等效力，且更容易为患者所接受⁽⁵⁾。但是，治愈和复发评估是以涂片镜检为基础，而不是以培养为基础。刚刚完成一项多中心试验（Union研究C），该试验旨在评估强化期四药固定剂量复合剂与单药在效力、可接受性和毒性方面的差异，结果很快就会得出。世界卫生组织/TDR很快就会完成一项包括药代动力学评估在内的另一项多中心研究。

质量保证对于确保固定剂量复合剂组成药物的充分生物利用度非常重要¹。采用固定剂量复合剂并不排斥患者服用单药的需求，这是因为有些患者会产生药物毒性或不耐受性，或对复合剂内特定药物存在禁忌症。

3.3.2 患者药盒

结核病患者药盒包含个体患者的完整疗程，从而确保结核病患者在整个疗程

¹ 参见“全球药品管理中心”，www.stoptb.org/gdf/drugsupply/quality_sourcing_process.asp。

中不会断药。药盒为卫生工作者提供一个容器，里面包含所需强度和数量的所有必需药物。这样可以减少混乱和浪费，使规律治疗变得更加容易；避免断药还有助于维护患者对卫生系统的信心。此外，患者对药盒可能会有一种“所有权”意识，从而鼓励患者完成整个疗程 – 在就诊过程中患者可以清楚地看到治愈疾病所需服用的药物数量⁽¹⁾。

应当注意的是，即使采用结核病患者药盒，仍然需要实施直接面视督导治疗（DOT）。

3.4 既定患者组的标准治疗方案

标准治疗指既定患者组内所有患者都接受同样的治疗方案。标准治疗方案与个体化治疗方案相比有以下优势：

- 处方错误减少，从而降低耐药风险；
- 促进药物需求的估算，采购、分发和监控；
- 有助于员工培训；
- 降低成本；
- 当患者从一个地区转移到另一个地区时，维持定期的药物供应变得更加容易；
- 结果评估变得方便，结果具有可比性。

确定标准治疗方案时，应根据登记和报告中的患者登记类别对患者进行分组，这样可以区分新患者和既往治疗患者。既往治疗患者的登记类别是以前治疗结果为基础：失败、复发和丢失（参见第2章）。

不同患者登记类别的推荐治疗方案见表3.2、3.3和3.4。有关推荐治疗方案的更多证据和意见，参考附件2。

3.5 新患者

新患者指没有既往结核病治疗史或服用抗结核药物不足一个月的患者（无论其涂片或培养结果呈阳性与否）（参见2.6节）。

3.5.1 假定或已知患有药敏结核病的新患者

假定新患者患有药敏结核病，除非遇到以下两种特例：

- 新患者中的异烟肼耐药率很高（参见3.5.2节）。
或
- 已知新患者是在接触耐药结核病患者后发展成为活动性结核病；可能与源病例有着类似的耐药谱⁽⁶⁾，开始治疗时应进行药敏试验。在等待患者药敏试验结果期间，可根据假定源病例的药敏试验结果开始治疗。

2个月利福平用药方案（2HRZE/6HE）比6个月利福平用药方案

（2HRZE/4HR）更容易出现复发和死亡的情况⁽⁷⁾。因此，世界卫生组织针对假定或已知患有药敏结核病的新患者提出了以下建议。（亦可参见ISTC的标准8⁽³⁾。）

● 建议1.1

新肺结核患者的治疗方案应包含6个月的利福平治疗：2HRZE/4HR

（强烈/充分的证据）

附注a： 建议1.1也适用于肺外结核（中枢神经系统结核、骨结核或关节结核除外，某些专家建议对此进行更长时间的治疗）（参见第8章）。

附注b： 世界卫生组织建议国家结核病防治规划为所有结核病患者提供督导和支持，以确保完成整个疗程。

附注c： 世界卫生组织建议开展耐药性调查（或监测），以便监测治疗的效果，以及便于设计标准治疗方案。

● 建议1.2

2HRZE/6HE 治疗方案应逐渐停用

（强烈/充分的证据）

在HIV阴性患者的用药频率方面，系统评估没有发现每日一剂或每周三剂的治疗方案在失败率或复发率方面有明显的差异⁽⁷⁾。但是，在整个疗程期间每周三剂的患者出现获得性耐药的比率要高于整个疗程每日一剂的患者。对于治疗前出现异烟肼耐药的患者来说，强化期内每周三剂意味着比每日一剂更高的失败率和获得性耐药率。（HIV阳性结核病患者的治疗方案详见第5章。）

● 建议2.1

如果可行的话，新肺结核患者最佳的用药频率是整个疗程期间每日一剂

（强烈/充分的证据）

建议2.1还有其他两种选择：

● 建议2.1A

新肺结核患者可在强化期内每日一剂，继续期每周三剂 [2HRZE/4(HR)₃]，前提是每一剂都要直接面视下督导

（条件性/充分或一般的证据）

● 建议2.1B

也可以整个疗程期间每周三剂 [2(HRZE)₃/4(HR)₃]，前提是每一剂都要直接面视下督导，并且患者没有感染HIV，也没有生活在艾滋病流行地区

（条件性/充分或一般的证据）

附注a： 有关HIV阳性结核病患者或生活在艾滋病流行地区的患者的治疗方案，参见建议4和第5章。

附注b： 在HIV阴性患者的用药频率方面，系统评估没有发现每日一剂或每周三剂的治疗方案在失败或复发率方面有明显的差异⁽⁷⁾。但是，在整个疗程期间每周

三剂的患者出现获得性耐药的比率要高于整个疗程期间每日一剂的患者。此外，对于治疗前出现异烟肼耐药的患者来说，强化期内每周三剂意味着比每日一剂更高的失败率和获得性耐药率。

治疗期间每周二剂的疗效证据不足⁽⁷⁾。

● **建议2.2**

新结核病患者在完整疗程中不应接受每周二剂的治疗，除非在正式研究中（强烈/充分的证据）

*附注：*现有证据显示，强化期每日一剂继续期每周两剂的疗法具有同等效力⁽⁷⁾。但是，实际操作中不推荐每周二剂的做法，原因是漏服一剂就意味着患者只接受了一半的治疗。

表3.2a和3.2b提供了针对新结核病患者标准治疗方案和用药频率。

表 3.2a 新结核病患者标准治疗方案
(假定或已知患有药敏结核病)

强化期	继续期
2个月的HRZE ^a	4个月的HR

^a 世界卫生组织不再推荐HIV阴性无空洞患者、涂阴肺结核患者或肺外结核患者在强化期治疗期间省去乙胺丁醇。对于结核性脑膜炎来说，应当使用链霉素取代乙胺丁醇。
H = 异烟肼、R = 利福平、Z = 吡嗪酰胺、E = 乙胺丁醇、S = 链霉素

表 3.2b 新结核病患者用药频率

用药频率		备注
每日一次	每日一次	最佳
每日一次	每周三次	对于接受直接面视督导治疗的任何新结核病患者来说，都是可接受的替代方案
每周三次	每周三次	前提是患者接受直接面视督导治疗，而且没有感染HIV，也没有居住在艾滋病流行地区（参见第5章）

*注：*强化期每日一剂（而不是每周三剂）可能有助于异烟肼耐药结核病患者预防获得性耐药（参见3.5.2节）。

3. 5. 2 新患者异烟肼高耐药地区

耐异烟肼结核病新患者开始治疗时，其治疗结果不如对异烟肼敏感的结核病患者，即便采用6个月利福平用药方案也一样⁽⁷⁾。全球新患者异烟肼耐药加权平均值为7.4%（耐多药除外）⁽⁸⁾。因此在全世界许多地区，大量新结核病例会因治疗前的异烟肼耐药而导致治疗结果不佳。

以下不充分的建议适用于在继续期开始前没有为新患者开展异烟肼药敏试验（或未得出结果）的国家。

● 建议3

在已知或疑似异烟肼高耐药的人群中，新结核病患者在继续期可用HRE取代HR（不充分的证据，专家意见）

考虑到乙胺丁醇的潜在好处⁽⁹⁾及其低毒性，预防耐多药的迫切需求为该建议提供了依据。但是，该建议是有条件的，详细原因见附件2。治疗异烟肼耐药结核病最有效的治疗方案尚不明确。量化乙胺丁醇在治疗前异烟肼耐药患者中“保护利福平”的能力的证据尚不足。本次修订版没有对乙胺丁醇的眼毒性进行系统评估，但永久失明的风险确实存在。因此，迫切需要进一步的研究（参见附件5），以便确定在何种异烟肼耐药水平下可在继续期向结核病防治规划的新患者标准治疗方案中加入乙胺丁醇（或其他药物）（在没有开展异烟肼药敏试验或试验结果尚不可用的情况下）。

强化期每日一剂（而不是每周三剂）还可有助于防止异烟肼耐药结核病患者获得性耐药。系统评估⁽⁷⁾发现，对于异烟肼耐药患者来说，强化期每周三剂比每日一剂更容易出现失败和获得性耐药。

表3.3提供了高异烟肼耐药地区新患者的标准治疗方案。

表 3.3 新结核病患者标准治疗方案

（新结核病例中异烟肼耐药水平很高的地区和继续期开始前没有进行异烟肼药敏试验（或未得出结果）的地区）

强化期	继续期
2个月的HRZE	4个月的HR

3.6 既往治疗患者和耐多药患者

既往结核病治疗是耐药性的一个重要决定因素⁽¹⁰⁾。2007年，既往治疗患者占到了全球登记结核病病例的很大一部分（13%）。

在各种耐药类型中，最关键的是发现耐多药（MDR）类型，因为耐多药结核病会使一线药物治疗方案疗效大减⁽¹¹⁾，并进一步增强耐药性⁽¹²⁾。迅速确定耐多药并启动二线药物耐多药治疗可以提高治愈的可能性，并防止耐药性的进一步发展和传播。鉴于其临床意义，耐多药（非任意耐药）可用来描述下文的复治患者组。

全球15%的既往治疗患者患有耐多药⁽⁹⁾，它是全球新患者中耐多药均值（3%）的5倍（图 3.1）。即使是在非洲（世界卫生组织区域中复治患者耐多药水平最低的区域），复治患者中仍然有很大一部分人（6%）患了耐多药结核病⁽⁹⁾

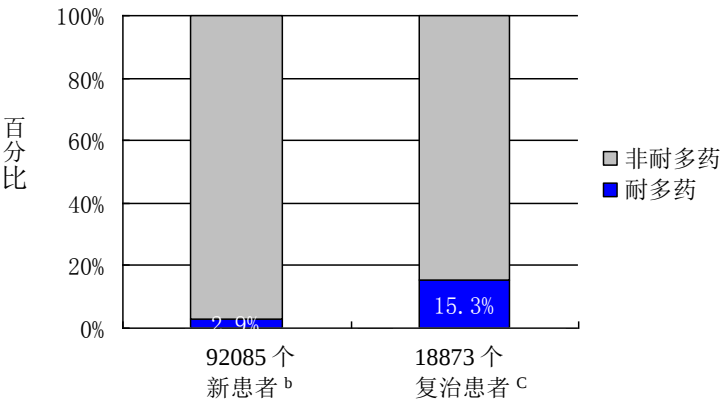
1。如果他们的耐多药没被发现并采用二线药物进行治疗，则这些患者的治疗结果将会很差，他们会在社区内传播耐多药。

世界卫生组织来自10个国家的监测数据发现，丢失或复发后返回患者的耐多药水平为32%，而既往治疗失败患者的耐多药水平要高得多（49%）（图 3.2）

2。其他研究显示，既往治疗失败患者中的耐多药水平高达80–90%^(10–16)。附件2中的模型预测，当首次6个月利福平治疗失败后，50–94%的患者会患上耐多药结核病（2个月利福平治疗方案失败后患者的耐多药水平为4–56%）。

许多因素影响着既往治疗患者的耐多药水平，该水平在各地区之间可能差异很大。因此，将复治患者组界定为耐多药中等可能性或高可能性时需要参考国内有关类似患者人群的具体数据，以及下文3.8节中讨论的其他因素。

图 3.1 耐药性调查显示的新患者和复治结核病患者中耐多药结核病的加权平均值（1994–2007年）^a



^a 来源：全球结核病耐药监测：第四次全球报告。日内瓦，世界卫生组织（2008）⁽⁸⁾。

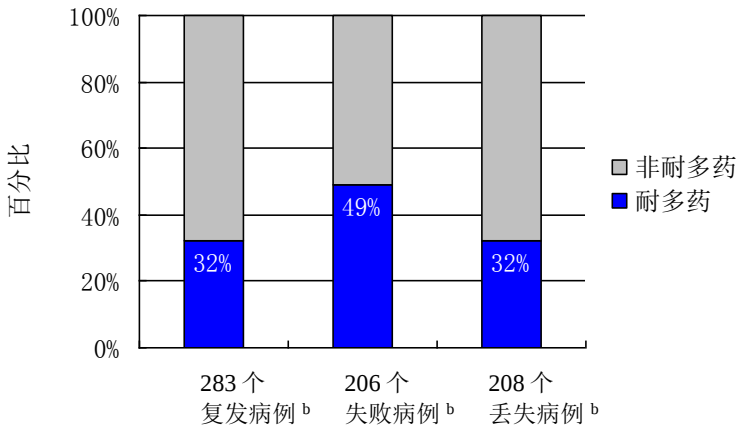
^b 数据来自于105个国家或127个地区。

^c 数据来自于94个国家或109个地区。

¹ 在非洲 46 个国家中，有 6 个国家从 2002 年开始报告耐药数据；22 个国家（代表该区域 72% 的病例）从 1994 年开始报告数据（5, p. 90）。

² 只有 10 个国家从 1997 年开始根据复治病例子类别报告耐药监测数据。

图 3.2 10个国家耐药性调查和监测显示的复治结核病患者中的耐多药情况
(1997–2007年) ^a



^a 来源: van gemert w et al. 既往治疗结核病患者亚组中的耐多药: 12个地区的数据分析。提交于: 墨西哥坎昆第40届世界肺部健康大会 (2009年12月3–7日)。

^b 数据来自于10个国家的12个地区。

3.7 既往治疗患者的标准治疗方案

《全球遏制结核病计划 (2006–2015年)》设定了一项目标, 即到2015年让所有既往治疗患者在治疗开始时都能接受药敏试验⁽¹⁷⁾。此举旨在尽早发现耐多药患者, 以便给予适当治疗。(亦可参见ISTC的标准11⁽³⁾。)

● 建议7.1

治疗开始时或开始前应收集所有既往治疗结核病患者培养和药敏试验所需的标本。至少应针对异烟肼和利福平开展药敏试验

使用复治的方法取决于国内的实验室能力, 尤其是当 (或如果) 能得到个体患者的药敏试验结果时。采用快速分子药敏试验方法的国家^(18, 19)在1至2天内可以得出利福平/异烟肼的试验结果; 通过这些结果可以确定对个体患者采用哪套治疗方案 (3.7.1节)。

采用传统药敏试验方法获得结果需要数周 (液体培养) 或数月 (固体培养)。由于存在这样一种延迟, 采用传统方法的国家在等待药敏试验结果期间需要开始经验治疗方案。经验复治方案的选择见下文3.7.2节。

无法常规给复治患者开展药敏试验时, 可以采用临时方案, 同时继续加强实验室系统建设。

许多国家的耐药监测或调查显示, 既往疗程失败的患者非常容易发展为耐多药 (尤其是当治疗方案包含6个月的利福平时, 见附件2)。因此, 既往疗程失败患者应接受经验耐多药治疗方案。耐药监测或调查通常显示, 复发患者或丢失后

返回患者出现耐多药的可能性为中低水平；这样的患者可接受一线药物复治方案。但是，不同登记类别患者的耐多药水平也会因地域而有所不同¹。

但是必须指出的是，临床试验证据并不支持一线药物复治方案。一线药物复治方案主要应用于原发耐药低流行地区以及最初两个月的治疗方案中包括利福平的既往治疗患者⁽²⁰⁾。

有关治疗失败患者具有高耐多药可能性（以及复发或丢失患者具有中等耐多药可能性）的假设可能需要修改，依据是这些患者登记类别中发现的耐多药水平以及下文3.8节中的考虑事项。

若干其它考虑事项（3.8节中有所阐述）会对国家结核病防治规划标注为“高”的耐多药水平产生影响。（亦可参见ISTC的标准12⁽³⁾。）

如果国家处在过渡阶段（国内某些地区通常没有常规药敏试验结果可用，而其他地区有；或者某些实验室采用快速药敏试验方法，而其他实验室则使用传统药敏试验方法），则需要综合采用各种方法。

3.7.1 快速药敏试验方法可用地区的既往治疗患者

通过线性探针检测法可在1至2天内²基本确认³或排除耐多药，这样便可在治疗开始时利用试验结果指导治疗方案的选择。

● 建议7.2

若当地可开展快速分子药敏试验，应当根据试验结果选择治疗方案

有关快速分子试验的详细信息，参见下文3.8.1节。

3.7.2 可得到传统药敏试验结果地区的既往治疗患者

为传统的培养和药敏试验获取标本不应延误治疗。经验治疗方案往往以耐药监测数据为基础，等待传统药敏试验结果（液体或固体培养）期间可采用这种方案，并且应立即启动⁴。如果患者病情严重或疾病发展迅速，立即启动经验治疗方案就显得尤为重要。在等待药敏试验结果期间，为患者启动经验治疗方案可以避免临床恶化。此外，经验治疗使得患者的传染性减小，从而传播给接触者的风险也相应减小。

在等待传统药敏试验结果期间，世界卫生组织建议为耐多药高可能性患者

¹ 如果耐药性调查显示复发患者或丢失后返回患者具有较高的耐多药水平，则他们需要接受耐多药治疗方案。同样，如果国家数据显示既往治疗失败患者的耐多药水平很低，则国家结核病防治规划可决定采用一线药物复治方案。更多详情参见 3.8 节。

² 来自于痰标本或痰标本的细菌学培养。

³ 线性探针检测可发现单独的利福平耐药性或利福平和异烟肼的双重耐药。当单独的利福平耐药性作为耐多药的标志时，耐多药检测的总体准确率很高（19）。

⁴ 在某些曾接受多次治疗的个体患者中，如果患者临床表现稳定且传播已经得到预防，则可以等待得到药敏试验结果时再开始治疗。但是在多数国家，全面的感染控制措施还没有落实到位。

组提供经验耐多药治疗方案¹，并建议为耐多药中低可能性患者组提供一线药物复治方案（表 3.4）。

● 建议7.3

在没有常规快速分子药敏试验结果用于指导患者管理的地区，经验治疗应按如下建议展开：

● 建议7.3.1

治疗失败²的结核病患者或其他耐多药结核病可能性高的患者组应接受经验耐多药治疗方案

*附注a：*在没有培养和药敏试验结果的情况下，实施耐多药治疗方案前应对患者进行临床评估。

*附注b：*耐多药结核病可能性高的患者还包括复发患者或第二疗程或随后疗程后丢失的患者。亦可参见3.8.2节。

● 建议7.3.2

如果国家数据显示接受第一个疗程后，在丢失或复发后返回的结核病患者的耐多药可能性为中低，或此类数据不可用时，这些患者可接受包含一线药物 2HRZES/1HRZE/5HRE的复治方案

*附注：*当得出药敏试验结果时，应适当调整治疗方案。

3.7.3 常规药敏试验不可用地区的既往治疗患者

许多国家仍然缺乏为所有既往治疗患者开展常规药敏试验的实验室能力（或得到结果太晚，无法指导治疗），因此迫切需要加强实验室能力。对于国内经费不足的国家来说，全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金、国际药品采购机制（UNITAID）或其他国际融资机制可提供援助。世界卫生组织、“全球实验室项目”和其他合作伙伴可提供加强实验室方面的技术支持。

即便不能开展常规药敏试验，国家结核病防治规划也可以通过耐药性调查、国家或跨国参比实验室或者转诊或研究中心收集或获取有关既往治疗患者耐多药结核病水平的信息（参见3.8.2节）。这些数据对于确定复治患者的耐多药水平很关键³。

例如具有代表性的耐药性调查结果可找出耐多药比例非常高的患者组，这样便为该患者组中所有患者接受耐多药治疗方案提供了依据（即便不能开展个体药

¹ 有关设计国家标准耐多药治疗方案的指导，参见本文第 7 章和《耐药结核病规划管理指南》第 7 章⁽⁶⁾。

² 在没有耐多药结核病例的情况下，运作良好的国家结核病防治规划很少会出现治疗失败病例。如果出现治疗失败病例，可能是由于耐多药结核病的缘故，或是其他规划因素，例如 DOT 不佳或药物质量不高。如果有来自于失败患者的耐药性数据，且数据显示耐多药的水平为中低，则患者应接受 7.3.2 中所述的复治方案，并尽一切努力处理潜在的规划问题。

³ 该信息亦可确定耐多药类型，以便为耐多药高可能性患者的经验治疗选择标准耐多药治疗方案。

敏试验)⁽⁶⁾。国家结核病防治规划管理人员可从绿灯委员会那里获取技术支持（参见3.8.3节）。

如果书面记录表明某患者组的耐多药水平很高（例如复治方案失败的患者），国家结核病防治规划管理人员务必尽快在这些患者开始治疗时开展药敏试验，以便确认或排除耐多药。如果国内实验室尚不能开展药敏试验，国家结核病防治规划应将患者标本送往跨国参比实验室或其他国际实验室进行药敏试验，同时尽快构建国内的实验室能力。

在国内或国际实验室对耐多药水平非常高的结核病患者组的标本开展药敏试验之前可能会有短暂的延迟。当出现这样的特殊情况时，国家结核病防治规划可考虑短期政策，直接为这些患者启动经验耐多药结核病治疗方案，同时等待确认异烟肼和利福平的耐药性（表3.4的最后一行）⁽⁶⁾。这是一项*临时措施*，只有当耐多药治疗最初几个月中可以安排培养和药敏试验时才可以实施。务必要确认是否存在耐多药，并监测治疗结果。（中低耐多药可能性的患者组可接受8个月的一线药物复治方案。）

● 建议7.4

在没有常规药敏试验结果用于指导患者管理的地区，经验治疗方案可贯穿整个疗程

*附注：*如果得出药敏试验结果，则适当调整治疗方案。

● 建议7.5

国家结核病防治规划应获取并使用国内有关失败、复发和丢失患者组的耐药性数据，以便确定耐多药的水平

*附注：*国家耐药性数据应包括患者首个结核病治疗方案类型的分层数据（即2个月的利福平与6个月的利福平）。

3.8 选择国家标准治疗方案的总体考虑事项

国家结核病防治规划需要三种标准治疗方案：

- “新患者治疗方案”：包含6个月利福平的治疗方案：2HRZE/4HR¹
- “一线药物复治方案”：2HRZES/1HRZE/5HRE²
- “耐多药治疗方案”。

为在国内实施这些治疗方案，国家结核病防治规划需考虑以下因素：

- 传统或快速分子药敏试验结果的可用性，以便指导患者管理；
- 国内新患者和既往治疗患者的耐药性水平；
- 规划能够纳入并治疗的耐多药结核病患者人数；
- 伴随疾病而出现死于耐多药结核病的短期风险（尤其是艾滋病，见第5

¹ 继续期服用或不服用乙胺丁醇（参见3.5.2）。

² 开展快速分子药敏试验的国家不需要实施该方案。

章)；

— 患者支持和督导的可用性（见第6章）。

其中许多因素取决于国内的可用资源，尤其是药敏试验和耐多药结核病治疗的可用性。由于这些“遏制结核病策略”的要素还没有在全球范围内完全铺开，所以本章提供了有关临时方案的指导。

下文中的表3.4提供了相关建议，帮助国家结核病防治规划管理人员在为既定患者组选择标准治疗方案时考虑这些因素。

3.8.1 指导患者管理的药敏试验结果的可用性：传统方法和快速方法

理想情况下，所有患者在启动治疗时都应接受药敏试验，以便确定最合适的治疗方案。但是对于全球绝大多数的结核病患者来说，药敏试验普遍可及的目标还没有实现。随着各国都在提高实验室能力并实施新的快速检测方法（见下文），世界卫生组织建议在治疗开始时应从以下患者组收集痰标本，用于检测异烟肼和利福平药敏性：

- 所有既往治疗患者^(17, 21, 22)。既往疗程失败患者的耐多药水平最高⁽⁶⁾。
- 所有诊断出活动性结核病的HIV感染者，尤其是生活在中高耐多药的地区。HIV感染者如果患上耐多药结核病，死亡率很高，所以必须尽快确诊是否患有耐多药。某些项目推荐为CD4计数低于200个/mm³的HIV阳性结核病患者提供药敏试验⁽⁶⁾。
- 与已确诊的耐多药结核病患者接触后发展为活动性结核病的个体。
- 新患者中耐多药结核病水平>3%的国家内的所有新患者⁽²³⁾。

除了上述列出的治疗（或复治）开始时开展药敏试验的指征外，世界卫生组织建议治疗过程中出现以下情况时开展药敏试验：

- 强化期结束时仍为涂阳的新患者和既往治疗患者应在下一个月內再提交标本进行涂片镜检。如标本仍为涂阳，则应开展培养和药敏试验（参见第4章的建议5.3）。这样可以在治疗第5个月之前获得结果。

必需具备管理实验室服务质量的综合系统，包括室内质量控制和室间质量保证。实验室应遵从良好实验室实践、技术流程和生物安全的标准化方案，同时遵照国际标准⁽⁶⁾。务必要以书面形式证明药敏试验方面可持续的技术熟练度，强烈建议与跨国结核病参比实验室建立联系，以便确保药敏试验质量。还务必要获取适当的标本，并迅速转往实验室。由于可能存在实验室误差或结果不符的情况，所以解释体外药敏试验的结果时必须考虑到临床情况。

传统药敏试验

与单纯的固体培养法相比，世界卫生组织更支持使用液体培养法和快速菌种

表 3.4 既往治疗患者的标准治疗方案

取决于常规药敏试验的可用性，以便指导复治患者治疗

药敏试验	耐多药可能性（患者登记类别 ^a ）	
对既往治疗患者常规可用	高（失败 ^b ）	中低（复发、丢失）
快速分子方法	1至2天内便可获得药敏试验结果，以确认或排除耐多药，从而指导治疗方案的选择	
传统方法	等待药敏试验结果期间 ^c ： 经验耐多药治疗方案 2HRZES/HRZE/5HRE 一旦获得药敏试验结果， 一旦获得药敏试验结果， 应当修改治疗方案。 应当修改治疗方案。	
无（临时）	经验耐多药治疗方案 一旦获得药敏试验结果或 DSR资料，应当修改治疗方案。	2HRZES/HRZE/5HRE， 整个疗程 一旦获得药敏试验结果或 DSR资料，应当修改治疗方案。

- ^a 有关治疗失败患者具有高耐多药可能性（以及复发或丢失患者具有中等耐多药可能性）的假设可能需要修改，依据是这些患者登记类别中发现的耐多药水平以及下文3.8节中的考虑事项。
- ^b 以及高耐多药水平组的其他患者。例如，与已确诊的耐多药结核病患者接触后出现了活动性结核病的患者。复发患者或第二疗程或随后疗程丢失后返回的患者也很可能具有高耐多药可能性。
- ^c 药敏试验结果出来以后可对治疗方案进行修改（开始治疗后最多2到3个月内）。

注：

1. 国家标准耐多药治疗方案是以国内类似患者组的药敏试验数据为基础（参见第7章）。
2. 在国家标准治疗方案中，8个月复治方案不得添加氟喹诺酮或注射用二线药物；这样做会降低二线药物的疗效，而二线药物对于耐多药患者来说是非常重要的治疗药物。二线药物应仅用于耐多药治疗方案，只有当整个疗程中可通过DOT提供有质量保证的药物时才可使用二线药物。此外，在启动耐多药结核病治疗前必须具备培养所需的实验室能力，以便监测治疗反应，还应具备能发现和治疗不良反应的系统（参见有关绿灯委员会计划的3.8.3节）。

鉴定法。液体培养和快速菌种鉴定应以国家实验室能力加强综合计划为基础，逐步展开。液体培养在检测分枝杆菌方面更敏感，它与固体培养基相比，培养率可提高10%。液体培养还可在10天之内取得药敏试验结果，而传统的固体培养则需要28-42天¹。

- 取得药敏试验结果拖延的时间越长，经验治疗也就越长，这样非常不利：
- 对于凭经验采用一线药物复治方案的患者来说，如果最终药敏试验确认耐多药，则意味着等待药敏试验结果期间的治疗很不充分。后果可能包括耐多药的继续传播以及乙胺丁醇耐药性进一步扩大。

¹ 参见 www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html。

- 对于凭经验采用耐多药治疗方案的患者来说，如果最终药敏试验排除耐多药，则意味着等待药敏试验结果期间服用了本不需要的有毒药物。后果包括药物不良反应和较大的丢失风险。

快速药敏试验

与传统方法相比，分子扩增法（诸如线性探针检测）可以在获取痰标本的几天内检测出利福平耐药性（单独的利福平耐药性或异烟肼和利福平的双重耐药性）（也可用于从快速液体培养系统获得的培养物）。耐多药结核病患者可避免开始耐多药治疗方案方面的延误，非耐多药结核病患者可避免不必要的二线药物治疗。世界卫生组织强烈建议对涂阳HIV感染者开展快速分子（和以培养为基础的）药敏试验⁽⁶⁾。

世界卫生组织建议各国卫生部根据国家计划决定使用线性探针检测法来快速检测耐多药结核病，以便对耐多药结核病患者进行适当管理；计划还包括制定具体的筛查流程和及时获取有质量保证的二线抗结核药物⁽²⁴⁾。

线性探针检测在痰涂阳标本的直接试验以及涂阴和涂阳标本的结核分枝杆菌复合群分离株上都得到了充分验证。不建议将线性探针检测法直接应用于涂阴临床标本。采用线性探针检测法的同时仍需要传统的培养和药敏试验能力；对于涂阴结核患者的明确诊断仍需要进行培养，而且还需要传统药敏试验来确定利福平和异烟肼以外药物的药敏性。有关选择和实施快速药敏试验的其他指南，参见世界卫生组织的网站：www.who.int/tb/features_archive/mdrtb_rapid_tests/en/index.html。

3.8.2 国内新患者和既往治疗患者的耐药性水平

从1994年开始，结核病例报告数约占全球一半的各个国家已经至少开展了一次耐药性调查⁽⁹⁾。有关这些结果以及所有国家耐多药结核病水平的估计值，参见世界卫生组织的网站：www.who.int/tb/features_archive/drsreport_launch_26feb08/en/index.html。

新患者

耐药性信息对于管理新患者以及为国内新患者选择标准治疗方案很关键：

- 如果国内数据（或世界卫生组织估计数）显示超过3%的新患者感染了耐多药结核病，则所有新患者开始治疗时都应开展药敏试验（参见3.8.1）。
- 许多国家新患者的异烟肼耐药水平很高，但在继续期开始前没有异烟肼的药敏结果。在这些国家中，国家结核病防治规划可以将异烟肼/利福平/乙胺丁醇作为所有新患者的继续期标准治疗方案，参见3.5.2节。

既往治疗患者

如上文3.6节所述，国家结核病防治规划需要评估国内具体的数据，以便验

证将治疗失败患者划分为耐多药高可能性（表3.4）以及将复发或丢失后返回患者划分为耐多药中低可能性的正确性，必要时进行修改。框图3.1、3.2和3.3提供了如何使用这些数据的实例。

虽然世界卫生组织推荐对所有既往治疗病例开展药敏试验⁽²²⁾，但是在多数国家，能够获取这类重要信息的系统尚没有落实到位。在各国建立起所需的实验室和监测能力之前，只能从少数其他来源获取有关既往治疗患者耐多药水平的信息。

全球耐药监测项目包括既往治疗患者的实际和预计耐多药水平，不过由于样本量太小，无法得出非常精确的预计值⁽⁹⁾。此外自从1994年开始，仅有10个国家衡量过既往治疗患者子类别的耐多药水平（图 3.2）。

其他数据来源包括国内实验室、跨国参比实验室、医院、治疗中心和研究项目。解释结果必须要谨慎，原因在于结果只能代表获得过具体服务的患者和开展试验的机构。例如，如果在接收疑难病例的省会城市开展医院调查，其耐多药水平可能比偏远地区未经选择患者中的耐多药水平要高。

框图3.1

基于国内耐药调查结果，对病人组进行再划分的实例

在A国中，一项针对所有既往治疗患者的全国调查显示出以下耐多药水平：

- 既往治疗失败患者：90%
- 复发患者：85%
- 丢失后返回患者：30%

由于复发患者的耐多药水平差不多与治疗失败患者一样高，于是A国决定让复发患者（在等待药敏试验结果期间）接受国家标准经验耐多药治疗方案。在其国家结核病防治规划手册表3.4中，A国将复发患者的耐多药可能性从中等升为了高等，以便让他们接受与既往治疗失败患者一样的治疗（丢失后返回患者接受8个月的一线药物复治方案）。

其他个体患者耐多药风险因素

通过将既往治疗患者登记类别划分为中高耐多药可能性，表3.4纳入了ISTC的标准11⁽³⁾。该标准建议在治疗开始时对所有患者进行耐药性评估。

最关键的个体患者耐多药结核病风险因素是既往结核病治疗^(13,14)。

与已确诊的耐多药病例接触是另一个重要的决定因素，结核病防治项目在患者登记时可确认这一点。在特定场所观察到耐多药水平升高的其他结核病患者通常具有以下特点⁽⁶⁾：

- 在运作不佳的规划中接受治疗；
- 曾经服用过质量不佳或质量未知的抗结核药物；
- 治疗第2个月或第3个月末时仍为痰涂阳（参见第4章）；

- 在私营部门接受的治疗已经失败；
- 所处机构出现了耐多药暴发或耐多药高流行的情况（例如监狱或矿区）；
- 并发吸收障碍或迅速转变的腹泻；
- 感染HIV（在某些地区）；
- 整个既往疗程都包含利福平（附件2）；
- 患有II型糖尿病⁽²⁵⁾。

国家结核病防治规划可为上述患者组收集样本开展药敏试验，以便确定耐多药水平。

3.8.3 规划能够纳入的耐多药结核病患者的人数

“绿灯委员会（GLC）”帮助各国以远低于市价的价格获得有质量保障的二线药物¹。绿灯委员会为各国提供建立和实施耐多药结核病项目所需的高水平的专业知识，并帮助将其纳入常规结核病防治活动中。有关绿灯委员会申请程序的信息，参见：www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/index.html。

框图3.2

划分为最高耐多药水平的患者组接受经验耐多药治疗的实例，以及在扩大耐多药结核病治疗阶段加入耐多药水平第二高的患者组

以某省的一项专题调查为基础，B国发现两次或两次以上既往治疗失败的结核病患者的耐多药水平达到了90%。对于第一个疗程失败的患者来说，该水平为60%。该省的结核病患者大致可以代表全国的结核病患者。在B国，既往治疗失败患者一般都要接受异烟肼和利福平的药敏试验，但结果通常四个月都出不来。

B国新近在“绿灯委员会”的支持下启动了一个项目，具备了治疗数量有限的耐多药结核病患者的能力。它建议将二次疗程或后续疗程失败的患者按照耐多药可能性高的患者进行管理（见表3.4），并建议在等待药敏试验结果期间开始经验耐多药治疗方案。等到耐多药项目进一步扩大时，第一个疗程失败的患者将会被归为中等耐多药可能性。根据经验，他们都要开始一线药物复治方案。四个月后药敏试验结果出来时，确认为耐多药结核病的患者将转为耐多药治疗方案。

两年后，另一项耐药性调查显示60%的首次治疗失败患者患有耐多药，在等待药敏试验结果的四个月内，采用一线药物复治方案进行治疗的效果并不好。相比之下，采用标准耐多药治疗方案的二次疗程或后续疗程失败患者的疗效却不错。该国向全球基金提出了申请，得到了额外支持，现在（在等待药敏试验结果期间）可以采用经验耐多药治疗方案对第一个疗程失败的患者进行治疗。

¹ 如果使用二线药物，国家结核病防治规划必须确保药物有质量保障，并在整个耐多药结核病疗程所需的18到24个月内实施DOT。此外，监测治疗反应的实验室能力以及检测和治疗不良反应的系统必须落实到位。

拟治疗患者人数少于50的项目可启用快速方案，以尽可能缩短绿灯委员会申请程序所需的时间。国内耐多药发现和治疗资源有限的国家可向全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金提出申请，或向其他资助机构提出申请。

随着充足的经费落实到位，各国可普及耐多药结核病治疗。实施的具体阶段与各国用来定义“高”、“中”和“低”耐多药可能性的耐多药水平有关。

在耐多药项目开始时，如果耐多药治疗可用性有限，国家结核病防治规划可以选择风险最大的患者作为“高耐多药可能性”患者组，（在等待药敏试验结果期间）为他们提供经验耐多药治疗。随着项目的扩大，国家结核病防治规划管理人员可纳入更多需要耐多药治疗的患者。因此，高、中、低耐多药可能性或水平并没有严格的界限：国家结核病防治规划管理人员可根据国情进行界定，然后在耐多药结核病治疗普遍可及取得进展后重新界定。

框图3.3

在艾滋病高流行地区衡量经验耐多药治疗利弊的实例

在C国，80%的结核病患者感染HIV，30%的复发患者患耐多药。该国计划实施快速药敏试验，因为目前采用的传统方法平均两个月才能取得结果。国家结核病防治规划正决定（在等待药敏试验结果的两个月内）在NTP手册中针对复发患者采用哪种经验治疗方案。

鉴于当地艾滋病高流行情况，以及随之产生的未经治疗的耐多药结核病的早逝风险，国家结核病防治规划决定建议所有复发患者（在等待药敏试验结果期间）接受经验耐多药治疗方案的治疗。据判断，（在等待药敏试验结果的两个月内），该方案预防30%复发耐多药患者早逝的好处要大于其对于70%复发非耐多药患者潜在的危害^a。

^a 潜在危害包括药物毒性、增加患者丢失的可能性以及对于患者和项目资源的负担。

3.8.4 死于耐多药结核病的短期风险

对于病情非常严重的疑似耐多药结核病患者，医生在等待药敏试验结果期间应开始耐多药治疗方案，即便其耐多药可能性为中等水平，而非高水平。医生应当把握的一点是，耐多药治疗方案潜在的挽救生命好处要超过其毒性风险。

类似的判断还适用于国家结核病防治规划层次上有关治疗方案的决策。如果既往治疗患者有频繁的并发症（例如艾滋病）会导致耐多药结核病短期死亡风险增大，则国家结核病防治规划（在等待药敏试验结果期间）需要向更多的复治患者推荐经验耐多药治疗方案。（世界卫生组织还推荐对涂阳HIV感染者开展快速分子检测和培养药敏试验，以便确定其他药物敏感性⁽⁶⁾。）

3.8.5 患者支持和督导的可用性

良好的患者支持和督导对于实施本章中推荐的治疗方案至关重要。第6章阐

述了结核病防治项目提供以患者为中心的关怀服务的重要性。

参考文献

1. Rational Pharmaceutical Management Plus Program. *Managing pharmaceuticals and commodities for tuberculosis: a guide for national tuberculosis programs*. Arlington, VA, Management Sciences for Health, 2005.
2. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, 52(RR-11):1–77.
3. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
4. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:935–939.
5. Bartacek A et al. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13:760–766.
6. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
7. Menzies D et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009, 6:e1000146.
8. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
9. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76(6 Suppl.): 771–781.
10. Espinal MA et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:887–893.
11. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
12. Quy HT et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:631–636.
13. Saravia JC et al. Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9:421–429.
14. Yoshiyama T et al. Development of acquired drug resistance in recurrent tuberculosis patients with various previous treatment outcomes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8:31–38.
15. Drobniewski F et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 293:2726–2731.
16. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in

- Europe: a systematic review. *Thorax*, 2006, 61:158–163.
17. *The Global Plan to Stop TB, 2006–2015*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
 18. Barnard M et al. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, 177:787–792.
 19. Sam IC et al. Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:752–759.
 20. Menzies D et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009, 6:e1000150.
 21. *The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).
 22. *Guidelines for the surveillance of drug resistance in tuberculosis*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.422).
 23. Espinal M, Raviglione MC. From threat to reality: the real face of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, 178:216–217.
 24. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR TB: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008 (available at: www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf).
 25. Fisher-Hoch SP et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2008, 40:888–893.

治疗监测

4.1 本章目的

本章说明了如何：

- 监测并记录治疗反应情况，根据监测结果确定要采取的行动；
- 利用队列分析来评估治疗转归；
- 处理治疗中断问题；
- 发现并处理药物毒性。

4.2 患者监测

所有的患者都要接受监测，以便评估治疗反应（ISTC的标准10⁽¹⁾）。定期监测患者还会促进治疗的完成，并有助于发现和处理药物不良反应。所有的患者、治疗支持者和卫生工作者都应报告持续或复发的结核病症状（包括体重减轻）、药物不良反应或治疗中断等情况。

医务人员应每月监测患者的体重，如果体重改变则应对剂量进行调整。下文会对接受一线药物治疗的肺结核和肺外结核病例的其它监测工作进行讨论。有关服用二线药物的患者的监测事宜，请参见第7章。

在每名患者的结核病治疗卡上记下有关服药、细菌学反应和不良反应等情况⁽²⁾（ISTC的标准13⁽¹⁾）。

4.3 评估新增和既往治疗肺结核患者的治疗反应，并根据评估结果采取措施

通过痰涂片检查监测肺结核患者的治疗反应（参见图4.1和4.2）。

● 建议 5.1

对于接受一线药物治疗的涂阳肺结核患者，可在完成强化期治疗时进行痰涂片镜检

（条件性/充分或一般的证据）

图 4.1 新肺结核患者的痰涂片镜检监测

注：如果在治疗中的任何时候发现患者感染了耐多药结核菌株，可宣告治疗失败，患者要重新登记，并转至耐多药结核病治疗。

治疗月数

1	2	3	4	5	6
[=====	=====]	[-----	-----	-----	-----]
	•			• ^a	• ^a
				如为涂阳，进行培养和药敏试验 ^b	如为涂阳，进行培养和药敏试验 ^b

如第2个月为涂阳，则要在第3个月再次采集痰样。如第3个月为涂阳，则进行培养和药敏试验。

[=====	=====]	[-----	-----	-----	-----]
	•	•		•	•
	(涂阳)	如为涂阳，进行培养和药敏		如为涂阳，进行培养和药敏试验 ^b	如为涂阳，进行培养和药敏试验 ^b

图例：

[=====] 强化期治疗（HRZE）

[-----] 继续期（HR）

• 痰涂片检查

^a 如果患者在治疗开始时和第2个月时均为涂阴，则可忽略。

^b 第5个月或以后出现涂阳或培阳时（或在任何时点发现了耐多药结核病）可认定为治疗失败，此时需要重新登记并更改治疗方案，见3.7节。

图 4.2 采用一线药物进行为期八个月治疗的复治的肺结核患者的痰样监测

治疗月数

1	2	3	4	5	6	7	8
[=====	=====	=====]	[-----	-----	-----	-----	-----]
		•		•			•
		如为涂阳，进行培养和药敏试验		如为涂阳，进行培养和药敏试验 ^a			如为涂阳，进行培养和药敏试验 ^a

图例：

[=====] 强化期：2个月的HRZES，继以1个月的HRZE

[-----] 5个月HRE的继续期

• 痰涂片检查

^a 第5个月或以后出现涂阳或培阳时（或在任何时点发现了耐多药结核病）可认定为治疗失败，此时需要重新登记并更改治疗方案，见3.7节。

这项建议既适用于接受六个月利福平治疗（2HRZE/4HR）的新患者，也适用于接受八个月一线药物复治（2HRZES/1HRZE/5HRE）的既往治疗患者。痰样应在患者强化期治疗最后一次服药时收集。新患者强化期结束是在两个月时，接受八个月一线药物治疗的既往治疗患者是在三个月时。这项建议也适用于涂阴患者。

每次随访痰检时应收集痰标本进行涂片检查。收集痰样不应中断治疗，收集完毕后应尽快送往实验室；如果不可避免地会出现延误的情况，则应将标本冷藏，或尽可能置于温度低的地方。

强化期结束时痰涂片的情况并不能很好地预测哪些新患者会复发¹。但是，发现阳性痰涂片仍然很重要，它可以促成下文所述的患者评估，以及4.3.1节和4.3.2节所述的其他痰样检测工作。在强化期结束时，痰涂片阴转的涂阳患者的比例也可以反映结核病防治规划的绩效。

强化期结束时，阳性痰涂片可能意味着以下情况：

- 治疗初期监督不力，患者依从性不佳；
- 抗结核药物质量有问题；
- 抗结核药物的剂量低于推荐范围；
- 由于患者空洞广泛，且初期杆菌负荷很重，所以见效很慢；
- 妨碍依从性或影响疗效的共病；
- 患者感染的可能是耐药结核分枝杆菌，一线药物治疗对其不起作用；
- 镜检仍能查出不能存活的杆菌⁽³⁾。

规划应仔细评估患者支持和督导的质量，必要时应立即干预。患者的治疗记录应由负责的医务人员进行评估，要对中断治疗的原因进行剖析和解决⁽⁴⁾。

利用胸部X片监测患者是不必要的、不可靠和浪费资源的。

4.3.1 新肺结核患者

强化期结束时，如新患者痰涂片为阳性，则需要额外的痰样监测（ISTC的标准10⁽¹⁾）。

● 建议 5.2

对于新患者而言，如果在强化期结束时（第2个月）收集的标本为涂阳，应在第3个月结束时进行痰涂片镜检

（有力/充分的证据）

● 建议 5.3

对于新患者而言，如果在第3个月结束时收集的标本为涂阳，应进行痰培养和药敏试验

（有力/充分的证据）

¹ 本文件出版时系统评估的结果尚未发布。GRADE 表可向世界卫生组织索取。

在此阶段进行培养的主要目的是发现耐药性，而不用等到第5个月时再更换适当的治疗方案¹。（如果治疗过程中发现患者有耐多药结核病，即为治疗失败；参见表 4.1。）

如果国内尚不具备实施培养和药敏试验的充分的实验室能力，患者监测的方式只能是在第5个月和治疗最后一个月里对第3个月仍为涂阳的患者进行痰涂片镜检。如若任一检查的结果为阳性，则宣布治疗失败，患者要重新登记并更改治疗方案，详见第3章。

治疗开始时为痰涂片阳性的新肺结核患者

对于这些患者，应在第5个月和第6个月时进行痰涂片镜检。如任一结果为阳性，则应收集痰标本进行培养和药敏试验。如果治疗失败，应封存结核病治疗卡（转归 = 治疗失败），同时开设新卡（患者类型 = 失败后治疗）。治疗应遵循第3章中的建议。如治疗过程中发现患者感染有耐多药结核病菌株，也视为治疗失败。参见图 4.1所示的痰涂片镜检监测方案。

治疗开始时痰涂片镜检为阴性（或没有进行镜检）的新肺结核患者

务必要在强化期结束时对痰标本进行复检，以防疾病进展（因依从性不佳或耐药性而引起）或初诊时存在误诊（即将涂阳患者诊断为涂阴）¹。治疗前痰涂片镜检为阴性（或没有进行镜检）以及第2个月时痰涂片为阴性的肺结核患者无需进一步的痰样监测。他们应接受临床监测；体重是一项很有用的进展指标。

4.3.2 接受一线抗结核药物治疗的既往治疗痰涂阳肺结核患者

痰涂片检查应在强化期治疗结束时（第3个月）、第5个月和治疗结束时（第8个月）进行。如果国内具备了充分的实验室能力，应在治疗开始时进行培养和药敏试验，如为涂阳，则应及时在这几个时点上进行培养和药敏试验。参见图 4.2所示的痰涂片镜检监测方案。

● 建议 5.4

对于既往治疗患者，如果强化期结束时（第3个月）标本为涂阳，应进行痰培养和药敏试验

（有力/充分的证据）

4.4 肺外结核

对于肺外结核患者而言，通常会采用临床监测的方式评估其疗效（ISTC的标准10⁽¹⁾）。与涂阴肺结核的情形一样，患者的体重也是一项很有用的指标。

¹ 即便最终显示出完全敏感性，阳性培养结果仍可确认疗效不佳，需展开调查和干预。

4.5 记录标准化治疗转归

在每名患者治疗结束时，当地结核病防治工作人员会在地区结核病登记簿上记录治疗转归。表 4.1给出了标准化治疗转归的定义。

4.6 治疗转归队列分析

队列指某一具体时间段内（通常为一个季度）诊断并登记治疗的一组患者。评估新涂阳肺结核患者的治疗转归是衡量规划质量的主要指标。其他患者的转归（复治、涂阴肺结核、肺外结核）可在单独的队列中分析。（有关耐多药结核病患者的队列分析，请参见参考文献5。）

队列分析是评估国家结核病防治规划有效性的重要管理工具。它有助于发现问题，以便规划管理者和工作人员采取适当行动解决问题，改善规划绩效。必须在基层和国家层次上进行治疗转归和趋势的评估，以便做出必要的改进行动。它也可确定绩效良好的地区或单位，以及向工作人员提供积极的反馈；而后，成功的做法可在其他地区推广。

表 4.1 治疗转归的定义^a

转归	定义
治愈	患者的痰涂片或培养在治疗开始时呈阳性，但在治疗最后一个个月里以及之前至少一次为阴性。
治疗完成	患者完成了治疗，但在治疗最后一个个月里以及之前至少一次痰涂片或培养结果不是阴性 ^b
治疗失败	患者的痰涂片或培养在治疗第5个月或以后仍为阳性。还有一种情况是在治疗当中的任何时点发现患者感染了耐多药菌株，不论其是涂阴还是涂阳。
死亡	患者在治疗过程中死亡。
丢失	患者治疗中断连续两个月以上。
转出	患者被转至另一家登记和报告单位，其治疗转归未知。
治疗成功	包括治愈的和完成治疗的病例 ^c

^a 这些定义适用于涂阳和涂阴的肺结核患者，以及肺外结核患者。应分别评估这些患者的转归。
^b 可能没做痰检，或尚未得出结果。
^c 仅针对涂阳或培阳的患者。

¹ 如痰涂片阳性，请参见上面建议 5.2 和 5.3。

地区/当地的结核病防治官员应在每季度和每年年底时进行治疗转归的队列分析。典型的队列包括一个季度内登记的所有结核病患者。新患者和既往治疗患者的子类别（复发、丢失后返回、失败）应在单独队列内分析，原因是他们有着不同的特点和预期结果。队列中的最后一名患者完成治疗后，应立即评估治疗转归¹。

这些信息会写入季度报告。在当地评估后，每季度会将有关治疗转归的报告提交给地区级。地区结核病防治官员应验证地方报告的正确性、完整性和一致性，汇总地区内有关涂阳患者的队列分析报告，并将报告提交给国家结核病防治规划主管单位。国家结核病防治规划汇总全国有关涂阳结核病患者队列分析报告，进行评估，并向规划工作人员提供反馈。

4.7 治疗中断的处理

第6章探讨了有关支持患者防止治疗中断的内容；本节讲述当治疗中断时应采取的行动。

如果患者错过了一次预约治疗，国家结核病防治规划应确保在强化期在患者错过治疗后的一天以内联系患者，以及在继续期内错过治疗后的一周内联系患者。可利用此前获得的位置信息追踪患者（参见6.5节）⁽⁶⁾。务必要找出患者失访的原因，以便采取适当行动来延续治疗。

处理治疗中断时应考虑若干因素，如存在这些因素的话，则应更加谨慎，很可能需要额外的治疗⁽⁷⁾：

- 患者在丢失后返回时涂阳或培阳。
- 治疗中断发生在强化期而不是继续期。
- 治疗中断发生在继续期的初期（而不是后期）。
- 治疗中断的持续时间很长。
- 患者出现免疫抑制的情况（感染了HIV或出现其他情况）。
- 患者在治疗中断前的治疗反应不佳。
- 患有耐药结核病或疑似为耐药结核病。

对于符合表4.1中的丢失定义（中断治疗至少连续两个月）的患者而言，当他们返回时应进行培养和药敏试验。如果实验室能力允许的话，也应从其他治疗中断后返回的患者那里获取标本，以便进行培养和药敏试验。

4.8 预防药物不良反应

医务工作者可预防某些药物副作用，例如异烟肼诱发的周围神经病变。副作用通常表现为四肢麻木、刺痛感或灼烧感，多见于孕妇和有以下状况者：HIV感染、酗酒、营养不良、糖尿病、慢性肝病、肾衰竭。这些患者应接受吡哆醇预防

¹ 队列中最后一名患者完成治疗后应在下一季度开始时对治疗转归进行常规评估。

性治疗（10 mg/天），同时还要坚持服用抗结核药物（其他指南建议 25 mg/天⁽⁷⁾）。

4.9 监测并记录不良反应

多数结核病患者都能在不出现严重不良反应的情况下完成治疗。但是，有些患者还是会出现不良反应。因此，在治疗过程中要对患者进行临床监测，以便及时发现不良反应并予以处理。不必进行常规的实验室监测。

医务工作者可教授患者如何识别常见症状，敦促他们出现症状时要报告，并在患者来取药时询问症状，以此来监测药物不良反应。

药物不良反应应记录在结核病治疗卡的“观察结果”栏目中。

第7章探讨了二线药物治疗患者的监测。

4.10 采用以症状为基础的方法处理抗结核药物的不良反应

附件1描述了基本抗结核药物的不良反应。表4.2显示的是采用以症状为基础的方法来处理最常见的不良反应，其中不良反应被分为严重和轻微两种。总体而言，出现轻微不良反应的患者应继续结核病治疗，同时还要对症治疗。如果患者出现了严重的副反应，应当停止原药物治疗，并迅速将患者转至医生或卫生保健机构接受进一步的评估和治疗。出现严重不良反应的患者应当在医院接受治疗。

4.10.1 处理皮肤反应

如果患者皮肤瘙痒，但没有出现皮疹和其他明显问题的话，建议采用抗组胺剂对症治疗，同时滋润皮肤，结核病治疗不得终止，同时要密切监测患者。如果出现皮疹，应当停用所有的抗结核药物。

一旦皮肤反应消失，逐个重新引入抗结核药物，首先是小剂量地引入那些最不可能引发皮肤反应的药物（利福平或异烟肼），例如50 mg的异烟肼⁽³⁾。在三天之内逐步增加剂量。重复该过程，一次添加一种药物。如果添加某种药物后出现反应，则可将其确定为皮肤问题产生的原因。下面的4.10.2节列出了替代治疗方案，当某种药物因引起皮肤反应而被弃用时，这些治疗方案也适用。

4.10.2 处理药物性肝炎

本节讲述因结核病治疗而诱发的肝炎。（有关患有潜在肝病的患者接受结核病治疗的讨论，请参见第8章。）

表 4.2 采用以症状为基础的方法处理抗结核药物的副作用

副作用	相关药物	处理方法
严重		立即停用相关药物并就医
皮疹，瘙痒或不瘙痒	链霉素、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺	停用抗结核药物
耳聋（耳镜检查无耳垢）	链霉素	停用链霉素
头晕（眩晕和眼球震颤）	链霉素	停用链霉素
黄疸（排除其他原因）、肝炎	异烟肼、吡嗪酰胺、利福平	停用抗结核药物
紊乱（如出现黄疸，则疑为药物性急性肝功能衰竭）	大部分抗结核药物	停用抗结核药物
视觉障碍（排除其他原因）	乙胺丁醇	停用乙胺丁醇
休克、紫癜、急性肾功能衰竭	利福平	停用利福平
尿量减少	链霉素	停用链霉素
轻微		继续服用抗结核药物，检查药物剂量
厌食、恶心、腹痛	吡嗪酰胺、利福平、异烟肼	随少量食物服药，或在睡前服药，建议患者用少量的水缓慢送服药片。如症状持续或恶化，或持续呕吐或有任何出血迹象，可认定为严重副作用，
关节痛	吡嗪酰胺	阿司匹林或非甾体消炎药，或扑热息痛
手脚灼热感、麻木感或刺痛感	异烟肼	吡哆醇，每日50–75 mg ⁽³⁾
困倦	异烟肼	让患者放心。睡前服药
尿液呈橙色/红色	利福平	让患者放心。开始治疗时可告知患者可能出现这种情况，属正常现象
流感样综合征（发热、寒颤、不适、头痛、骨痛）	利福平间歇给药	将利福平间歇给药改为每日给药 ⁽³⁾

在一线抗结核药物中，异烟肼、吡嗪酰胺和利福平都会造成肝损伤（药物性肝炎）。此外，利福平可引发无症状黄疸，不会显示肝炎症状。在认定肝炎是由结核病治疗诱发之前，务必要先排除其他潜在的原因。

由结核病治疗引发的肝炎的处理取决于：

- 患者是处在结核病治疗的强化期还是继续期；
- 肝病的严重程度；
- 结核病的严重程度；以及
- 卫生机构处理结核病治疗副作用的能力。

如果认为肝病是由抗结核药物引起的，应停用所有药物。如果患者患有严重的结核病且考虑到停止结核病治疗并不安全，可采用不会导致肝毒性的药物方案，药物包括链霉素、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物。

如果停止了结核病治疗，必须等到肝功能恢复正常、临床症状（恶心、腹痛）缓解后才可重新引入抗结核药物。如果无法进行肝功能检查，建议在黄疸和上腹部压痛消失后再等两周，然后再重新开始结核病治疗。如果体征和症状都没有消失，且肝病很严重的话，则应开始（或继续）不会引发肝毒性的药物方案，其中包含链霉素、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物，总共持续时间为18–24个月⁽⁷⁾。

一旦药物性肝炎问题解决后，应重新引入抗结核药物，一次引入一种药物。如症状复现或肝功能检查结果异常，则应停用最后添加的药物。有人建议首先引入利福平，原因是它比异烟肼或吡嗪酰胺引发肝毒性的可能性要小，而且也是最有效的抗结核药物^(7, 8)。3至7天后，可重新引入异烟肼。对于出现过黄疸但对利福平和异烟肼的重新引入具有耐受性的患者来说，建议不要引入吡嗪酰胺。

替代治疗方案的确定取决于引发肝炎的药物。

如该药物为利福平，则推荐的不含利福平的方案为服用两个月的异烟肼、乙胺丁醇和链霉素，继以10个月的异烟肼和乙胺丁醇。

如果无法应用异烟肼，可考虑应用6至9个月的利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。

如果患者在完成强化期治疗前停用吡嗪酰胺，则异烟肼和利福平的总服用时间可延长至9个月⁽⁷⁾。

如果既不能使用异烟肼，也不能使用利福平，则应继续采用不会引发肝毒性的治疗方案，药物包含链霉素、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物，总持续时间为18至24个月。

每次重新引入一种药物的方法是最佳的，特别是当患者的肝炎很严重时。因此，使用FDC药片的国家结核病防治规划应储备有限数量的单一抗结核药物，以备不时之需。但是，如果国内的卫生机构没有单一抗结核药物，那么可采用以下成功的临床实践，同时考虑伴随黄疸的肝炎是在强化期发病还是在继续期发病。

- 当黄疸性肝炎在结核病治疗（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇）强化期出现时：一旦肝炎问题得到解决，重新启用相同药物以完成两个月的强化期治疗，不过要把吡嗪酰胺换成链霉素，然后使用利福平和异烟肼进行6个月的继续期治疗。
- 当黄疸性肝炎在继续期出现时：一旦肝炎问题得到解决，重新启用异烟肼和利福平，完成为期4个月的继续期治疗。

参考文献

1. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
2. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; available at: http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html).
3. Toman K. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring: questions and answers*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
4. Williams G et al. *Best practice of the care for patients with tuberculosis: a guide for low income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
5. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/ TB/2008.402).
6. Williams G et al. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:601–605.
7. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003,52(RR-11):1–77.
8. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, 174:935–952.

艾滋病与活动性结核病的 共同管理

5.1 本章目的

本章描述世界卫生组织针对下列内容的建议：

- 所有结核病患者或疑似患者的HIV检测和咨询；
- 结核患者的艾滋病预防；
- HIV感染者的结核病治疗；
- 向所有HIV阳性结核病患者提供复方新诺明预防性治疗；
- 何时启动抗病毒治疗（ART）以及使用哪些抗病毒药物；
- 药敏试验和患者监测；
- 确保综合艾滋病关怀和支持服务。

实施这些建议需要各级结核病和艾滋病规划通力协作^(1, 2)，建议的实施将有助于减轻结核患者的艾滋病负担。同样，协作也有助于减轻HIV感染者的结核病负担。（虽然超出了本章的范围，不过可参见：*减轻HIV感染者的结核病负担的三项措施*：强化病例发现（ICF）、异烟肼预防性治疗（IPT）和结核病感染控制（IC）⁽³⁾。）

HIV感染者更容易出现肺外结核或痰涂阴结核病，尤其是出现免疫抑制反应时^(4, 5)。这样可能会出现误诊或诊断延误，进而引发更高的发病率和死亡率。因此，在艾滋病流行地区采用世界卫生组织推荐的策略诊断肺结核和肺外结核就显得至关重要⁽⁶⁾。（肺外结核的治疗会在第8章谈及。）

5.2 所有结核病患者或疑似患者的HIV检测和咨询

无论在哪个疫情地区，世界卫生组织都推荐为出现结核病体征或症状的所有患者提供HIV检测⁽⁷⁾，不管是疑似患者还是确诊患者。（也可参见ISTC的标准14⁽⁸⁾。）结核病往往是HIV感染者最初的临床迹象，结核病服务可作为艾滋病预防、关怀和治疗服务的极为重要的切入点⁽¹⁾。此外，结核患者的治疗会因HIV感染状况而有所不同。（参见5.4节，其中包含HIV阳性结核病患者强化期每日一剂服用抗结核药物的新建议。）

发现结核患者的HIV感染状况对于其家庭成员也非常重要：HIV阳性结核患者的家人可能也是HIV感染者。应建议所有HIV感染者的子女和其他直系亲属接受检测和咨询，原因在于可能出现平行或垂直传播的情况。在以家庭为中心

的HIV检测方案中，一旦发现一名家庭成员感染HIV，卫生工作者应鼓励并积极帮助其他家庭成员接受HIV检测。可通过适当的夫妻或家庭检测和咨询服务机构开展此项工作⁽⁹⁾。血清检测结果不一致的伴侣（一方为HIV阳性，一方为HIV阴性）为预防HIV传播提供重要的契机^(10, 11)。

传染性结核病病例的家庭接触者是结核病筛查和治疗的重点对象，尤其当他们感染HIV者^(2, 12, 13)，发现的活动性结核病患者须立即接受治疗。在家庭接触者中，未出现活动性结核病的HIV感染者（以及儿童，无论其HIV感染状况如何）可考虑采用异烟肼进行治疗，以避免发展为活动性结核病⁽³⁾。（也可参见ISTC的标准16、18和19⁽⁹⁾。）

世界卫生组织推荐开展“医务人员发起的”检测，意为医务人员向服务对象推荐HIV检测和咨询，作为关怀的标准组成部分⁽⁷⁾。对于结核病患者或疑似患者，医务人员发起的HIV检测可与痰样收集或拍摄胸部X片同时进行。这样比转诊更有效率，更容易使患者了解自身的HIV感染状况⁽¹²⁾。

如果是服务对象发起的HIV检测，则务必要确保知情同意、咨询和保密性。世界卫生组织推荐医务人员采用“选择退出”的方式⁽⁷⁾，意为服务对象在获得检测前信息后，如不想接受HIV检测，可以拒绝。

由提供结核病治疗的同一名卫生工作者提供HIV检测（或在同一家机构内提供HIV检测）可促进结核病患者接受HIV检测^(14, 15)。如果不可行，国家结核病防治规划应负起责任，确保经转诊的服务对象获得检测服务。

采用快速检测法的HIV检测服务具有若干优势。快速检测法易于实施，卫生保健工作者接受适当的培训后都可以实施。大部分的快速HIV检测试剂可保存于室温环境（最高30℃），可用于单一检测，而不会影响试剂剩余部分的完整性。此外，高质量快速检测法的诊断效果与常规酶免疫测定法相当，较短的周转时间使服务对象可以迅速取得检测结果。这些快速检测法无需专业设备，并且可在传统实验室环境外进行⁽⁷⁾。检测的可见性（对于被检测人）及其速度增加了服务对象对检测结果的信心，并有助于避免记录错误。

与常规HIV检测一样，第一次高敏快速检测的阳性结果需要第二次更为具体的检测进行确认，一般是再进行一次快速检测。如果第二次检测结果为阴性或不确定，可以进行第三次检测；如果结果为阳性，则需要对初次检测四个星期后收集的标本进行后续HIV检测。后续检测可排除初次检测因检测结果不符而可能出现的血清转换情况，还可以揭示大多数的技术错误或笔误。采用快速检测法必须要有质量保证，并要遵循国家的检测流程。务必要开展适当的检测后咨询，重点关注艾滋病预防；这样也有助于预防结核病的传播。

更多信息可参见世界卫生组织的《扩展HIV检测和咨询服务：规划管理者工具书》(2005年)，该工具书可在线查询：www.who.int/hiv/topics/vct/toolkit/en/。

¹ http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf

5.3 结核患者的艾滋病预防

国家结核病防治规划应为结核病患者制定和实施综合的艾滋病预防策略。根据HIV感染状况以及当地的传播模式或风险评估情况，结核病患者或疑似患者应获得适当的预防信息并了解相关方法⁽¹⁾。应通过国家结核病防治规划或通过艾滋病防治规划的转介机制，针对使用注射药的结核病患者采取降低危害措施⁽²⁾。

5.4 HIV感染者的结核病治疗

在接受治疗的结核病患者中，HIV阳性患者的死亡率要高于HIV阴性患者。患有涂阴肺结核和肺外结核的HIV感染者死亡率较高，原因在于他们的免疫抑制反应比涂阳结核病患者更严重⁽⁶⁾。同时接受抗病毒治疗的结核病患者死亡率会降低（参见下面的5.6节）。

HIV阳性结核患者的当务之急是启动结核病治疗，继而是复方新诺明预防性治疗和抗病毒治疗⁽¹⁶⁾（参见下文5.5节和5.6节）。对于接受抗病毒治疗的患者的结核病诊断事宜，请参见5.9节。

对于HIV阳性的新结核病患者¹来说，应采用表3.2和表3.3中的方案施治。但是，每周三剂的强化期不再作为考虑方案。这一新的建议是以系统评估为基础，显示接受间歇性结核病治疗的HIV阳性结核患者的复发率和治疗失败率是强化期内每日服药患者的2–3倍⁽¹⁷⁾。此外，印度一项研究显示，HIV阳性肺结核患者在每周三剂的短期间歇性治疗失败后更容易出现利福平获得性耐药的情况⁽¹⁸⁾。

● 建议 4.1

已知HIV阳性的结核病患者和艾滋病流行地区的所有结核病患者²应至少在强化期内接受每日一剂的结核病治疗

（有力/充分的证据）

● 建议 4.2

在继续期内，这些患者的最佳用药频率也是每日一剂

（有力/充分的证据）

● 建议 4.3

如果继续期内每日一剂不可行，则可以采用每周三剂的方案

（条件性/充分或一般的证据）

关于治疗时间，某些专家建议在特定情况下延长HIV感染者的结核病治疗时间⁽¹⁹⁾。系统评估发现对于HIV感染者而言，八个月或八个月以上的含利福平治疗方案的复发率要低于现有的六个月疗程。但是，评估中研究的数据质量不高，而

¹ 新结核病患者指没有接受过结核病治疗或接受结核病治疗不足一个月的患者。

² 成年孕妇的 HIV 现患率≥1%或结核患者的 HIV 现患率≥5%的国家、地方行政单位或特定的机构。

且在资源有限和艾滋病流行的地区，针对HIV阳性和HIV阴性结核病患者实行不同的结核病治疗时间在操作上存在困难⁽¹⁷⁾。

● 建议 4.4

建议HIV阳性结核病患者结核病治疗时间应至少与HIV阴性结核病患者相同
(有力/充分的证据)

既往接受过结核病治疗的HIV阳性结核病患者应当接受与HIV阴性结核病患者相同的复治方案（参见表 3.5）。

利福平会诱导肝酶的活性，致使某些抗病毒药物的浓度低于治疗所需浓度。这一点会在下文5.6.1节中进行讨论。

5.5 复方新诺明预防性治疗

应针对所有HIV阳性结核病患者尽快实施复方新诺明预防性治疗，并应贯穿结核病治疗始终。（也可参见ISTC的标准15⁽⁸⁾。）复方新诺明确切的作用模式尚不明确，但复方新诺明可预防肺囊虫和疟疾，并可能对HIV阳性结核病患者所患的一系列细菌感染产生作用。

结核病防治规划和艾滋病防治规划应建立起一个向患有活动性结核病的所有HIV感染者提供复方新诺明预防性治疗的体系。结核病治疗完成后可根据国家指南考虑继续提供复方新诺明预防性治疗。

对于复方新诺明的剂量、禁忌症候、副作用及其管理可参见参考文献20。

5.6 抗病毒治疗

抗病毒治疗可提高HIV阳性患者的存活率⁽¹⁶⁾。此外，对于个体来讲，抗病毒治疗可将结核病发病率降低多达90%，对于群体来讲，可降低60%，而结核病复发率可降低50%⁽²¹⁻²²⁾。无论CD4细胞计数如何，患有活动性结核病的所有HIV感染者都应当启动抗病毒治疗。先启动结核病治疗，然后在启动结核病治疗后八周内尽快启动抗病毒治疗⁽²³⁾。

5.6.1 启动何种抗病毒治疗方案？

规范的抗病毒治疗简化方案可用来支持艾滋病治疗规划，这样便可尽可能多地覆盖HIV感染者。欲了解世界卫生组织最新的抗病毒治疗方案指南内容，可登录www.who.int/hiv/pub/guidelines/en。

世界卫生组织建议一线抗病毒治疗方案中应包含两种核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI），外加一种非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）。这些药物都很有效、成本相对较低、含有普通配方和固定剂量复合剂配方、无需低温运输系统，而且可为二线治疗方案保留药效较大的新药物组（蛋白酶抑制剂）。首选的核苷

类逆转录酶抑制剂为齐多夫定（AZT）或泰诺福韦（TDF），联合药物为拉米夫定（3TC）或恩曲他滨（FTC）。就非核苷类逆转录酶抑制剂而言，世界卫生组织推荐依非韦仑（EFV）或奈韦拉平（NVP）⁽²³⁾。

推荐给结核病患者的一线抗病毒治疗方案包含依非韦仑（EFV），原因是其与抗结核药物的相互作用最小。在若干队列研究中，含标准剂量依非韦仑和两种核苷的抗病毒治疗耐受性良好，对于接受利福平结核病治疗的患者来说可起到非常好的病毒抑制作用⁽²⁴⁾。

考虑到潜在的致畸性，依非韦仑不得用于未采取适当避孕方法的育龄妇女，也不得用于妊娠前三个月的妇女。如果患者对依非韦仑不耐受或感染了耐非核苷类逆转录酶抑制剂的HIV菌株，也应考虑其他的方案。如果不耐EFV或对EFV治疗方案有禁忌症的患者，建议采用AZT + 3TC + NVP或TDF + 3TC或FTC + NVP或三种核苷类逆转录酶抑制剂的方案（AZT+3TC+ABC或AZT+3TC+TDF）；治疗方案的选择应以国内现有的方案为基础。如果国内有利福平，则不必采用奈韦拉平的导入剂量。

对于需要结核病治疗以及含有增强型蛋白酶抑制剂的抗病毒治疗的患者，推荐采用含利福布丁的结核病治疗。如果没有利福布丁，则推荐使用利福平以及含有洛匹那韦或沙喹那韦的增强型抗病毒治疗方案，外加一定剂量的利托那韦；这一方案的实施要进行严密监控。

5.6.2 何时启动抗病毒治疗？

虽然启动抗病毒治疗和结核病治疗的最佳时间尚不明确，但一项随机对照试验为尽早启动抗病毒治疗提供了一些证据，尽早启动抗病毒治疗可降低全因死亡率、改善结核病转归和降低免疫重建炎症综合征（IRIS）的发病率⁽²⁵⁾。2009年，世界卫生组织建议先启动结核病治疗，然后在结核病治疗启动后八周内尽快启动抗病毒治疗。在这一快速发展的领域内，世界卫生组织会定期更新有关抗病毒治疗的信息和指导（参见：<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en>）。

结核病诊断后尽快启动抗病毒治疗的原理在于HIV阳性结核病患者的死亡常见于结核病治疗的最初两个月内⁽¹⁶⁾。但是，尽早启动抗病毒治疗（启动结核病治疗后几周内）意味着要服用大量的药片，这可能不利于治疗的依从性；还可能会出现并发症 – 不良反应、药物之间的相互作用和免疫重建炎症综合征。

接受抗病毒治疗的结核病患者出现轻度至中度的免疫重建炎症综合征比较常见：某些研究报告称这样的患者多达三分之一。但是，严重情况比较少见^(24, 26)。综合征可表现为发热、淋巴结增大、恶化的肺部浸润或加重的其他部位炎性变化。这些症状通常会在启动抗病毒治疗后三个月内出现，当CD4细胞计数过低时则更为普遍（<50 个/mm³）。多数情况下症状无需干预可自行消退，抗病毒治疗可继续安全进行⁽²⁴⁾。

免疫重建炎症综合征是一种排除诊断。艾滋病晚期患者可能会因许多其他原

因出现临床恶化的情况。由于免疫重建的缘故，新的机会性感染或此前出现的亚临床感染可能并不明显，从而导致临床恶化的情况出现。免疫重建炎症综合征也可能与结核病治疗失败相混淆。此外，HIV阳性结核病患者可能因为结核病耐药性而出现结核病恶化的情况。尽管抗病毒治疗可能需要作出调整，以确保不会与结核病治疗发生冲突，但免疫重建炎症综合征不应成为患者转为二线抗病毒治疗的原因⁽⁶⁾。

5.7 药敏试验

据报道，患有耐药结核病的HIV感染者的死亡率很高⁽²⁶⁾，同时感染广泛耐药结核病（XDR-TB）和HIV的患者的死亡率可能超过90%^(27, 28)。立即开始适当的结核病治疗（及后续的抗病毒治疗）可以降低患有耐药结核病的HIV感染者的死亡率⁽²⁸⁾。

世界卫生组织推荐国家结核病防治规划在启动结核病治疗时对所有HIV阳性结核病患者开展药敏试验，以避免因未发现耐药结核病病例而导致的死亡⁽²⁵⁾，并强烈建议针对痰涂阳HIV感染者采用快速药敏试验的方法⁽²⁶⁾。

如果国家正在引入药敏试验，但尚不具备为所有HIV阳性结核病患者开展药敏试验的资源，则最初的国家结核病防治规划政策应在启动结核病治疗时以既往治疗结核病患者药敏试验为重点，这些患者很有可能是耐多药患者（参见3.8.1节）。此类人群包括既往结核病治疗失败的患者、复发患者或丢失后返回患者。国家结核病防治规划的管理者也可以CD4计数较低（例如少于200个/mm³）的HIV阳性结核病患者为药敏试验目标，原因是他们很容易因未发现的耐药结核病而死亡⁽²⁶⁾。

5.8 结核病治疗期间的患者监测

（亦可参见第4章）

HIV阳性结核病患者出现药物不良反应是很正常的现象，抗病毒治疗和结核病治疗都会出现某些毒副反应⁽¹⁶⁾。抗病毒治疗、结核病治疗和复方新诺明治疗重叠的毒副反应包括皮疹（极少情况下可出现肝功能紊乱），因此密切监测副作用就显得很有必要^(20, 26)。

5.9 接受抗病毒治疗的HIV感染者被诊断出结核病的考虑事项

如果抗病毒治疗患者被诊断出结核病，应立即启动结核病治疗。此时需考虑两个问题：是否需要根据药物之间的相互作用来调整抗病毒治疗，以便降低出现重叠毒副作用的可能性，以及活动性结核病是否会造成抗病毒治疗失败，从而需要对抗病毒治疗方案进行调整。关于抗病毒治疗失败的诊断和管理，参见世界卫生组织另一份文件⁽²⁹⁾。

5.10 艾滋病相关预防、治疗、关怀和支持

推荐的一整套艾滋病预防、治疗、关怀和支持服务应由结核病防治规划提供或转介至艾滋病防治规划^(12, 16)。为提高治疗成功率，需要评估并满足特定人群的具体需求（例如吸毒者、在押人员、流动人口和其他边缘化人群）；对于这些人群的关怀应与其他服务结合起来。

综合艾滋病关怀策略包括临床管理（机会性感染的预防、早期诊断、治疗和随访护理）、护理（包括健康宣传和营养支持）、姑息关怀、家庭关怀（包括针对照料者和患者亲属的教育、普遍防范措施的宣传）、咨询和社会支持^(1, 9)。这一系列的关怀措施包括一整套有效的核心干预措施（如下所列），这些措施实施简单且成本较低，它们可以改善生活质量、预防HIV的进一步传播，有时还可延缓HIV相关疾病的进展、防止死亡。除抗病毒治疗外，这些干预措施可以改善健康状况、减少HIV传播的风险、帮助感染HIV的成年人和青少年解决影响生活质量和寿命的最大疾病问题⁽³⁾：

- 通过加强结核病病例发现、感染控制和异烟肼预防性治疗来减轻结核病负担；
- 社会心理咨询和支持；
- 公开HIV感染状况、同伴登记以及检测和咨询；
- 复方新诺明预防；
- 预防真菌感染；
- 预防性病和其他生殖道感染；
- 预防疟疾；
- 提供选定的疫苗（乙肝、肺炎球菌、流感和黄热病）；
- 营养；
- 计划生育；
- 预防HIV母婴传播；
- 针具项目和阿片替代治疗；还有供水、环境卫生和个人卫生。

参考文献

1. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330, WHO/HTM/HIV/2004.1).
2. *Implementing the WHO Stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/ 2008.401).
3. *WHO Three I's Meeting: Intensified case finding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV*. Report of a joint World Health Organization HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, World Health Organization, 2008 (available at: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf).

4. *TB/HIV: a clinical manual*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
5. Getahun H et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007, 369:2042–2049.
6. *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.1).
7. WHO, UNAIDS. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007.
8. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
9. *Towards universal access: priority interventions for HIV*. Geneva, World Health Organization, 2008.
10. Dunkle KL et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet*, 2008, 371:2183–2191.
11. *Opening up the HIV/AIDS epidemic: guidance on encouraging beneficial disclosure, ethical partner counselling & appropriate use of HIV case-reporting*. Geneva, United Nations Joint Programme on HIV/AIDS, 2000 (available at: http://www.who.int/ethics/topics/opening_up_ethics_and_disclosure_en_2000.pdf).
12. *Tuberculosis care with TB-HIV co-management: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI)*. Geneva, World Health Organization, 2007.
13. Havlir DV et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *Journal of the American Medical Association*, 2008, 300:423–430.
14. Nunn P, De Cock K. Measuring progress towards integrated TB-HIV treatment and care services: are countries doing what needs to be done? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl. 1):1.
15. Gasana M et al. Integrating tuberculosis and HIV care in rural Rwanda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl. 1):39–43.
16. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13:6–16.
17. Khan FA et al. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2010 (in press).
18. Swaminathan S et al. *Acquired rifampicin resistance in HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis treated with a thrice-weekly short-course regimen*. Poster presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Montreal, 2009 (available at: <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/35234.htm>).
19. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, 52(RR-11):1–77.
20. *Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children*,

- adolescents and adults in resource-limited settings: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.
21. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2009, 4:325–333.
 22. Golub JE et al. Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at risk injection drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 49(5):532–537.
 23. *Rapid advice for antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. Geneva, World Health Organization, 2009 (available at http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf).
 24. *Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis*. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2007 (available at: www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/PDF/tbhiv.pdf).
 25. Karim SA et al. Initiating ART during TB treatment significantly increases survival: results of a randomized controlled clinical trial in TB/HIV-co-infected patients in South Africa. Paper presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Montreal, 2009 (available at: <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/34255.htm>).
 26. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
 27. Gandhi NR et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, 368: 1575–1580.
 28. Wells CD et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(Suppl. 1):S86–S107.
 29. *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 2008.

监督和患者支持

6.1 本章目的

本章介绍如下内容：

- 患者、结核病防治规划、其他医务人员和社区在治愈结核病中的作用；
- 治疗督导和直接督导疗法；
- 以患者为中心的关怀；
- 预防治疗中断的措施。

结核病治疗依从性对于治愈结核病至关重要，同时也可避免出现耐药性。按时按量服药是结核病患者治愈的保障，也可防止结核病在社区内传播。耐多药结核病和广泛耐药结核病的出现与传播使得防止结核病患者漏服变得非常必要。在“遏制结核病策略”中，督导和患者支持仍然是DOTS的核心，它可帮助规划实现85%的治疗成功率⁽¹⁾。

6.2 患者、结核病防治规划工作人员、社区和其他医务人员的作用

只有患者和卫生服务人员密切合作才能治愈结核病⁽²⁾。其他医务人员和社区也发挥重要作用。

6.2.1 患者作为合作伙伴

根据《结核病关怀病人宪章》，患者不是服务的被动接受者，而是积极的合作伙伴⁽³⁾。他们有权获得关怀、尊严、信息、隐私、食品供应和/或其他类型的支持和激励。他们还有权参与结核病防治规划的制定、实施和评估工作。患者有责任与医务人员分享信息，依从治疗，为社区卫生做贡献，并通过向社区内的其他人传授治疗知识来显示团结性。由于他们具有第一手的结核病经历，他们参与减少耻辱感活动及支持其他患者完成治疗将会非常有效。

6.2.2 国家结核病防治规划及其工作人员的作用

由于结核病是一个公共卫生问题，而且其传播会对社区产生威胁，所以确保患者按时按量服药是卫生人员和国家结核病防治规划的责任。为提高患者依从性，国家结核病防治规划需建立并维护相关制度，使尽可能多的患者能够获得诊疗服务，同时还要培训和督导卫生工作者，以便提供以患者为中心的关怀服务。在组织患者督导时，考虑的因素有药物治疗方案的类型（每日或间歇）、药方类型（固定剂量复合剂或单独的药物）以及患者的情况和特点（参见6.4节）。

为提高患者依从性，国家结核病防治规划务必要实施“遏制结核病策略”的其他两大要素：鼓励其他医务人员参与以及动员社区的力量⁽¹⁾。

6.2.3 鼓励结核病防治规划以外的医务人员参与

世界卫生组织已为所有医务人员根据自身的能力参与结核病防治工作制定了指南⁽⁴⁾。例如公共和私人医生可与国家结核病防治规划合作提供DOTS服务。为结核病患者提供治疗的医师至少应能够⁽⁵⁾：

- 与患者探讨治疗情况；
- 识别和处理药物的副作用，必要时可转诊；
- 评估患者治疗的依从性，当依从性不佳时要及时处理（ISTC的标准7⁽⁶⁾）；
- 完成登记和记录材料；
- 与当地公共卫生服务部门合作；
- 确保患者能接受应提供的关怀服务。

6.2.4 社区参与

“遏制结核病策略”的另一大要素是动员社区的力量⁽¹⁾。社区参与指与卫生服务机构展开合作并分担责任⁽⁷⁾。社会动员可提高对具有质量保证的结核病服务的需求，并有助于社区利用好这些服务。

在社区关怀服务中，结核病治疗支持者与结核病患者都有责任确保成功完成治疗；支持者在监督下提供治疗以及社会心理支持⁽⁸⁾。社区关怀有助于扩大关怀服务的可及性，但却需要强有力的报告制度作保障，还需要实验室设施和安全的药物供应。治疗支持者需要定期联络国家结核病防治规划的工作人员，以确保一定的激励和成功的转归。社区结核病关怀服务是国家结核病防治规划承诺与社区展开合作的一个信号。

6.3 督导治疗

督导治疗是指帮助患者按时服用结核病药物，完成结核病治疗。它还意味着确保医务人员给予适当的关怀，能够发现治疗中断的情况。治疗督导的一个例子是在患者治疗卡上记录每次服用抗结核药物的情况。

直接督导疗法（DOT）是推荐的一种督导方法，它应作为支持方案的内容之一，以满足患者需求。支持方案应帮助确保DOT对于患者需求的敏感性，支持患者需求。治疗支持者督导服药有助于确保结核病患者按时按量服用适当的抗结核药物。定期督导和支持有助于保持患者与卫生工作者或治疗督导员之间的频繁交流；这样更容易进行结核病教育，确定和解决治疗障碍，及时发现依从性不佳的问题 – 有助于采取干预措施，使患者回到治疗正轨上。定期督导还有助于及时发现和处理药物不良反应及结核病恶化情况。

作为世界卫生组织推荐的督导方法，DOT成为了一项有争议的话题⁽⁹⁾。一项包括六个对照试验的系统评估将DOT与自我管理治疗进行了比较，结果发现DOT并没有改善治疗转归⁽¹⁰⁾。但是，该综述没有考虑到除定期“督导服药”以外的患者支持服务，也没有考虑到DOT在预防耐药性出现方面的作用⁽¹¹⁾。其他综述发现DOT与高治愈率和高治疗完成率有关^(9, 12)。治疗成功率最高的规划是在完整支持方案中采用DOT，同时还有激励和赋权等内容（下文6.4节有讨论）^(13, 14)。

采用间歇服药方法以及对心理素质较差的患者、监狱在押人员或服用二线抗结核药物的患者进行治疗时，每次服药的直接督导在强化期内最为重要。督导治疗时要摸清具体情况，要采用患者友好的方式进行。DOT的实施方面要具有灵活性，要根据不同情况作出调整，以方便患者。如果治疗督导会限制关怀的可及性，阻碍患者治疗及增加治疗难度，则完全违背治疗督导的总体目标。

根据当地的情况，督导可在卫生机构、工作场所、社区或家中进行。每名结核病患者要确定一名治疗支持者；这名治疗支持者要能为患者所接受，可由患者参与选择。对于居住地离卫生机构很近的结核病患者来说，治疗支持者可以是机构内的一名工作人员，这是最理想的选择，可为患者提供方便。与其他规划协作可以确定哪些规划人员可执行结核病治疗督导工作。

对于居住地远离卫生机构的结核病患者来说，治疗督导员可以是社区卫生工作者，或经过培训的当地社区成员。经过适当的培训和督导后，社区艾滋病医务人员可对结核病治疗进行督导。已治愈的结核病患者可成为DOT提供者，传统治疗者、朋友、同事、家人、邻居和宗教领袖都可以担任这一角色⁽¹⁵⁾；事实上，任何患者能够接受的、能够对卫生系统负责的志愿人士都可以成为治疗支持者。

国家结核病防治规划负责培训和监督非医疗体系的治疗督导员。必须明确界定问责制，问责对象从国家结核病防治规划工作人员到普通卫生服务人员和治疗支持者。务必要确保督导治疗的保密性及其对于患者的可接受性。药物应由治疗支持者保存，仅在患者服药时提供给患者。

也可鼓励社区成员成为结核病治疗督导员。可考虑对志愿者和患者给予奖励，要谨记奖励方案的优点和不足⁽¹⁶⁾。

有关如何向患者及其家人告知结核病患病情、介绍治疗内容和安排督导治疗（包括确定和培训社区结核病治疗支持者）的详细说明，参见世界卫生组织的卫生机构人员培训手册⁽¹⁷⁾。

6.4 采用以患者为中心的方式提供关怀和治疗

目前，许多国家结核病防治规划在实施依从性促进策略方面都积累了丰富的经验，会根据当地情况对DOT作出调整。可采取适合当地的措施，以便确定并解决影响结核病治疗服务可及性的物力、财力、社会和文化障碍（以及卫生系统障碍）⁽¹⁸⁾。应给予最贫困人群和最弱势群体以特殊关注。还应努力解决性别问题，改善员工态度，加强交流。这些方法应以有关患者、家人和社区的需求、权利、

能力和责任方面的道德原则为基础。（也可参见ISTC的标准7、9和17⁽⁶⁾。）

对于任何特定的治疗督导和管理方法而言，城乡地区的规划在常规条件下必须显示出很高的痰涂片阴转率和治愈率。如果评估显示的结果欠佳，则应对治疗督导管理方法进行调整，并在示范区和培训区测试。

除督导治疗（或DOT）以外，支持患者按时完成治疗的措施还包括：

- 定期供应药品
 - 免费提供；
 - 患者药品的分配，以便确保为患者准备整个疗程所需的药品；
 - 固定剂量复合剂和板式组合药，以帮助减少用药错误，促进依从性。
- 可及的、高质量的和持续的门诊结核病护理（如果治疗是以卫生机构为基础）
 - 在最贫困的城乡地区扩展治疗范围，鼓励距离患者较近的医务人员参与进来（从而减少差旅费用，减少时间和工资损失）；
 - 制定方便患者的门诊时间，尽量缩短候诊时间；
 - 人数充足的、积极性高的卫生工作者，辅以管理支持；
 - 可灵活作出适当的转诊安排⁽¹⁹⁾；
 - 能够在患者出狱或出院时做出安排，以便使其能在社区内继续获得关怀。
- 采取积极行动，消除治疗和关怀障碍
 - 确保提供的所有服务都负担得起（如果不是免费的话），消除关怀费用；
 - 适当的患者教育，包括有关治疗方案、治疗时间和可能的治疗转归的信息，应由经过良好培训的、细心的人员反复提供；
 - 及时发现和处理不良反应；
 - 患者在寻求机构治疗方面遇到障碍时，可提供其他形式的治疗支持（例如社区、工作场所或其他）；
 - 提供交通服务或交通补贴，以及其他补偿患者非直接关怀费用的治疗补贴；
 - 根据当地情况和患者情况，为患者及其家人提供奖励，例如食品和卫生方案；
 - 患者和同伴支持团体，有助于减少耻辱感；
 - 转介至心理、社会、法律支持机构或其他服务机构，包括药物滥用治疗；针对结核病患者的成瘾行为提供联合（综合）支持；
 - 可同时提供艾滋病治疗。
- 可提供住院治疗

病情严重者以及出现需临床严密监测的并发症或相关情况的患者应住院治疗。住院可作为替代方案，尤其是在强化期，原因是少数患者没有其他手段可以确保治疗依从性和支持。但是，住院本身并不能确保按时服药或完成治疗。与社区一样，以患者为中心的支持和督导在住院期间同样重要。

6.5 防止治疗中断

从全球来看，2006年有5%接受DOTS治疗的新涂阳病例丢失，在全球22个高负担国家中，这一范围是从<1%至13%。丢失包括治疗中断患者，还包括死亡患者，或治疗转归不为国家结核病防治规划治疗人员所知的转出患者。必须确定“丢失患者”的真实状态：如果丢失是由于治疗中断所致，则通过防止治疗中断，更多国家可以实现85%的治疗成功率这一全球结核病防治目标。治疗中断可以防止 – 或是可以限制，这样一来患者就不会完全脱离治疗⁽²⁰⁾。与分配资源追踪丢失患者相比，通过以患者为中心的方法提高依从性在防止治疗中断方面很可能更有效。

影响治疗中断的主要因素包括同时存在的其他情况，例如吸毒或精神病、治疗可及性（距离、交通成本）⁽²¹⁾、时间和工资损失、药品的质量和供应速度、对于结核病的了解程度、完成治疗的必要性和转诊的灵活性。

如6.4节所述，督导治疗有助于防止治疗中断的情况发生。患者自我管理治疗时，往往不按时服药，追踪起来很困难，成效往往不好；治疗中断与卫生系统采取行动之间的延误时间也会很长。

无论患者何时来卫生机构就医，都应当强调按时按量服药治疗的必要性，并找出可能引发治疗中断的问题。登记时，医务人员应留出充裕的时间与患者会面（最好还包括患者的家人或指定的治疗支持者）。这一初次会面提供重要契机，有助于告知患者有关治疗时间的事宜。在会面过程中，务必要记下患者的地址和其他相关地址（例如同伴或配偶、父母、工作或学习单位、私人医生），解释变更地址应提前告知。这样做则可在患者治疗中断时尽可能地增大找到患者的可能性。在许多时候，记下患者及其家人的手机号码很有用。

当资源允许时，最好是由一名卫生工作人员陪同患者回到其住处。这样可以验证患者住址，并有机会安排针对家庭接触者的筛查，尤其是五岁以下的儿童和有结核病症状者或HIV感染者。

强化期治疗结束时，卫生工作者在与患者会面期间应评估其需求，询问可能影响继续期治疗的任何计划（工作、家庭、搬家）⁽¹⁹⁾。双方应就治疗方案的变动和其他相关问题进行讨论。

参考文献

1. *The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.368).
2. Williams G et al. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:601–605.
3. *Patients' charter for tuberculosis care: patients' rights and responsibilities*. Geneva,

World Care Council, 2006.

4. *Engaging all health care providers in TB control: guidance on implementing public-private mix approaches*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.360).
5. *TB guidelines for nurses in the care and control of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis*. Geneva, International Council of Nurses, 2008.
6. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
7. *Community involvement in tuberculosis care and prevention. Towards partnerships for health: guiding principles and recommendations based on a WHO review*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.397).
8. Ravigliione M, ed. *Reichman and Hershfield's tuberculosis: a comprehensive, international approach*, 3rd ed. New York, Informa Healthcare, 2006.
9. Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:407–409.
10. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4)(4):CD003343.
11. Rusen ID et al. Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11:120–121.
12. Hopewell PC et al. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:710–725.
13. Suarez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
14. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:943–948.
15. Pungrassami P et al. Practice of directly observed treatment (DOT) for tuberculosis in southern Thailand: comparison between different types of DOT observers. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6:389–395.
16. Beith A, Eichler R, Weil D. Performance-based incentives for health: a way to improve tuberculosis detection and treatment completion? Washington, DC, Center for Global Development, 2007 (CGD Working Paper, no. 122).
17. *Management of tuberculosis: training for health facility staff*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.314).
18. Munro SA et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Medicine*, 2007, 4:e238.
19. Williams G et al. Care during the continuation phase. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 2:731–735.
20. Williams G et al. *Best practice of the care for patients with tuberculosis: a guide for low income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
21. Shargie EB, Lindtjorn B. Determinants of treatment adherence among smear-positive

pulmonary tuberculosis patients in southern Ethiopia. *PLoS Medicine*, 2007, 4:e37.

耐药结核病治疗

7.1 本章目的

本章介绍如下内容：

- 绿灯委员会支持各国建立耐药结核项目并将其纳入国家结核病防治规划；
- 治疗耐多药结核病的药物组，以及制定耐多药结核病治疗方案的原则；
- 耐多药结核病治疗的规划管理策略 – 如何选择标准耐多药结核病治疗方案（获得药敏试验结果后制定个体化方案的考虑事项）；
- 如何监测耐多药结核病患者，确定何时停用注射剂，并确定何时完成治疗；
- 如何治疗耐多药以外的耐药结核病；
- 登记和报告耐药结核病例。

本章阐述治疗耐药结核的重要概念——防止耐药性出现和及时发现耐药性，参见第3章至第6章。

本章是一个简要概述。正在建立耐药项目并将其融入国家结核病防治规划的管理人员最好征询专家意见（参见下文7.2节），查阅2008年版或以后版本的世界卫生组织《耐药结核病规划管理指南》⁽¹⁾。（亦可参见ISTC标准12⁽²⁾。）

7.2 绿灯委员会计划

在设计国家耐多药结核病治疗项目并将其纳入国家规划时，国家结核病防治规划管理人员一定要充分利用绿灯委员会的支持（GLC；www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee）。绿灯委员会是遏制结核病全球伙伴关系耐多药工作组下设的一个小组，也是促进（和监测）有质量保证、挽救生命的耐多药结核病治疗可及性的世界卫生组织顾问团。

通过绿灯委员会计划，国家结核病防治规划可获得：

- 以当前最佳证据和集体经验为基础的耐药结核病规划管理专业知识；
- 以优惠价格获得高质量的耐药结核病药物；
- 通过广泛的技术合作伙伴网络获得支持；
- 获得其他绿灯委员会批准项目的同行支持和知识共享；
- 独立的外部督导与评估。

¹ 该出版物也为耐多药结核病管理的许多方面提供深层指导，包括副作用和手术适应症的处理。

7.3 耐多药结核病治疗药物分组

对于耐多药治疗来说，抗结核药物可根据疗效、使用经验和药物类别进行分组（表7.1）。所有一线抗结核药物都属于第1组，但不包括链霉素，链霉素与其他注射剂属于第2组。第2组到第5组中的所有药物（链霉素除外）都是二线药物或储备药物。各组药物的特征会在下文详述，包括交叉耐药性。交叉耐药指（结核分枝杆菌）对一种抗结核药物的耐药突变可能会使其对同类药物中的其他药物产生耐药性，少数情况下会产生对不同种类药物的耐药性⁽¹⁾。

第1组：第1组中的药物药效最大，耐受性最好。如果良好的实验室证据和临床史显示该组中的某种药物有效，应该使用这种药物。如果第1组中的药物在既往治疗方案中失败，即便药敏试验结果显示敏感性，其疗效也应受到质疑。较新的利福霉素（例如利福布丁）对利福平有很高的交叉耐药率。

第2组：如果有药敏或疑似药敏记录，则患者应注射第2组注射剂。在氨基糖甙类药物中，卡那霉素或阿米卡星是首选注射剂，原因在于耐药结核的链霉素耐药率很高。此外，这两种注射剂并不昂贵，引发的毒性也比链霉素小，它们已广泛用于耐药结核的治疗中。阿米卡星和卡那霉素非常相似，极易出现交叉耐药的情况。如果分离株对链霉素和卡那霉素耐药，或耐药监测数据显示阿米卡星和卡那霉素的耐药率很高，则应使用卷曲霉素（一种多肽）。

第3组：如果结核分枝杆菌菌株对第3组药物敏感或认为第3组药物有疗效，则患者应服用第3组的药物。高世代的氟喹诺酮类药物是首选，例如左氧氟沙星或莫西沙星。不推荐采用环丙沙星治疗药敏或耐药结核。

第4组：由于成本低，乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）往往被加入到治疗方案中。如果没有成本限制，可首先加入对氨基水杨酸（PAS），原因是肠溶配方相对耐受性更好，并且不会与其他药物交叉耐药。当需要两种药物时，可添加环丝氨酸。由于乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）与对氨基水杨酸的组合往往容易引起胃肠副作用和甲状腺机能减退，所以仅当需要第4组中的三种药物时才同时使用这些药物：乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）、环丝氨酸和对氨基水杨酸。特立齐酮可以取代环丝氨酸，假定具有相同的疗效。

第5组：鉴于第5组药物对耐多药治疗的作用不明确，所以世界卫生组织不推荐常规使用这些药物。使用第1组到第4组中的药物无法设计出适当的治疗方案时，可以采用这些药物，例如广泛耐药结核病患者。在治疗耐药结核时，有关此类药物的使用可咨询专家意见。

表 7.1 耐多药结核病治疗药物分组^a

组	药物（缩写）
第1组： 一线口服药	• 吡嗪酰胺（Z） • 乙胺丁醇（E） • 利福布丁（Rfb）
第2组： 注射剂	• 卡那霉素（Km） • 阿米卡星（Am） • 卷曲霉素（Cm） • 链霉素（S） • 左氧氟沙星（Lfx）
第3组： 氟喹诺酮类药物	• 莫西沙星（Mfx） • 氧氟沙星（Ofx） • 对氨基水杨酸（PAS）
第4组： 口服抑菌二线药物	• 环丝氨酸（Cs） • 特立齐酮（Trd） • 乙硫异烟胺（Eto） • 丙硫异烟胺（Pto） • 氯法齐明（Cfz） • 利奈唑胺（Lzd） • 阿莫西林/克拉维酸（AMX/Clv）
第5组： 耐药结核病疗效不确定药物	• 氨硫脲（Thz） • 亚胺培南/西拉司丁（Ipm/Cln） • 高剂量异烟肼（高剂量H）^b • 克拉霉素（Clr）

^a 改编自参考文献1中的表7.1和图7.2。

^b 高剂量异烟肼指16–20 mg/kg/天。某些专家建议在对低浓度异烟肼（>1%的结核杆菌对0.2 µg/ml具有耐药性，但对1 µg/ml的异烟肼敏感）出现耐药性时使用高剂量异烟肼，否则不推荐使用高剂量异烟肼（>1%的结核杆菌对1 µg/ml的异烟肼具有耐药性）⁽¹⁾。

7.4 设计耐多药结核病治疗方案的一般原则

无论是国家结核病防治规划管理人员为国家选择经验或标准耐多药结核病治疗方案¹，还是医生为患者制定治疗方案，表7.2中的一般原则都适用。这些原则还适用于广泛耐药结核病例。（具体的个体患者信息见表中括弧的内容，这些信息是医生在启动耐多药治疗方案前对每名患者进行评估的一部分。）

治疗方案至少应包含四种药物，且要有确定的药效，或几乎确定的药效。当某种药物的疗效不甚确定时，可将其列入治疗方案，但治疗的成功不能依赖于这

¹ 有关耐多药结核病治疗的规划管理策略（标准化或个体化策略），参见 7.5 节。

种药物。很多时候如果药敏类型未知或一种以上的药物效果不确定时，可使用四种以上的药物。

有关异烟肼、利福平、氟喹诺酮类药物和注射剂的药敏试验相当可靠。对于其他药物来说，药敏试验则不那么可靠，所以不应将这些药物的药敏试验作为个体化治疗的依据。一种药物的临床有效性或无效性不能100%地通过药敏试验预知。

在耐多药治疗方案中，每一剂都要在DOT下服用。有关每种药物的详细信息，见参考文献1，包括不良反应、禁忌症候、监测以及根据体重确定剂量。

7.5 耐多药结核病治疗的规划管理策略

耐多药结核病治疗的规划管理策略部分取决于用于确诊耐多药的实验室方法的类型（参见图 7.1）。一旦确诊耐多药结核病后，患者可通过以下方案治疗：

- 标准耐多药治疗方案（标准化策略）；或者
- 以其他药物的药敏试验为依据的个体化治疗方案。

对于采用常规药敏试验方法的国家结核病防治规划来说，在耐多药确认结果出来之前往往会有数月的延迟。这些国家需要在两个阶段上考虑耐多药治疗：疑似耐多药但实验室确认结果尚未得到，以及确诊耐多药后。在等待结果期间，极易患耐多药结核病的患者（例如既往治疗失败的患者）需要制定经验耐多药治疗方案。如果确诊耐多药，该治疗方案可以继续，或根据除异烟肼和利福平以外药物的药敏性为基础制定个体化方案，见7.7节。

开展快速分子药敏试验的国家结核病防治规划可在1至2天内确诊耐多药结核病¹，然后可以立即启动标准耐多药治疗方案，或在二线药物药敏试验结果出来以后调整治疗方案，见7.7节。

¹ 线性探针检测可发现单独的利福平耐药或利福平和异烟肼的双重耐药。总体来说，将单独的利福平耐药作为耐多药的标志时，发现耐多药的准确度很高^(3,4)。

表 7.2 设计耐多药结核病治疗方案的一般原则^a

原则	内容
1. 使用至少4种疗效确定的药物	下述因素出现得越多，药物有效的可能性就越高： • 调查表明这些药物的耐药性在类似患者身上很少出现。 • 药敏试验结果显示出对实验室可靠性好的药物的敏感性：注射剂和氟喹诺酮类药物。 • 药物在当地的使用并不普遍。 • （有关个体患者的决定 – 没有关于该药物的既往治疗失败史；没有对该种药物耐药的已知密切接触者。）
2. 不使用可能出现交叉耐药的药物	• 许多抗结核药物在药物组内和组间都有交叉耐药性（参见7.3节）。
3. 去除不安全的药物	• 药物质量未知。 • （有关个体患者的决定 – 已知的严重过敏或很难处理的不耐受；容易出现严重的药物不良反应，例如肾衰竭、耳聋、肝炎、抑郁和/或精神病。）
4. 根据疗效分等级纳入第1组到第5组内的药物（参见表 7.1和7.3节）	• 采用任一种可能有效的一线口服药（第1组）。 • 注射有效的氨基糖苷类或多肽类药物（第2组）。^b • 采用一种氟喹诺酮药物（第3组）。 • 采用第4组中的药物，组成至少含有四种有效药物的治疗方案。 • 对于不足四种有效药物的治疗方案来说，可考虑添加第5组内的两种药物。药物的总数取决于不确定性的程度，治疗方案往往可以包含5到7种药物。

^a 改编自参考文献1中的表7.3。

^b 由于耐药结核菌株的高耐药率和较高的耳毒性发生率，所以即便药敏试验显示出敏感性，也要避免使用链霉素。

标准化方案和个体化方案各有千秋。标准耐多药结核病治疗方案^①使得药品需求估算、药品订购、库存管理和药物分发以及耐多药结核病患者治疗人员的培训等工作都变得更加容易。即使计划在整个疗程中都采用标准治疗方案，但如果患者出现严重的不良反应，则需要制定个体化的耐多药治疗方案。因此，所有规划都应在一定程度上具备制定个体化治疗方案的能力。

（除异烟肼和利福平以外的其他药物药敏试验结果出来以后）更换为个体化治疗方案的优势在于：

- 医生在了解特定注射剂和氟喹诺酮类药物耐药性的情况下设计治疗方案，如果患者曾服用过二线药物，这一点尤为重要。这样有助于避免对结核分枝杆菌耐药的患者施用毒性大并其昂贵的药物。
- 医生能够在二线药物耐药率很高的地区（可能很难找到适合所有患者的标准治疗方案）制定个体化治疗方案。

- 如果患者对一种药物出现不良反应，还可灵活地更换其他药物。

在一些地区，个体化治疗方案可能比标准耐多药治疗方案实现更高的治愈率⁽⁶⁾。

图 7.1 以实验室耐多药确诊方法为基础的耐多药治疗策略图

治疗时间表（从结核病诊断开始）

结核病诊断 ◇-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----◇

利用常规方法诊断耐多药的国家：

等待异烟肼和利福平药敏试验结果期间； 疑似耐多药结核病	一旦确诊耐多药
经验耐多药治疗方案	继续 标准耐多药治疗方案 或 (二线药物药敏试验结果出来以后) 转为 个体化耐多药治疗方案

使用快速方法诊断耐多药的国家：

一旦确诊耐多药 ^a
标准耐多药治疗方案 或 (二线药物药敏试验结果出来以后) 转为 个体化耐多药治疗方案

^a 等待时间非常短；诊断耐多药大约只需1到2天。

7.6 选择国家标准耐多药结核病治疗方案

等待耐多药确诊结果期间（即根据经验）或确诊耐多药之后可采用国家标准耐多药治疗方案。在选择标准耐多药治疗方案时，国家结核病防治规划管理人员务必要征求专家意见（参见上述7.2节），同时评估计划要实施的治疗方案⁽¹⁾。下文的讨论仅提供一般概况。

制定标准耐多药治疗方案的原则见7.5节和表7.2。为了确定可能有效的药物，国家结核病防治规划管理人员需要收集有关待治患者耐多药水平的信息，以及针对第1组药物、注射剂（第2组）和氟喹诺酮类药物（第3组）的耐药性信息。理想情况下，有类似既往治疗史的患者的耐药性数据可用于实际需接受治疗的患者的患者。数据应当：

- 包括足够数量的患者，以便增强结果的可信度；
- 以可靠的药敏试验实验室方法为基础；
- 准确描述患者的治疗史，以区分治疗失败、复发和丢失后返回等情况。

如3.8.2节所述，国家结核病防治规划管理人员应获取任何耐药性调查或可用的监测数据。如果数据显示不同的既往治疗患者之间的耐药性类型差异很大，可能需要不止一个标准耐多药治疗方案。

国家结核病防治规划管理人员还需要评估国内抗结核药物的应用和质量。如果具备下列信息，会很有帮助：

- 针对新患者和既往治疗患者的现行和既往国家结核病防治规划标准治疗方案。
 - 药房内药品供应和销售的历史。某些二线抗结核药物的使用极少，对于耐多药治疗很可能非常有效。广泛使用的药物很可能没什么效果。
 - 国家结核病防治规划内外药物质量保证。
- 框图7.1提供了设计标准治疗方案的实例。

7.7 选择个体化耐多药结核病治疗方案

个体化治疗方案是以患者的既往治疗史以及异烟肼、利福平、二线注射剂和氟喹诺酮类药物的药敏试验结果为基础。要尽一切努力从既往医务人员的客观记录中获得信息，以便补充患者对治疗的记忆。详细的临床史有助于确定可能无效的药物。耐药性可以在不到一个月的时间内表现出来，如果患者服用某种药物超过一个月，但涂片或培养仍呈阳性，则作为一般规则，即便药敏试验结果显示对药物敏感，菌株也很有可能对该药物耐药。

框图7.1

实例^a

针对某资源有限地区连续纳入的93名复发患者的调查显示，11%的人患有耐多药结核病。在这些耐多药结核病病例中，45%的患者对乙胺丁醇耐药，29%对链霉素耐药。对其他药物的耐药性未知；但实际上，该地区没有使用任何一种二线药物。对于这些复发患者应该推荐什么复治方案？

鉴于人群中的耐多药结核病发病率相对较低，推荐以下策略：

- 所有复发患者采用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素进行治疗，即采用一线药物复治方案。
- 治疗开始时开展异烟肼和利福平的药敏试验，以便确定11%的耐多药结核病患者，这些患者的一线药物复治方案疗效通常不佳。
- 确定为耐多药结核病的患者将转为标准治疗方案：
 - 8个月的吡嗪酰胺、卡那霉素、氧氟沙星、丙硫异烟胺和环丝氨酸，然后是12个月的氧氟沙星、丙硫异烟胺和环丝氨酸。
 - 治疗方案包含四种在当地不常用的药物，而且成本相对较低。
- 计划开展一项小型药敏试验调查，以便记录30名耐多药结核病复发患者对治疗方案中的五种药物的耐药性情况。如果调查显示对于拟定药物的耐药率很高，可考虑重新设计治疗方案。

注：这里提供的治疗方案只是适当治疗方案的一个实例。

^a 转载自《耐药结核病规划管理指南：紧急更新》（2008年）⁽⁴⁾。

药敏试验结果应补充有关特定药物有效性的其他来源的数据，而不是取代这些数据。例如，既往治疗史显示某药物可能无效时，即便药敏试验显示菌株对该药物敏感，也不应将其作为四种核心药物之一。此外，如果患者从未服用过某种

药物，且在社区中对于这种药物的耐药性极其少见，则显示出耐药性的药敏试验结果可能是因实验室错误所致，或因药敏试验对于某些二线药物的特异性有限¹。

另一个重要局限性是得到药敏试验结果的时间：得到药敏试验结果时，患者可能已经接受了好几个月的治疗。在此期间可能使获得性耐药进一步发展。如果在收集药敏试验标本之后很可能对某种药物出现获得性耐药，则该药物不得作为四种核心治疗药物之一（但可作为辅助药物）。

7.8 耐多药结核病患者监测

在耐多药结核病患者治疗期间，务必要密切监测。为了评估治疗反应，每个月都应开展痰涂片和培养，直到痰涂片和培养阴转。（阴转指连续两次痰涂片和培养呈阴性，之间相隔30天。）阴转后，细菌学监测的最低频率为每月一次痰涂片，每季度一次培养。医生应对耐多药结核病患者每个月至少监测一次，直到阴转为止，然后是2到3个月一次。应每个月监测患者的体重。

二线药物引起的不良反应比一线抗结核药物更多，但即便是在资源贫乏的地区，也可以处理这些不良反应。医生每次直接面视下督导时应监测患者是否有药物副作用出现。患者也应该知道可能出现的副作用，获得发现副作用所需的临床和实验室服务，以及处理不良反应所需的药物。有关患者监测的更多内容，参见参考文献¹。耐多药结核病治疗期间务必要密切监测和处理二线药物引起的不良反应。

7.9 耐多药结核病治疗的持续时间

在耐多药结核病治疗中，强化期由注射剂的治疗时间来定义。注射剂应最少使用6个月，等到患者首次涂阴或培养阴性后至少还要坚持治疗4个月。评估患者的培养、痰涂片、胸片和临床情况也有助于决定是否延长注射剂的治疗时间，尤其是当患者药敏类型未知、一种或一种以上的药物有效性不确定或出现广泛或双侧肺结核病时。

培养阴转也决定着耐多药治疗时间。这些指南建议培养阴转后应至少继续治疗18个月。如果出现慢性广泛肺部损伤病例，可将治疗时间延长为24个月。

7.10 治疗其他耐药类型的结核病（非耐多药）

其他耐药类型的结核病可通过药敏试验发现。对于基础设施良好、能够治疗耐多药结核病的规划来说，建议为单耐药和多耐药结核病病例设计治疗方案。针对单耐药和多耐药结核病病例的个体化治疗方案往往由定期会面的审查小组来确

¹ 由于氟喹诺酮类药物和注射剂是耐多药治疗的核心药物，所以即便患者的结核分枝杆菌对这两组内所有可用药物都具有耐药性，也要予以应用^(7,8)。

定。小组会评估治疗史、药敏试验类型以及结核分枝杆菌菌株获得新耐药的可能性，然后确定治疗方案。关于根据耐药类型推荐的治疗方案，参见参考文献1。

务必要牢记，药敏试验结果反映的是痰样收集时的细菌数，并非是报告结果时患者体内的细菌数。在收集标本与取得结果之间的这段时间内，如果患者只接受功能等同于一种药物的多药治疗，则结核分枝杆菌可能会获得进一步的耐药性（通常考虑为一个月或以上）。根据所涉及的药物，如果患者接受功能等同于两种药物的多药治疗，耐药性也可能出现。例如，吡嗪酰胺就不是一种预防耐药性很好的伴随药物^(4, 9)。如果患者在初始阶段只服用利福平和吡嗪酰胺（由于对异烟肼和乙胺丁醇具有耐药性），可能会出现对利福平的耐药性。

7.11 登记和报告耐药结核病例、评估治疗转归

登记和报告对于患者管理可起到协助作用，有助于管理人员从总体上评估和改进规划的治疗转归。对于耐药结核病例来说，建议在标准药敏结核病系统之外单独建立一个耐药结核病系统。有关耐药患者登记和耐多药患者治疗转归报告的内容，见参考文献1。

参考文献

1. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update* 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
2. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
3. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR-TB: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008 (available at: www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf).
4. Sam IC et al. Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:752–759.
5. Suarez PG et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*, 2002, 359:1980–1989.
6. Resch SC et al. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS Medicine*, 2006, 3(7):e241.
7. Keshavjee S et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2008, 372:1403–1409.
8. Mitnick CD et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:563–574.
9. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76(6 Suppl.):771–781.

肺外结核和特殊情况下 结核病的治疗

8.1 本章目的

本章介绍如下内容：

- 肺外结核的治疗；
- 重要的药物相互作用；
- 妊娠与哺乳期结核病的治疗；
- 伴有肝病、肾功能衰竭或不全患者的治疗。

8.2 肺外结核的治疗

虽然结核病主要累及肺脏，但它也可以累及任何其他器官或组织。在具备综合诊断和报告系统的国家里，肺外结核大约占全部报告病例的20–25%。2007年，全球肺外结核病例（仅包括未累及肺部的病例）占全部登记病例的14%（包括新发和复发）。在肺外结核病例中，最常见的病例主要包括淋巴结核、胸膜结核以及骨或关节结核，而心包结核、脑膜结核和播散型结核（粟粒结核）更易致死。

第5章已经讨论过，由医务人员主动发起的HIV检测应成为对所有结核病患者和疑似结核病患者评估的一项内容。HIV检测对于伴有或疑似肺外结核的患者尤其重要，因为免疫抑制可增加肺外累及的机会。肺外结核属于世界卫生组织定义的HIV临床分期4⁽¹⁾。（有关HIV阳性患者的结核病治疗，见第5章）

有关世界卫生组织对肺外结核的即时诊断，见参考文献1。

肺结核与肺外结核的治疗采用相同的方案（见第3章）¹。注意有些专家推荐结核性脑膜炎的疗程为9–12个月^(2, 3)，因为它有严重的致残和死亡风险；而对骨结核与关节结核的推荐疗程为9个月，因为评估治疗反应比较困难⁽³⁾。除非疑似耐药，可推荐使用辅助性的皮质激素来治疗结核性脑膜炎和心包炎⁽¹⁻⁴⁾。治疗结核性脑膜炎时，应将乙胺丁醇换为链霉素。

除了有时诊断需要外，肺外结核的治疗一般很少涉及外科方法，外科方法只用于晚期伴有合并症时，如脑积水、阻塞性尿路病变、心包炎和发生Pott病神经受累时（脊柱结核累及）。一般来说，对于可自行引流的较大的波动性淋巴结，

¹ 对于已知 HIV 阴性伴肺外疾病的患者的强化期治疗，第四版不再将省略乙胺丁醇的方案包括在内。

可进行抽吸或切除和引流⁽³⁾。

8.3 重要的药物相互作用

许多结核病患者有并发症。在结核病治疗开始时，应询问所有患者目前所服药物。与抗结核药物有最重要相互作用的药物是利福平。利福平可诱导药物代谢，减少其他药物的浓度和效果。为了保证治疗效果，有必要增加这些药物的剂量。当停用利福平后，其代谢诱导效应在2周内消除，此时其它药物的剂量应相应降低。⁽³⁾

有关更多的结核药物相互作用的信息，见附录1及“全球药品管理中心”和世界卫生组织基本药品目录网站（www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp 和 www.who.int/emlib/Medicines.aspx）。

利福平可大幅减少以下药物的浓度和效应（有关剂量和剂量调整指南、临床应用或治疗药物监测，参见参考文献3）：

- 抗感染药物（包括在第5.6.1节讨论的某些抗逆转录病毒药物，甲氟喹，氮唑类抗真菌剂，克拉霉素，红霉素，强力霉素，阿托伐醌，氯霉素）；
- 激素治疗¹，包括炔雌醇，炔诺酮，他莫昔芬，左旋甲状腺素；
- 美沙酮；
- 华法林；
- 环孢素；
- 皮质类固醇；
- 抗惊厥药（包括苯妥英）；
- 心血管药物，包括地高辛（应用于肾功能不全时），毛地黄毒甙，维拉帕米，硝苯地平，地尔硫，普萘洛尔，美托洛尔，依那普利，氯沙坦，奎尼丁，美西律，妥卡尼，普罗帕酮；
- 茶碱；
- 磺酰脲类降血糖药；
- 降血糖药物，包括辛伐他汀与氟伐他汀；
- 去甲替林，氟哌啶醇，喹硫平，苯二氮（包括地西泮，三唑仑），唑吡坦，丁螺环酮。

8.4 特殊情形下的治疗方案

下面讨论了在妊娠期和哺乳期、肝脏疾病、肾功能衰竭时的结核病治疗。

¹ 利福平与口服避孕药有相互作用，可导致保护作用降低。服用口服避孕药的妇女使用利福平时有两种选择：遵从医生的指导意见，服用含更高剂量雌激素的制剂（50 µg），或采用另一种避孕方法。

8.4.1 妊娠和哺乳

对育龄妇女，应在开始结核病治疗前，询问其当前妊娠或计划妊娠的情况。应告诉妊娠的妇女使用标准方案成功治疗结核病是妊娠成功的关键。除了链霉素，一线抗结核药物在孕期的使用都是安全的：链霉素对胎儿有耳毒性，不应在妊娠期间使用。

患有结核病的哺乳期妇女应接受结核病治疗的完整疗程。及时、妥善地运用化疗方法是防止结核菌传染给婴儿的最佳方式。应当让母亲和孩子待在一起，继续母乳喂养。如果婴儿可排除活动性结核，对婴儿应给予6个月的异烟肼预防性治疗，随后接种卡介苗⁽⁵⁾。

建议所有怀孕或哺乳期服用异烟肼的妇女补充维生素B6（见4.8节）。

8.4.2 肝脏疾病

本节讲述了肝病患者的结核病治疗；有关监测和处理因抗结核药物引起的肝炎，见第4.10.2节。

符合下列条件的病人，如果没有慢性肝病的临床证据，可接受通常的结核病治疗方案：携带肝炎病毒，有急性肝炎病史，目前过度饮酒。但是，由抗结核药物引起的肝毒性反应在这些患者中可能更常见，因此应有所预见（见第4.10.2节）。

对于不稳定或晚期肝癌患者，如果可能的话，应在治疗开始时进行肝功能检测。开始治疗前，如果血清丙氨酸转氨酶水平⁽⁶⁾是正常水平的3倍以上¹，应考虑下面的治疗方案（第4.10.2节对此也有讨论）²。肝脏疾病越不稳定或越严重，就应减少使用肝毒性药物。

可用的治疗方案包括：

- 两种肝毒性药物（而不是标准治疗方案中的三种药物）：
 - 9个月的异烟肼和利福平，外加乙胺丁醇（除非确认对异烟肼敏感）；
 - 2个月的异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇，继以6个月的异烟肼和利福平；
 - 6–9个月的利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。
- 一种肝毒性药物：
 - 2个月的异烟肼、乙胺丁醇和链霉素，继以10个月的异烟肼和乙胺丁醇。
- 无肝毒性药物：
 - 18–24个月的链霉素、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮药物。

对于晚期或不稳定的肝病患者的治疗，咨询专家意见。

在治疗期间，应当对所有肝病患者进行临床监测（如果可能的话，开展肝功

¹ 注意：结核病本身也可能累及肝脏，造成肝功能异常。

² 对于某些并发急性（如病毒）肝炎，如果肝炎与结核病或结核病治疗不相关，可能需要推迟结核的治疗，直到急性肝炎得到缓解。

能试验)。

8.4.3 肾功能衰竭和严重肾功能不全

对于肾功能衰竭和严重肾功能不全的患者，推荐的初始结核病治疗方案是2个月的异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，继以4个月的异烟肼和利福平。异烟肼和利福平随胆汁分泌物排出，所以无需调整剂量。乙胺丁醇经肾分泌，吡嗪酰胺代谢比较充分，所以需要调整剂量。这两种药物可每周三次给药，推荐剂量为：吡嗪酰胺（25 mg/kg），乙胺丁醇（15 mg/kg）^(3, 7)，与表3.1中的“每日”栏目下列出的剂量相同。

在服用异烟肼期间，对于肾功能衰竭和严重肾功能不全的患者，还应当给予维生素B₆，预防周围神经疾病（参见4.8节）。

由于有较高的肾毒性和耳毒性风险，肾功能衰竭患者应避免使用链霉素。如果必须使用链霉素，剂量应当为15 mg/kg，每周二至三次，每次最大剂量为1克，同时应监测药物血清水平。

参考文献

1. *Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London, Royal College of Physicians, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2006.
3. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, 52(RR-11):1–77.
4. Thwaites GE et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351:1741–1751.
5. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371; WHO/FCH/CAH/2006.7).
6. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, 174:935–952.
7. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

附件

基本一线抗结核药物¹

异烟肼

一般信息

异烟肼是异烟酸的酰肼化物，具有强抗菌作用，可阻止结核杆菌复制。

异烟肼能迅速被所有体液及组织吸收、扩散。其血浆半衰期因患者遗传差异而不同，在快乙酰化者可小于1小时，在慢乙酰化者可大于3小时。异烟肼主要经尿在24小时内排出，其中大部分为非活性代谢物。

临床信息

用法和用量

异烟肼通常采用口服方式给药，对重症患者也可采取肌肉注射或静脉注射。

成人：

每日给药：每公斤体重5毫克（4-6毫克），每日最大剂量为300毫克

每周3次给药：每次按每公斤体重10毫克（8-12毫克），每次最大剂量为900毫克⁽¹⁾

禁忌症

- 对异烟肼过敏者
- 活动性、不稳定肝病（伴有黄疸） — 见8.4.2节

注意事项

对肝病患者，应在治疗过程中进行临床监测（如可能，还应包括肝功能检测）。对营养不良、慢性酒精依赖、HIV感染、妊娠、母乳喂养、肾衰及糖尿病患者，还应同时服用维生素B6，每日10毫克，以防治发生周围神经疾病。在卫生服务水平较低的社区应常规提供维生素B6（注意：在其他指南⁽¹⁾中，维生素B6的推荐剂量为每日25毫克，以防止发生周围神经疾病）。对已确诊的周围神经疾病患者，应给予大剂量维生素B6治疗（每日50-75毫克）⁽²⁾。

异烟肼与治疗癫痫的抗惊厥药有交互作用，故服用异烟肼时，需降低抗惊厥药的用量。如可能，应检测患者单独服用异烟肼、异烟肼与利福平联合服用时苯妥英和酰胺咪唑的血清浓度。（见下文的“药物相互作用”）

孕妇用药

未见孕妇服用异烟肼有害的报道⁽³⁾。孕妇或乳母服用异烟肼时，建议加大维生素B6的服用量。

¹ 关于药物制剂（包括固定剂量复合剂）及成本，见“全球药品管理中心”网站：
www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp。另请参见 WHO Model Formulary 2008:
www.who.int/selection_medicines/list/en/

不良反应

人群对推荐剂量的异烟肼有良好耐受性。

治疗的前几周可能偶发全身或皮肤过敏。

可能有嗜睡现象。嗜睡可通过安慰剂及调整服药时间而缓解。

增加维生素B6的每日摄入量可避免发生周围神经疾病。易感者可能发生其他神经系统紊乱疾病，如视神经炎，中毒性精神病，以及全身性惊厥等，特别是在治疗后期，有时还需要停用异烟肼。

症状性肝炎是一种不太常见但较严重的不良反应，及时停药可缓解。治疗初期更常出现无症状的血清肝转移酶浓度增高，往往无临床意义，可继续治疗而自然缓解。

其他较少见的不良反应包括狼疮样综合症、糙皮病、贫血症、关节痛⁽²⁾。有报道称进食及饮用高单胺饮料后可发生单胺中毒，但十分罕见⁽¹⁾。

药物相互作用

异烟肼拮抗某些药物的代谢，可使其血药浓度升高以致产生毒性。利福平对大部分药物的作用与异烟肼相反。例如，已有数据显示同时服用利福平和异烟肼可导致苯妥英和安定的血浆水平降低⁽¹⁾。

异烟肼可能增加酰胺咪嗪、氧化的苯二氮卓类（如三唑苯二氮）、对乙酰氨基酚、丙戊酸盐、5-羟色胺类抗抑郁药、双硫仑、华法林以及茶碱的毒性。

药物过量

药物过量30分钟至3小时内可致恶心、呕吐、眩晕、视力模糊、言语含糊不清。大剂量中毒可因呼吸抑制及神志不清而导致昏迷。也可发生严重的顽固性癫痫发作。过量服用几小时内，采用催吐、洗胃、活性炭、抗癫痫剂以及静脉注射碳酸氢钠等办法可起效。而后，可采用血液透析。须用大剂量的维生素B6以防止癫痫发作。

贮藏

片剂须在密闭避光处保存。注射液以安瓿避光保存。

利福平

一般信息

利福平是利福霉素的半合成衍生物，复合大环类抗生素，可阻止多种微生物病原体的核糖核酸合成。利福平对结核杆菌在细胞水平及细胞外部位均有杀菌及较强的灭菌作用。

利福平为脂溶性化学物。口服后迅速被细胞组织及体液吸收及扩散。利福平能进入脑膜炎患者的脑脊液。给予600毫克剂量利福平，在2-4小时内可出现血药峰值浓度，约为10μg/ml，之后血消除半衰期为2-3小时。利福平主要进入肝肠循环，在肝脏经去乙酰作用，其去乙酰活性代谢物最终经粪便排出。

由于单用利福平可迅速导致耐药性，利福平必须与其他有效的抗分枝杆菌药物联合使用。

临床信息

用法和用量

由于进餐服用会降低其吸收，利福平最好在餐前30分钟服用。但这可能无临床意义，且进食可降低患者对药物的不耐受性。利福平应与其他有效的抗分枝杆菌药物联合服用。对重症患者可采用静脉给药⁽¹⁾。

成人：

每日给药：每公斤体重10毫克（8-12毫克）

每周给药3次：每公斤体重10毫克（8-12毫克）

最大剂量为600毫克。

禁忌症

- 利福霉素类过敏者
- 活动性、不稳定肝病（伴有黄疸） — 见8.4.2节

注意事项

有报道在长期治疗后重新服用利福平后可发生严重免疫反应，导致肾功能不全、溶血或血小板减少症。如遇这些罕见反应，应立即停用及禁用利福平。对已有肝病患者，因其容易发生肝损害，应在治疗过程中进行临床监测（如可能，还应包括肝功能检测）。

提醒患者：使用利福平可导致身体的各种分泌物（尿液，泪液，唾液，汗液，精液，痰液）着红色，还可能使隐形眼镜及衣物永久着色污染。

孕妇用药

孕妇使用利福平所生的婴儿在出生时应服用维生素K，以防产后出血。

不良反应

人群对推荐剂量的利福平有良好耐受性，但可能导致胃肠反应（腹痛，恶心，呕吐），以及皮疹性或无皮疹性瘙痒。

其他不良反应（发热，类感冒症状，血小板减少）多见于间断给药。剥脱性皮炎较常见于HIV阳性结核病患者。

有报道称每周服用3次利福平者可发生一过性尿少、呼吸异常、溶血性贫血。改为每日用药后，这些不良反应通常可减轻。

用药初期常见血清胆红素及转氨酶浓度升高，且常为短暂性，无临床显著性。但有可能发生与剂量有关的肝炎，有潜在致命性，因此之后的每日总剂量不应超过最大推荐量（600毫克）。

药物相互作用

利福平可刺激肝酶的产生，可能增加以下经肝代谢药物的剂量，包括：

— 抗感染药（包括下列及列在5.6.1节的一些抗逆转录病毒药物，甲氟喹，

- 唑类抗真菌剂，克拉霉素，红霉素，强力霉素，阿托伐醌，氯霉素)
- 激素疗法，包括炔雌醇，炔诺酮，它莫西芬，左旋甲状腺素
- 美沙酮
- 华法林
- 环孢霉素
- 皮质激素
- 抗惊厥药（包括苯妥英）
- 心血管药物，包括地高辛（对肾功能不全患者），洋地黄毒甙，异搏定，硝苯地平（硝苯吡啶），硫氮酮，普萘洛尔（心得安），美托洛尔（美多心安），恩纳普利，氯沙坦，奎尼丁，脉律定，妥卡尼（氨酰甲苯胺），普罗帕酮（心律平）。
- 茶碱
- 磺脲类糖尿病药物
- 降血脂药，包括辛伐他丁、氟伐地汀
- 去甲替林，氟派啶醇，喹硫平，苯二氮卓类药物（包括安定，三唑苯二氮），唑吡坦，丁螺环酮

利福平可降低口服避孕药的药效，因此建议妇女在以下临床医生推荐的两种避孕措施中选择一种：（1）服用雌激素含量较高（50微克）的口服避孕药；或者（2）服用利福平及停药后至少一个月期间采用非激素的避孕措施。

目前的抗逆转录病毒药物（非核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂）与利福平有交互作用（见5.6.1节）。这可能导致抗逆转录病毒药物的药效降低，结核病治疗效果降低，以及药物毒性增加。

利福平可使放射对比造影剂的胆汁分泌物和磺溴酞钠减少，还可能干扰血清叶酸浓度和血清维生素B₁₂浓度的测定结果。

药物过量

过量服用几小时内可采取洗胃处理。使用超大剂量利福平可能导致中枢神经系统功能低下。对此无特异性拮抗剂，可采用支持疗法。

贮藏

在密封容器内避光保存胶囊剂及片剂。

吡嗪酰胺

一般信息

吡嗪酰胺是一种尼克酰胺合成物，对结核分枝杆菌仅有较弱的杀菌作用，但有较强灭菌作用（尤其是在巨噬细胞内的酸性环境以及急性炎症环境下）。服药最初两个月内，吡嗪酰胺对持续存在的急性炎症非常有效。应用该药物可缩短治疗周期，减少复发风险。

吡嗪酰胺通过胃肠道吸收，并在所有组织和体液中迅速扩散。2小时内达到血药峰值浓度，血消除半衰期约为10小时。吡嗪酰胺主要通过肝脏代谢，经尿排出。

临床信息

用法和用量

吡嗪酰胺采用口服方式给药。

成人（通常用于最初2至3个月的结核病治疗）：

每日给药：每公斤体重25毫克（20-30毫克）

每周给药3次：每次每公斤体重35毫克（30-40毫克）

禁忌症

- 对吡嗪酰胺过敏
- 活动性，不稳定肝病（伴有黄疸） — 见8.4.2节
- 卟啉症

注意事项

由于血糖高峰不稳定，糖尿病患者需密切监测。服用吡嗪酰胺可能加剧痛风症状。对已有肝病患者，应在治疗过程中进行临床监测（如可能，还应包括肝功能检测）。对肾衰病人应采用每周3次给药（而非每日一次）的方式服用吡嗪酰胺（见8.4.3节的剂量说明）。

孕妇用药

孕妇应尽量采用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺联合给药6个月的治疗方案。虽无致畸方面的详细资料，但孕妇使用吡嗪酰胺大致是安全的⁽¹⁾。

不良反应

吡嗪酰胺可能导致肠胃不耐受。

过敏反应罕见。但某些病人可能出现轻微皮肤发红。

用药早期常见血清转氨酶中度升高。吡嗪酰胺可致较强的肝损害，但较罕见。

吡嗪酰胺对肾小管分泌有抑制作用，可导致高尿酸尿，但常无症状。部分痛风患者需使用别嘌醇（痛风宁）治疗。可发生关节痛，多发于肩关节，用镇痛药（特别是阿司匹林）可缓解。使用间歇性的吡嗪酰胺治疗方案后可减少高尿酸尿和关节痛的发生。

其他罕见的不良反应包括铁粒幼红细胞性贫血⁽¹⁾、光感性皮炎⁽²⁾。

药物过量

有关过量服用吡嗪酰胺的处理记录很少。急性肝损害及高尿酸血症曾有报道。对症治疗很重要。过量服用几小时内可采用催吐和洗胃。对此无特异性拮抗剂，可采用支持疗法。

贮藏

片剂须在密封容器内避光保存。

链霉素

一般信息

链霉素是一种氨基糖苷类抗生素，衍生于灰色链霉菌，用于结核病和敏感革兰氏阴性菌感染的治疗。

链霉素不能通过胃肠道吸收，但肌内给药后能迅速渗入绝大多数组织的细胞外液（尤其是结核性脓肿），达到杀菌浓度。链霉素到达脑脊液的量很少，但可穿透脑膜炎患者的脑脊液。血消除半衰期通常为2-3小时，但对新生儿、老年患者以及严重肾功能不全者，其血消除半衰期有大幅延长。链霉素在体内不代谢，经尿排出。

临床信息

用法和用量

链霉素须采用深层肌内注射给药。针筒及注射针必须严格灭菌，以避免病毒交叉感染。也可使用静脉注射给药⁽¹⁾。

成人：

每日给药或每周给药2-3次：每公斤体重15毫克（12-18毫克）

每日最大剂量：1000毫克

60岁以上患者的最大耐受量可能仅有每日500-750毫克。因此一些指南中推荐将该年龄段患者链霉素的用药剂量减为每日每公斤体重10毫克⁽¹⁾。体重低于50公斤的患者的最大耐受量可能仅有每日500-750毫克¹。

禁忌症

- 过敏症
- 听觉神经损害
- 重症肌无力症
- 妊娠期妇女

注意事项

对链霉素过敏者罕见。若发生过敏（通常在治疗的前几周内），应立即停用链霉素。发热及皮疹缓解后，可试用脱敏疗法。

老年患者及肾功能不全患者易遭受有剂量反应关系的毒性作用。由于存在肾

¹ 世界卫生组织基本药品目录

（<http://apps.who.int/emlib/MedicineDisplay.aspx?Language=EN&MedIDName=310%40streptomycin>; 2010年1月检索）。

毒性和耳毒性的风险，对肾功能不全者应慎用链霉素。剂量应控制在每公斤体重12-15毫克，且采用较低的给药频率（每周2-3次）⁽¹⁾。如有可能，应定期监测血药浓度，以适时调整用药剂量，使血药浓度在下次给药前控制在4 µg/ml以内。

医务人员进行链霉素注射时应戴上保护性手套，以防止过敏性皮炎。

孕妇用药

链霉素可穿过胎盘导致胎儿听神经损害及肾毒性，因此孕妇禁用链霉素。

不良反应

注射链霉素时有疼痛感。注射处可出现皮疹、硬结、脓肿。

注射后，注射处可立即有发麻、麻刺感。可见皮肤过敏反应。

按目前推荐剂量用药，前庭功能障碍较少见。听力丧失较眩晕少见。对第八对颅神经（听神经）的损害症状包括耳鸣、共济失调、眩晕、耳聋。听神经损害常发生于用药的前两个月，此时若降低用药剂量或停药，则听神经损害是可逆的⁽²⁾。

链霉素的肾毒性较其他氨基糖甙类抗生素小。尿排出量降低后，若尿中可检出蛋白尿或管状物，应停用链霉素，并检查肾功能。

其他罕见不良反应包括：溶血性贫血，再生障碍性贫血，粒细胞缺乏症，血小板减少症，狼疮样综合症。

药物相互作用

使用链霉素时，应停用其他耳毒性及肾毒性药物，包括：其他氨基糖甙类抗生素，两性霉素B，先锋霉素，利尿酸，环孢霉素，顺铂，利尿磺胺，万古霉素。

链霉素与神经肌肉阻断药合用，可加重神经肌肉阻滞作用。

药物过量

药物过量时，血液透析有一定效用。对此无特异拮抗剂，可采用支持疗法。

贮藏

链霉素溶液在室温下保存，48小时内可保持药效，若为冷藏，药效可维持14天。用于注射的链霉素粉剂应保存在密封容器内，避光保存。

乙胺丁醇

一般信息

乙胺丁醇是1,2-乙二胺的合成同源物，对结核分枝杆菌、牛分枝杆菌以及某些非特异性分枝杆菌均有拮抗作用。通常与其他抗结核药物联用，以阻止或延缓耐药菌株的产生。

该药可迅速通过消化道吸收。2-4小时内可达到血药峰值浓度，之后血消除半衰期为3-4小时。乙胺丁醇以不代谢形式及经肝代谢的非活性代谢物形式经尿液排出。约20%的乙胺丁醇不代谢，经粪便排出。

临床信息

用法和用量

乙胺丁醇采用口服方式给药。

成人：

每日给药：每公斤体重15毫克（15-20毫克）

每周给药3次：每公斤体重30毫克（25-35毫克）

应严格按照患者体重计算给药剂量，以避免发生毒性作用。对肾功能不全者（肌酐清除率小于70ml/min）应调整剂量及剂量间隔。肌酐清除率低于30ml/min者应以每周3次方式给药（见8.4.3节）⁽¹⁾。

禁忌症

- 过敏症
- 各种视神经炎。

注意事项

若患者视力或色觉降低，建议立即停药，并报告临床医生。推荐在给药前及给药期间进行目视检查⁽²⁾。给药前如有可能，应检查肾功能。对肌酐清除率低于30 ml/min者，应监测乙胺丁醇血药浓度。

孕妇用药

未见乙胺丁醇对孕妇有害的报道⁽³⁾。

不良反应

剂量依赖性的视神经炎可导致视力及单眼或双眼色觉的下降。早期变化通常是可逆的，如果未及时停止用药，可致盲。使用推荐剂量的乙胺丁醇2-3个月，可发生眼中毒，但较罕见。

偶发腿部周围神经炎症状。

其他罕见不良反应包括皮肤反应、关节痛以及肝炎（极为罕见）。

药物过量

过量服用几小时内，可采用催吐、洗胃。几小时后，可采用透析。对此无特异拮抗剂，可采用支持疗法。

贮藏

片剂应在密封容器内贮藏。

参考文献

1. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003,52(RR-11):1-77.
2. Toman K. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring: questions and answers*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.

3. *WHO Model Formulary 2008*. Geneva, World Health Organization, 2009 (available at www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf).

构成建议基础的证据汇总 和考虑事项

通过指南编写组的努力，世界卫生组织完成了有关结核病治疗的七大关键问题的清单。每个问题都进行了系统的文献综述，并汇总了证据。

针对每个问题，首先是汇总证据，然后阐述利弊和制定建议的其它考虑事项，利用GRADE系统将每项建议评定为强烈的建议或条件性建议（参见第1章1.6节对此方法的描述，包括“强烈”、“条件性”和“不充分”的定义）。第四版指南出版时，通过系统评估汇总的证据还没有公布¹。

内容概要中每项建议所列的一些附注也包括在每个问题的其它考虑事项部分。当证据不足时，建议开展进一步的研究（附件5）。

问题1：利福平的用药时间

新肺结核患者是应接受6个月的利福平用药方案还是2个月的利福平用药方案？

证据汇总

系统评估和meta分析包含了57项随机对照试验312个试验组的21,472名参与者，试验自1965年开始在全球各地陆续展开⁽¹⁾。在其中三个试验，患者被随机分配了2个月的利福平用药方案或6个月的利福平用药方案；然后逐一比较两个试验组的失败率、复发率和获得性耐药率。在一项多变量回归分析中，57项随机对照试验的每个试验组都被视为单独的队列，结果会根据潜在容易混淆的患者和治疗因素予以调整。

转为6个月利福平用药方案的利与弊

三项对比研究发现，6个月利福平用药方案结束后，复发风险显著低于2个月利福平用药方案。如果国家从2个月转为6个月利福平用药方案，好处估计是每1000名结核病患者中可避免112人复发。

回归分析表明，除了降低复发率，转为6个月治疗方案可以大幅降低失败率和获得性耐药率²。该分析发现，5–7个月利福平治疗方案的失败率是1–2个月利福平治疗方案的0.43倍，复发率是0.32倍。在5–7个月利福平治疗方案的失败和复发病例中，获得性耐药率是1–2个月利福平治疗方案的0.28倍。

如果将2个月利福平用药方案转为6个月治疗方案，异烟肼耐药患者可获得很

¹ 可向世界卫生组织索取未公布证据的 GRADE 表。

² 在这三项随机对照试验中，失败和获得性耐药的差异无统计学意义。

大的好处。在治疗开始时耐异烟肼的患者中，2个月利福平用药方案的复发率为38%，远远高于6个月利福平用药方案5.5%的复发率。因此，转为6个月利福平用药方案在每1000名异烟肼耐药患者中可避免325人复发¹。

即便对于敏感结核病患者来说，2个月利福平用药方案的复发率为8.2%，远高于6个月利福平用药方案3.1%的复发率。

在考虑首个疗程以及失败或复发患者的复治时，对七个国家的新患者耐药性研究发现，据估计与2个月利福平用药方案相比，6个月利福平用药方案可帮助每1000名患者避免3-12人死亡。此外，每1000名结核病患者中可避免0.6-4.4个出现耐药性（非耐多药）的失败和复发病例，但会额外产生0.6-1.3例耐多药结核病例。

在6个月利福平用药方案第一疗程结束后的失败或复发患者中，回归分析发现总体获得性耐药有所降低；但是，获得性耐药性类型与2个月利福平用药方案患者不同。2个月利福平用药方案出现获得性耐药性（非耐多药）的风险更高，但6个月利福平用药方案出现耐多药的风险更高。在失败患者中，2个月利福平用药方案的强化期治疗结束后耐多药比例预计为4-56%，6个月利福平用药方案的强化期治疗结束后耐多药比例则高达50-94%。

其它考虑事项

为尽可能降低出现耐多药的风险，国家结核病防治规划务必要对利福平进行充分的监测。在继续期患者自我管理地区，4个月继续期开展患者监测需要进行额外投资—该项投资能避免一定的复发病例（从而避免复治）。2008年，23个国家（包括4个高负担国家）仍使用2个月利福平用药方案治疗新患者。2007年这些国家报告了706,905例新病例，即当年全球新结核病登记数的13%。另一个资源方面的考虑事项在于，通过“全球药品管理中心”采购时，一个2HRZE/4HR药盒要比一个2HRZE/6HE药盒便宜4-10美元。

利福平与抗病毒药物之间的相互作用值得关注。转为6个月利福平用药方案意味着6个月期间都要考虑药物相互作用的问题，而不仅仅是在治疗的最初两个月内。但是，6个月利福平用药方案对于HIV感染者有很大的好处（参见下文的问题4），药物相互作用问题可以得到妥善处理（参见5.6.1）。此外，治疗方案包括利福平时，抗病毒治疗往往在结核病治疗的最初两个月内启动。

假定所有患者都倾向于能够挽救生命的治疗方案。

结论

建议1.1和1.2对于挽救生命十分重要。由于有关利益证据的高质量，以及获得性耐多药潜在的危害可通过治疗监测予以缓解（在高异烟肼耐药水平地区可能需要修改新患者的治疗方案），这两条都是强烈建议。各国定期的耐药性调查（或持续监测）对于监测治疗方案和整个治疗规划的影响很有必要。

¹ 38 - 5.5/100 = 325/1000。

● 建议1.1

肺结核患者的治疗方案应包含6个月的利福平治疗：2HRZE/4HR

（强烈/充分的证据）

● 建议1.2

2HRZE/6HE 治疗方案应逐渐停用

（强烈/充分的证据）

问题2：新患者的用药频率

如果国家选择2HRZE/4HR治疗方案，则在强化期内应该是每日一剂还是每周三剂？

证据汇总

系统评估和meta分析包含了57项随机对照试验312个试验组的21,472名参与者，试验自1965年开始在全球各地陆续展开⁽¹⁾。在一项多变量回归分析中，57项随机对照试验的每个试验组都被视为单独的队列，结果会根据潜在容易混淆的患者和治疗因素予以调整。仅有一项包含223名患者的研究评估了每周两剂的利福平治疗方案；该研究没有被包含在meta分析之内。

间歇治疗的利与弊

将新结核病患者中每日一剂的治疗方案与下列间歇治疗方案相比较时，没有发现失败率、复发率或获得性耐药率有明显的增长：

- 先是每日一剂，然后是每周三剂；
- 先是每日一剂，然后是每周两剂；或者
- 整个疗程期间每周三剂。

但是，回归分析发现接受整个疗程期间每周三剂的治疗方案的患者发生获得性耐药性的比率是整个治疗期间每日一剂的3.3倍。

meta分析发现在接受这些用药方案治疗的敏感新患者中，失败率、复发率或获得性耐药率没有什么不同。但是，另一项meta分析显示，治疗前耐异烟肼的患者采用每周三剂的强化期方案非常容易出现失败和获得性耐药性的情况（参见问题3）。

其它考虑事项

如果在卫生机构，每日管理治疗给结核病防治规划和患者带来的负担要比间歇治疗大。间歇治疗方案要求规划具备高质量的患者督导水平，但是所有治疗方案都应当具备全面的患者督导和支持（参见第6章）。

没有系统评估患者对用药方案偏好的研究。

采用间歇治疗时，不应采用大剂量异烟肼，以免增加不良反应。（间歇治疗期间利福平剂量不变。）

在一项国际多中心随机试验中（Union研究 A），Jindani、Nunn和Enarson发

现每周三剂在治疗两个月末的培养阴转率很低⁽²⁾。在制定建议时，终点很重要，但对于决策制定并不起决定性作用（附件3），也不是系统评估的内容。

结论

对于没有感染HIV的新患者来说，高质量的证据表明每日一剂、强化期每日一剂继续期间歇治疗或整个治疗期间每周三剂无显著差异。

每日¹一剂是最理想的治疗方案，原因是在规划条件下可以实现更好的依从性。此外，meta分析发现强化期每日一剂（与每周三剂相比）对于治疗前耐异烟肼的患者具有优越性，在预防获得性耐药性方面也具有优越性。

鉴于以上考虑，建议2中有关整个治疗期间每日一剂的建议是强烈的建议；每周三剂的间歇治疗方案（同样有效）²被列为每日一剂治疗方案的替代方案。

关于支持整个治疗期间采用每周两剂治疗方案的数据尚不充分。从实际操作的角度讲，漏服一剂就意味着患者只接受了一半的治疗，所以我们不推荐每周二剂的做法。因此，反对使用该治疗方案的建议属于强烈建议。

● 建议2.1

如果可行的话，新肺结核患者最佳的用药频率是整个疗程期间每日一剂

（强烈/充分的证据）

建议2.1还有其他两种选择：

● 建议2.1A

新肺结核患者可在强化期内每日一剂，继续期每周三剂[2HRZE/4(HR)₃]，前提是每一剂都要直接面视督导

（条件性/充分或一般的证据）

● 建议2.1B

也可以整个疗程期间每周三剂 [2(HRZE)₃/4(HR)₃]，前提是每一剂都要直接督面视导，并且患者没有感染HIV，也没有生活在艾滋病流行地区

（条件性/充分或一般的证据）

● 建议2.2

新结核病患者在完整疗程中不应接受每周二剂的治疗，除非在正式研究中

（强烈/充分的证据）

问题3：异烟肼高耐药国家的初始治疗方案

在新结核病患者异烟肼耐药水平很高的国家，是否应调整所有新患者标准治疗方案中的继续期方案（包含异烟肼和利福平）以防止耐多药的发生？（该问题适用于继续期开始前新患者没有进行异烟肼药敏试验或未得出结果的国家。）

¹ 虽然各国对于该术语的定义不尽相同，“每日”意为每周至少五剂。

² 各国执行每周三次治疗方案的时间安排各不相同。

证据汇总

问题1和2中的系统评估显示，在接受5-7个月利福平治疗方案的治疗时，治疗前耐异烟肼（但对利福平和链霉素敏感）的患者发展为获得性耐药性的可能性是治疗前药敏患者的22倍⁽¹⁾。

系统评估和meta分析包括33项试验，涉及1,907名异烟肼单一耐药的新患者和既往治疗患者¹。继续期内至少使用三种有效药物可显著降低失败率，强化期内使用四种以上的有效药物可显著降低失败率、复发率和获得性耐药率。强化期每日一剂可显著降低失败率和获得性耐药率。使用链霉素可显著降低出现失败和获得性耐药性的风险。与2个月的利福平用药相比，6个月的利福平用药可显著降低复发风险，与不用吡嗪酰胺相比，5个月的吡嗪酰胺也可降低复发风险。

继续期内加入乙胺丁醇的利与弊

加入乙胺丁醇属于一种干预措施，可避免耐异烟肼新患者继续期内的单药治疗⁽³⁾。监测数据显示，仅有0.6%的新患者对乙胺丁醇和异烟肼同时耐药，这表明该治疗方案具有潜在的效用⁽⁴⁾。

在利福平和异烟肼的继续期内加入乙胺丁醇具有一定的潜在危害。在新患者异烟肼耐药水平等于全球7.4%加权均值的国家内，每1000名结核病患者中有74人耐异烟肼。这意味着在每1000名新结核病患者中，有926名对异烟肼敏感的结核病患者本来不用服用乙胺丁醇。本版指南没有对乙胺丁醇的眼毒性风险进行系统评估。

虽然广泛使用乙胺丁醇会增加乙胺丁醇获得性耐药的风险，但在治疗耐多药结核病时，乙胺丁醇并不如注射针剂或氟喹诺酮类药物重要。乙胺丁醇获得性耐药的危害不如耐多药结核病治疗方案两类核心药物获得性耐药的危害大。但是，除去一种毒性较低的药物（如果耐多药菌株保持敏感性）可能会降低治愈耐多药结核病的能力。

其它考虑事项

异烟肼、乙胺丁醇和利福平的固定剂量复合剂使得加入乙胺丁醇在操作上完全可行。各国可充分利用有关新患者的耐药性调查数据，以便根据新患者中的异烟肼耐药水平确定是否需要加入乙胺丁醇²。但是，大约50%的国家（包括四个高负担国家）没有耐药监测数据，甚至没有省级数据⁽⁴⁾³。

为了在治疗前耐异烟肼的患者中“保护利福平”，曾经考虑过乙胺丁醇的几

¹ 原稿已提交上去，但本文档出版时没有公布原稿。可向世界卫生组织索取 GRADE 表。

² 世界卫生组织/国际防痨和肺部疾病联合会第四份全球耐药结核监测报告在附件 1（第 121 页）中展示了各国有关新患者的最新耐药性调查结果。为确定异烟肼耐药水平（不包括耐多药），各国需进行以下计算：异烟肼任意耐药率%（12 列）减去耐多药率%（30 列）。该附件见：

www.who.int/tb/features_archive/drsreport_launch_26feb08/en/index.html。

³ 世界卫生组织发起的耐药性调查样本量足够大，可以开展全国性的精确估计，但无法开展地方或人群的估计（除非进行特定抽样）。

种替代方案，但都被否决：

- meta分析显示，5个月以上的吡嗪酰胺治疗可大幅降低复发率，但却与降低获得性耐药风险无关。虽然没有对不良反应相关数据进行系统评估，但吡嗪酰胺可以引发肝毒性（尤其是与抗病毒药物同时服用时）。吡嗪酰胺引发的关节痛会导致依从性不佳。
- 虽然氟喹诺酮类药物可能对预防获得性耐药性有效，但所有新患者在继续期使用氟喹诺酮会降低这类耐多药结核病治疗药物的疗效。
- 治疗第二个月后痰涂片对于发现治疗前耐异烟肼患者没有任何帮助（问题5）。

结论

在新患者异烟肼耐药流行地区以及继续期开始前没有为新患者开展异烟肼药敏试验（或未得出结果）的地区，该建议有助于防止耐多药的发展。它是一个条件性建议，原因如下：

治疗异烟肼耐药结核病最有效的治疗方案尚不明确。量化乙胺丁醇在治疗前异烟肼耐药患者中“保护利福平”的能力的证据尚不足。本次修订版没有对乙胺丁醇的眼毒性进行系统评估，但永久失明的风险确实存在。

因此，迫切需要进一步的研究（参见附件5），以便确定在何种异烟肼耐药水平下可在继续期向结核病防治规划的新患者标准治疗方案中加入乙胺丁醇（或其他药物）（在没有开展异烟肼药敏试验或试验结果尚不可用的情况下）。

还可参见问题2：在治疗前耐异烟肼的患者中，与强化期内每周三剂相比，强化期内每日一剂可大幅降低失败和获得性耐药的风险。

● 建议3

在已知或疑似异烟肼高耐药水平的人群中，新结核病患者在继续期可用HRE取代HR

（不充分的证据，专家意见）

问题4：HIV感染者的结核病治疗

HIV感染者应当使用间歇治疗方案吗？HIV感染者的结核病治疗疗程应该多长？

证据汇总

包括6项随机对照试验和23项队列研究的系统评估和meta分析估计了不同利福平疗程的失败率、复发率和死亡率，以及强化期每日一剂与整个疗程间歇治疗的失败率、复发率和死亡率⁽⁵⁾。系统评估发现在一部分或全部参与者接受抗病毒治疗的试验组中，失败率和复发率有显著的降低。

强化期间歇治疗和延长治疗时间的利与弊

在回归模型中，强化期间歇治疗的失败或复发可能性是每日一剂的1.8–2.5

倍。

与8个月或更长时间的利福平用药方案相比，2个月利福平用药方案复发的风险是其3倍，6个月治疗方案是其2.2倍。

其它考虑事项和结论

由于系统评估中的大部分数据来自于队列研究，所以数据质量不高。但是，强化期每日一剂对于HIV感染者来说是强烈建议，原因如下：

- 鉴于潜在的好处，强化期从间歇治疗转为每日一剂治疗的投入代表着资源的合理利用。
- 即使患者不得不每日到卫生机构服药，仍然假定他们倾向于低失败率和复发率的治疗方案。

有关HIV阳性结核患者的meta分析不包含继续期每日一剂与每周三剂的对比数据。鉴于此，为了与建议2.1保持一致，建议4.2和4.3是条件性建议。

一些专家组建议某些HIV感染者应将治疗延长至6个月以上⁽⁶⁾，meta分析显示这样可以显著降低复发率⁽⁵⁾。但是，我们需要多加注意若干其它考虑事项。将HIV阳性与HIV阴性结核患者的治疗方案区分开在操作上具有挑战性，可能会带来歧视。延长治疗时间的其他潜在危害是利福平获得性耐药，并且在较长的一段时间内抗病毒治疗方案的选择非常有限（由于抗病毒药物与利福平之间的相互作用）。

● 建议4.1

已知HIV阳性的结核病患者和艾滋病流行地区¹的所有结核病患者应至少在强化期内接受每日一剂的结核病治疗

（强烈/充分的证据）

● 建议4.2

在继续期内，这些患者的最佳用药频率也是每日一剂

（强烈/充分的证据）

● 建议4.3

如果继续期内每日一剂不可行，则可以采用每周三剂的方案

（条件性/充分或一般的证据）

● 建议4.4

建议HIV阳性结核患者的结核病治疗时间应与HIV阴性结核病患者相同

（强烈/充分的证据）

¹ 艾滋病流行地区是指成年孕妇的 HIV 现患率 $\geq 1\%$ 或结核患者的 HIV 现患率 $\geq 5\%$ 的国家、地方行政单位或特定的机构⁽⁷⁾。

问题5：涂阳肺结核患者结核病治疗期间的痰监测

对于初始涂阳的肺结核患者，痰标本如何有效预知复发、失败和治疗前异烟肼耐药情况？

证据汇总

为确定治疗2个月或3个月末痰涂片预测复发情况的能力，对英国医学研究委员会（MRC）于上世纪70年代至80年代在亚洲和东非开展的随机对照试验结果进行了重新分析，该试验涉及大约1,900名患者¹。所有患者接受了6个月治疗方案的治疗，在最初2个月内服用至少四种药物。2个月或3个月末确定复发患者的痰涂片敏感度不足40%；不到四分之一的涂阳患者会复发（假定7%的复发率）。

一项单独的系统评估²还发现，治疗2个月或3个月末通过痰涂片预测复发情况的效用有限。为了评估诊断试验⁽⁷⁾，英国医学研究委员会的再分析和系统评估被分别认为是一般证据和低质量的证据。

痰涂片预测失败情况的能力无法确定，原因如下：

- 在英国医学研究委员会的试验中，观察到的治疗失败情况极少，因此不可能进行有意义的分析。
- 在系统评估中，评估失败情况的大多数研究的证据质量很低。

3个月末开展痰涂片以及结果为涂阳时开展培养和药敏试验的利与弊

推荐加入3个月末痰涂片的主要依据是在第5个月（现有流程）之前发现不良的治疗反应。即使英国医学研究委员会再分析显示1个月、2个月、3个月或4个月末的痰涂片或培养结果无法预知治疗前异烟肼耐药情况，但尽早发现耐多药具有重要的意义。（英国医学研究委员会的研究是在出现利福平耐药性之前进行的，因此与发现耐多药结核病的痰监测能力没有直接相关性。）

亦可考虑在2个月末开展痰涂，然后再看是否需要培养。好处是可更早地发现耐多药结核病（大多数是治疗开始时没有进行药敏试验）。但是，在3个月末（而非2个月末）开展痰涂片对规划有益。在治疗开始时的每1000名涂阳结核病患者中，2个月末预计有183人仍为涂阳，3个月末仅为83人。以3个月末（而非2个月末）的痰涂片结果为基础开展培养和药敏试验，这样一来在国家结核病防治规划中每1000名开始治疗的结核病患者中，就会有100名患者无需进行这些复杂的实验室试验。

其它考虑事项和结论

这些建议保留了痰监测的最初目的，即评估规划绩效。在治疗第5个月（按照世界卫生组织前一个流程）之前发现因耐多药结核病而导致的治疗失败很有必要。鉴于因痰涂片预测复发的能力问题而引发的一般至低质量的证据问题和运作

¹ 这些研究最初公布的结果是以方案人群数据分析为基础。再分析是以个体患者意向治疗数据为基础。所有培养都采用固体培养基。

² 本文档出版时原稿还没有公布。可向世界卫生组织索取 GRADE 表。

问题，该建议属于条件性建议。

● **建议5.1**

对于接受一线药物治疗的涂阳肺结核患者，可在完成强化期治疗时进行痰涂片镜检

（条件性/充分或一般的证据）

● **建议5.2**

对于新患者而言，如果在强化期结束时（第2个月）收集的标本为涂阳，应在第3个月结束时进行痰涂片镜检

（强烈/充分的证据）

● **建议5.3**

对于新患者而言，如果在第3个月结束时收集的标本为涂阳，应进行痰培养和药敏试验

（强烈/充分的证据）

● **建议5.4**

对于既往治疗患者，如果强化期结束时（第3个月）标本为涂阳，应进行痰培养和药敏试验

（强烈/充分的证据）

问题6：新肺结核患者的治疗延长

在新肺结核患者中，延长治疗对于预防失败或复发的作用有多大？

证据汇总

系统评估仅确定了一项相关研究¹。一项正在孟加拉国开展的有关6个月利福平治疗方案的研究随机选择了3,775名新涂阳患者，这些患者在第2个月末仍为涂阳，其中一组延长1个月的治疗期（强化期延长1个月），另一组不延长治疗期。

第2个月末仍为涂阳的患者延长治疗的利与弊

1年随访的初步结果显示，延长1个月治疗期的患者在复发率方面（相对风险0.37，95% CI 0.21，0.66）明显低于无延长期患者。1个月延长期在失败率的降低方面无统计学差异。鉴于结果的初步性质和患者的被动随访，孟加拉国研究所得的证据质量一般。

在复发风险为7%的1000名结核病患者中，孟加拉国的研究预计，为183名第2个月末仍为涂阳的患者延长治疗可使70名复发患者中有16人免于复发²。但是，

¹ 可向世界卫生组织索取 GRADE 表。

² 问题5显示，2月末开展痰涂片可正确地确定25名复发患者，但是还会错误地确定158名本不会复发的患者。如果为这25名患者延长强化期，孟加拉国的研究预计复发率可降低37%。这样一来1000人中只有9人会复发（ 0.37×25 ）；从而可以防止16人复发。因此，对于1000人中预计有70人复发的情况来说，第2个月末开展痰涂片并为涂阳患者延长治疗可使复发率降低23%，为54人复发。

为实现复发率降低23%的目标，1000名患者中有158人被误认为会复发；他们的治疗其实不用延长。

其它考虑事项和结论

虽然将利福平用药延长至6个月以上可以降低复发风险¹，但是确定哪些患者最受益的证据尚不充分。从历史上来看，当新患者治疗方案仅包含2个月的利福平时，强化期延长意味着增加一个月的利福平督导工作。当推荐的治疗方案是6个月的利福平督导治疗时，这额外的一个月便不那么重要。鉴于这些考虑，再加上质量一般的研究所得出的初步结果显示的收益一般，我们提出了条件性建议，建议不要因为2月末仍涂阳而延长治疗。

● 建议6

对于整个疗程都接受含利福平治疗的患者，即使强化期结束时痰涂片检查结果为阳性，也不推荐延长强化期的治疗
(强烈/充分的证据)

问题7：既往治疗患者

哪一类患者（如果有的话）应接受一线药物复治方案的治疗？

证据汇总

系统评估未发现有关8个月一线药物复治方案的随机对照试验。六项有关既往治疗患者治疗方案的队列研究包括了898名敏感菌株患者和124名异烟肼单一耐药患者。在敏感患者中，失败率为1%至27%，异烟肼单一耐药患者为18%至44%⁽⁸⁾。

在制定建议时，在中低耐多药可能性的既往治疗患者等待药敏试验结果期间，考虑采用一线药物复治方案进行经验治疗²。但是，由于证据质量没有根据GRADE方法进行评估，所以也就没有给建议评级。

针对中低耐多药可能性的患者采用一线药物复治方案的利与弊

对于非耐多药复治患者来说，一线药物复治方案避免了长期的有毒二线药物的治疗方案。其他好处包括节省患者的时间和资源，还可能会降低丢失风险。通过只采用一线药物，世界卫生组织的复治方案保留了规划资源，为真正需要二线药物的患者（即耐多药患者）保留了氟喹诺酮类药物和注射针剂（阿米卡星和卡那霉素）。

¹ 问题1中的对比显示，6个月利福平治疗后的复发率与9个月利福平治疗后的复发率存在4%的差距。

² 采用快速药敏试验法（例如线性探针检测）的国家可以在数小时至数天内确认或排除耐多药。这样可在治疗开始时根据试验结果选择治疗方案。这些国家不需要一线药物复治方案。采用传统药敏试验方法的国家在等待药敏试验结果期间需要为高耐多药可能性的既往治疗患者启动经验耐多药治疗方案。对于中低可能性的耐多药结核病患者来说，（在等待药敏试验结果期间）采用8个月一线药物复治方案的利与弊在文中有所讨论。

在全球层面上，65%的既往治疗患者所感染的结核分枝杆菌仍然完全药敏⁽⁴⁾。对于这些患者来说，一线复治方案提供了两种最好的抗结核药物，即异烟肼和利福平。从全球12.4%的耐异烟肼（非耐多药）既往治疗患者来看，一线药物复治方案的功效未经证实；但是，问题3中的数据表明，使用链霉素、强化期每日一剂及强化期内使用四种有效药物可改善转归。

8个月一线药物复治方案的主要危害在于，耐多药既往治疗患者（全球15.3%）在等待药敏试验结果的数周至数月时间内接受的治疗很不充分。患者的病情可能会加重，可能会将耐多药结核病传染给其他人，他们可能会到与国家结核病防治规划无关的医疗机构就医，这些机构可能不会遵照国家结核病防治规划的治疗指南。针对耐多药患者采用一线药物复治方案还可能会产生乙胺丁醇获得性耐药。

其它考虑事项

对于中低耐多药可能性的复治患者来说，曾经考虑过以下一线药物复治方案的替代方案，但都被否决：

- 6HRZE可能对耐异烟肼结核分枝杆菌有效（参见问题3），但在整个疗程中使用吡嗪酰胺时，药物毒性是一个值得考虑的问题。
- 2HRZE/4HRE可用于高异烟肼耐药水平的新患者（参见问题3），但10.3%的既往治疗患者具有乙胺丁醇耐药性（新患者是2.5%）⁽⁴⁾，这样会使该治疗方案的疗效减弱。
- 从复治方案中去掉链霉素的建议被否决，原因在于该注射剂可能会加强治疗方案（参见问题3），并且不会损害阿米卡星或卡那霉素的使用。
- 就像对待新患者一样，采用同样的6个月治疗方案也被否决。对于15.3%的耐多药既往治疗患者来说，4个月的异烟肼和利福平继续期从理论上讲损害乙胺丁醇的程度不及继续期5HRE的8个月治疗方案。对于12.4%的耐异烟肼（非耐多药）既往治疗患者来说，异烟肼和利福平的继续期治疗会引发耐多药。因此，耐异烟肼患者获得利福平耐药性的风险很可能会超过采用新患者治疗方案保留乙胺丁醇的潜在好处。
- 采用氟喹诺酮类药物或注射针剂（非链霉素）来增强8个月复治方案的做法也被否决，为的是保留这两类药物，它们构成耐多药结核病治疗的核心。

结论

与向所有既往治疗患者提供耐多药治疗方案的替代方案相比较，风险（毒性、成本及对耐多药治疗核心药物耐药）超过收益。还没有发现有关8个月一线药物复治方案的替代方案。鉴于该治疗方案的证据属于低质量，此建议属于条件性建议。

● 建议7.1

治疗开始时或开始前应从所有既往治疗结核病患者收集培养和药敏试验所需的痰

标本。至少应针对异烟肼和利福平开展药敏试验

● 建议7.2

若当地可开展快速药敏试验，应当根据试验结果选择治疗方案

● 建议7.3

在没有常规快速药敏试验结果指导患者管理的地区，经验治疗应按如下建议展开：

● 建议7.3.1

治疗失败的结核病患者或其他耐多药结核病可能性高的患者组应接受经验耐多药治疗方案

● 建议7.3.2

如果国内具体的数据显示接受第一个疗程后在丢失或复发后返回的结核病患者的耐多药可能性为中低水平，或此类数据不可用时，这些患者可接受包含一线药物的复治方案（2HRZES/1HRZE/5HRE）

● 建议7.4

在没有常规药敏试验结果指导患者管理的地区，经验治疗方案可贯穿整个疗程

● 建议7.5

国家结核病防治规划应获取并使用国内有关失败、复发和丢失患者组的耐药性数据，以便确定耐多药的水平

参考文献

1. Menzies D et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes - a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009, 6:e1000146.
2. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004, 364:1244–1251.
3. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76(6 Suppl.): 771–781.
4. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
5. Khan FA et al. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2010 (in press).
6. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, 52(RR-11):1–77.
7. Schünemann HJ et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *British Medical Journal*, 2008, 336:1106–1110.
8. Menzies D et al. Standardized treatment of active tuberculosis in previously treated patients, and/or with mono-resistance to isoniazid – a systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine*, 2009, 6:e1000150.

结核病治疗转归

在2008年10月的会议上，指南编写组的成员对结核病治疗转归进行了评级。他们需要听取国家结核病防治规划管理人员的意见，即指南目标受众的意见。在与会的19名成员中，15（79%）名给出了意见；结果如下。

相对重要性评级

- 1–3 — 对于制定结核病治疗方案的建议不重要
- 4–6 — 对于制定结核病治疗方案的建议很重要，但不是很关键
- 7–9 — 对于制定结核病治疗方案的建议很关键

在决定结核病治疗方案时哪些是需要考虑的最为重要的良好转归？

转归	相对重要性
减少耐多药结核病的发生，预防耐药性	8
生存	8
保持健康状态（避免复发）	8
终止结核病的传播，促成没有结核病的社区	8
细菌学治愈	6
第2个月时阴转	6
结核病症状缓解	5
节省支出	5

在决定结核病治疗方案时哪些是需要考虑的最为重要的风险因素？

转归	相对重要性
获得性耐药	8
失败	8
复发	8
卫生保健工作者和社区受感染	7
丢失	7
由于药物相互作用处理不当导致抗HIV药物失效	7
药物毒性	7
与非抗结核药物相互作用	6
经济负担	5

第四版的实施和评估

有效实施策略需要对关键信息、受众和行动进行定义。第四版的关键信息是表A4.1列出的八条强烈建议。指南编写组相信这些建议的实施将会对健康产生很大的益处，远远超过潜在危害¹。

表 A4.1 强烈建议

编号	建议
新患者	
1.1	在继续期用4HR代替6HE。
1.2	
2.1	在整个疗程中实施每日一剂的治疗方案。
2.4	终止在整个治疗过程中采用每周二剂的治疗方案。
HIV阳性结核病患者，不论是新患者还是既往治疗患者	
4.1	HIV阳性结核病患者以及艾滋病流行地区的所有患者应至少在强化期内接受每日一剂的结核病治疗（最好在继续期也这么做）。
4.2	
4.4	对于HIV阳性结核病患者来说，至少要为他们提供与HIV阴性患者一样疗程的每日一剂方案。
结核病治疗期间的痰监测（新患者和既往治疗患者）	
5.2	如果2个月末为涂阳，则应在第3个月末再进行一次痰检（新患者）。
5.3	如第3个月末为痰涂阳，则应获取标本进行培养和药敏试验（新患者和既往治疗患者）。
5.4	
治疗延长	
6	无需延长强化期治疗。该建议需要培训和药物供应系统的调整。

这些建议的主要受众包括国际结核病防治组织、世界卫生组织区域办公室和国家结核病防治规划（尤其是结核病高负担国家、耐多药结核病高水平国家和/或结核病/艾滋病双重感染高水平国家）的成员。国内的目标受众还包括在中央和地方公共和私营卫生保健机构内工作的其他结核病医务人员（参见1.3节）。所有目标受众都是根据各自的结核病防治重点来落实这八项建议。

督导与评估应纳入实施过程中，以便为采纳和继续实施工作提供重要的经验教训⁽¹⁾。在表A4.2提供的框架中，这八项强烈建议的投入应当可以改善结核病治疗和报告的过程，进而改善治疗转归和减少耐药性，最终降低结核病的患病率、

发病率和死亡率。

表 A4.2 评估第四版效果的框架^a

指标类型	指标
投入	活动（例如修订国家结核病防治规划手册，采纳新建议）
过程	改善结核病管理（例如治疗开始时开展痰标本培养和药敏试验的既往治疗患者的比例）
结果	提高治疗成功率（例如治愈的既往治疗患者的比例）
效果	降低结核病患病率、发病率和死亡率（千年发展目标 6） 减少贫困（千年发展目标 1） ^b

^a 改编自：DOTS Expansion Working Group Strategic Plan 2006–2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.370), p. 6。

^b MDG = 千年发展目标。

实施具体建议的必要步骤；相应的评估指标

下文介绍实施各建议的必要步骤（前提条件）。对于所有的八条建议来说，已经在定期收集（或估计）有关下列结果和效果指标的信息：

- 结果指标：治愈、治疗成功、丢失（登记和报告表格、世界卫生组织每年的《全球结核病防治报告》）和耐药水平（耐药性调查）。
- 效果指标：结核病发病率和死亡率（世界卫生组织的《全球结核病防治报告》⁽²⁾）。

下面列出评估各项建议所需的具体过程指标。

建议1.1

新肺结核患者的治疗方案应包含6个月的利福平治疗：2HRZE/4HR

建议1.2

2HRZE/6HE 治疗方案应逐渐停用。

前提条件：

- 在继续期自我管理的国家，扩大督导治疗，使整个治疗期间都能安全地使用利福平。

用于评估的过程指标（世界卫生组织的《全球结核病防治报告》⁽²⁾，“全球药品管理中心”数据）：

- 转为4个月异烟肼和利福平继续期的国家数量¹；
- 接受6个月利福平用药方案的新患者人数；
- 整个疗程进行督导治疗的患者人数。

¹ 由于其他建议是条件性建议，因此在实施和评估中不是重点。

建议2.2

新结核病患者在完整疗程中不应接受每周二剂的治疗，除非在正式研究中。

建议4.1

已知HIV阳性的结核病患者和艾滋病流行地区的所有结核病患者应至少在强化期内接受每日一剂的结核病治疗

前提条件：

- 在有些国家，所有结核病患者接受每周二剂的治疗方案，或者HIV阳性结核病患者或生活在艾滋病流行地区的结核病患者接受强化期每周三剂的治疗方案，这些国家应扩大治疗督导。

用于评估的过程指标（世界卫生组织的《全球结核病防治报告》⁽²⁾，“全球药品管理中心”数据）：

- 停用每周二剂方案的国家数量¹；
- 国家结核病防治规划建议HIV阳性结核病患者接受强化期每日一剂治疗方案的国家数量；
- 强化期接受每日一剂治疗方案的HIV阳性患者的人数。

全球水平的实施和评估行动

全球实施和评估这八项建议时需要：

- 世界卫生组织和合作伙伴协助各国建立新患者耐药性调查，并持续监测所有既往治疗患者的药敏试验情况。这需要加强实验室能力。
- 世界卫生组织和合作伙伴协助各国确保治疗期间的治疗督导。
- 世界卫生组织和合作伙伴确定并协助更新现有培训材料和其他技术工具（例如向全球基金申请赠款的指导、地区和卫生机构的培训手册），同时促进材料和工具的采纳和使用。
- 世界卫生组织更新登记和报告方面的说明及表格，并协助各国进行实施。
- 世界卫生组织调整指标^(3, 4)，以便获取评估建议所需的数据（即治疗开始时开展培养和药敏试验的失败患者、复发患者和丢失患者的比例）。
- “全球药品管理中心”（GDF）重新预测药物需求，对各国新旧治疗方案过渡提供指导，并为公立和私营部门逐步淘汰现有存货拟定计划⁽⁵⁾。
- 鉴于耐多药治疗方案被推荐为各国标准治疗方案之一，所以要扩大耐多药结核病治疗项目（包括有质量保障的二线药物）。

指南中的建议支持“全球遏制结核病计划”⁽⁴⁾和“遏制结核病策略”⁽⁶⁾。落实针对既往治疗患者的四项建议已经成为世界卫生组织遏制结核病部和遏制结核病全球伙伴关系耐多药工作组项目工作的内容之一。另一项建议是在全球遏制结

¹ 其他计算（例如比例计算）也很有帮助。

核病计划的DOTS内容下向标准化治疗方案转变，世界卫生组织遏制结核病部与DOTS扩展工作组（DEWG）共同负责此项工作。后者包括“全球实验室计划”（GLI），该计划正致力于扩展各国的培养和药敏试验能力。艾滋病/结核病工作组（TB/HIV WG）可以促进针对HIV阳性结核病患者或生活在艾滋病流行地区的结核病患者实施每日一剂的强化期治疗。

第四版指南编写组的成员涉及各领域的利益相关方，他们来自国家结核病防治规划、提供结核病技术支持的国际组织（包括世界卫生组织区域和国家办事处）、世界卫生组织策略、技术与咨询工作组（STAG TB）的成员，还有患者代表（附件6）。这些目标受众参与指南制定过程可增加归属感，同时可以促进指南的实施。该版指南的修订与《国际结核病关怀标准》的更新同步⁽⁷⁾，这样有助于国内私人行医者采纳指南标准。

世界卫生组织和国际合作伙伴可将这些新建议纳入其技术支持和能力建设工作中。现有的技术支持机制还包括TBTEAM、绿灯委员会（GLC）和“全球药品管理中心”。国际合作伙伴也可帮助各国将这些建议纳入其具体的国家结核病防治计划中，并帮助各国从国内外募集经费（例如全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金）。随着建议的实施，若干指标的评估已经被纳入到定期的进展监测中，用以监测目标和“全球计划”的实施情况。

全球的其他行动包括：

- 制定、预算和实施交流与传播计划，包括在国际会议和工作组会议上汇报。
- 准备多种形式（信息产品），例如：
 - 将指南放到世界卫生组织网站上；
 - 翻译成世界卫生组织的官方语言；
 - 建议汇总；
 - 政策简介，供国际组织和各国家使用；
 - 纳入Medline索引的世界卫生组织技术报告系列中（ISBN）。
- 规划和协助地区/国家的实施工作：
 - 与技术合作伙伴及世界卫生组织区域和国家办事处合作，以便确定各地区实施和评估的重点建议；
 - 分析高负担国家的卫生系统能力，以便采纳和评估新建议。

区域和国家级行动

区域和国家需根据各自的结核病防治计划、当地的流行病学情况和卫生系统情况选择最重要的建议予以实施。例如引进液体培养基用于培养和药敏试验应当以国家的实验室能力加强综合计划为基础。涂片镜检高误差率国家首先要加强镜检的室间质量保证，然后才可引进培养工艺。同样，治疗方案的建议必须根据国家的药物管理和供应制度予以实施。一线药物经常断货的国家必须先解决这一问

题，然后才可转变继续期用药，实施建议1。

国家和区域级的其他行动包括：

- 根据需要将第四版译成当地语言。
- 评估特定国家实施和评价具体建议的监测数据。例如2009年世界卫生组织的《全球结核病防治报告》显示有23个国家仍在采用6HE的继续期方案。
- 协助各国确保经费到位以及规划、实施和评估这些建议。
- 召集利益相关方（包括专业协会）：
 - 分析区域或国家级做出改变的必要性，以及实施建议的风险和利益；
 - 分析区域或国家级（公立和私营部门）促成改变的能力；
 - 确定和量化可能会限制或促进成功实施的因素；
 - 制定区域或国家级政策，并获取支持。
- 制定实施和评估计划，包括：
 - 主要投入和预算；
 - 主要任务的排序（可能包括可行性研究或示范项目）以及如何分阶段（或一次性推出）促成改变；
 - 培训卫生工作者和社区合作伙伴，协调供应和基础设施的变化；
 - 修改登记和报告表格；
 - 制定、现场试验和传播运作指南和工具书，以便协助各国和决策者实施并评估新建议。
- 制定交流计划，包括向卫生部、专业协会和资助机构的决策者简要介绍情况。确保卫生工作者、社区合作伙伴和公众获得一致的信息。可以印刷袖珍卡片和海报，纳入表3.2、3.3和3.4中的信息（取代类别I–IV）。纳入“新患者”、“一线药物复治”和“耐多药”治疗方案等新名称，取代有关既往治疗方案的熟悉名称：“类别1、2”等。
- 协助国家结核病防治规划更新国家结核病防治指南和手册、实验室标准操作规程、艾滋病防治指南中有关结核病的部分以及药物供应管理体系。

参考文献

1. *New technologies for tuberculosis control: a framework for their adoption, introduction and implementation*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/STB/2007.40).
2. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
3. *Monitoring and evaluation toolkit: HIV/AIDS, TB, malaria, and health systems strengthening*, 3rd ed. Geneva, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2009 (available at <http://www.theglobalfund.org>).
4. *The Global Plan to Stop TB, 2006–2015*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).

5. *Compendium of indicators for monitoring and evaluating national tuberculosis programmes*. Geneva, World Health Organization(WHO/HTM/TB/2004.344; (available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.344.pdf).
6. Phanouvong S. *Operational guide for national tuberculosis control programmes on the introduction and use of fixed-dose combination drugs*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.308).
7. *International standards for tuberculosis care*, 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.

针对未来研究的建议

在修订第三版的过程中确定了未来研究的需求。以往很多时候证据不足，无法为具体问题提出建议；有时唯一的证据质量较低。虽然第四版有七个核心问题，但还出现了其他问题。

我们将证据和其他问题的缺口归纳如下，作为对未来研究的建议。有些可进行系统评估，但其他的则需要临床试验、大型队列研究、流行病学研究或行为研究。在七个问题下都列出了相关建议（排名不分先后）。

1. HIV阴性结核患者的利福平用药时间

- 对于不同类别的耐药（非耐多药），为了平衡耐受性和成本，强化期和继续期至少需要几种有效药物？
- 在预期跟进的特定国家内，继续期内从6HE转为4HR的成本和效果是什么？
- 结核性脑膜炎（以及其他形式的肺外结核）新病例的最佳治疗时间是多长？

2. 间歇治疗

- 在新肺结核患者中，与每周两剂或每周三剂的间歇治疗方案相比，每日一剂的方案能否减少复发、失败和获得性耐药情况的发生？
- 间歇治疗方案后耐药性对转归有什么影响？
- 每周三剂对依从性有什么影响，例如在每日一剂的强化期后由家庭成员提供服药监督？
- （与每日一剂强化期相关的）尽早培养阴转对于患者转归和结核病传播有多重要？

3. 异烟肼高耐药地区的新患者治疗

- 在新涂阳肺结核患者中，与HR相比，4个月的HRE继续期能否减少失败、复发和获得性耐药情况的出现？
- 乙胺丁醇对于帮助治疗前耐异烟肼的患者预防利福平耐药性的功效如何？
- 耐异烟肼结核病是否还有其他有效和耐受的治疗方案？
- 乙胺丁醇相关眼毒性的发生率是多少？
- 耐异烟肼新患者与耐药谱相同的既往治疗患者对治疗的反应是否相同？

4. HIV阳性结核病患者

- 在接受抗病毒治疗的新HIV阳性涂阳肺结核患者中，与6个月利福平治疗方案相比，9个月利福平结核病治疗方案在治疗结束时及完成治疗后的12个月内能否提高治疗成功率和降低结核病复发率？
- 在抗病毒治疗患者中，与继续期每日一剂相比，每周三剂的治疗对于死亡率、失败率、复发率和获得性耐药率的效果如何？

5. 痰监测

- 利用Union研究A和C中的数据，确定治疗不同月份末的涂阳结果能否比涂阴结果更好地预测失败和复发情况。
- 重新分析英国医学研究委员会的数据，以便研究连续两个月涂阳的患者。在第2个月末涂阳的患者中，有多少人第3个月末仍为涂阳？其中有多少人为培阳？预测治疗转归的能力如何？（可在其他相对月份中重复。）
- 痰监测对于预测治疗前耐药情况或获得性耐多药结核病的效果如何？
- 将涂片阴转监测作为结核病防治规划绩效指标的作用有多大？
- 治疗第2个月末的持续涂阳引发患者或规划干预的频率有多大？

6. 延长治疗

- 为防止复发，哪些患者从治疗延长中受益最大？除涂阳镜检以外，还有哪些风险因素（例如患者体重）预示着转归不良，并且可以在资源有限地区予以确定？
- 是否应当延长强化期或继续期？延长多长时间？采用哪些药物？
- 在成年肺结核患者中，如果强化期结束时痰检涂阳，则延长强化期能否减少失败、复发或获得性耐药情况的出现？

7. 既往治疗患者

- 在一线结核病治疗失败的新涂阳肺结核患者中，与世界卫生组织的标准一线药物复治方案相比，经验耐多药结核病治疗方案在第二个疗程结束时能否提高治疗成功率和降低失败率？
- 既往治疗患者各亚组（第一疗程失败与后续疗程失败；丢失后返回；复发）的耐多药水平如何？

指南编写组（技术开发组）成员

Solange Cavalcante

结核病防治项目协调员，里约热内卢市，地址：Almirante Alexandrino 3780 Bloco E3 302, Santa Tereza cep, 20241-262 – Rio de Janeiro, RJ, 巴西

Jeremiah Muhwa Chakaya（主席）

技术专家，国家麻风病和结核病规划，肯尼亚医学研究所，地址：PO Box 20781, 00202 Nairobi, 肯尼亚

Saidi M. Egwaga

项目经理，国家结核病和麻风病规划，卫生与社会福利部，地址：P.O. Box 9083, Dar es Salaam, 坦桑尼亚

Robert Gie

医学教授，儿科和儿童健康部，Stellenbosch大学医学系，地址：PO Box 19063, 7505 Tygerberg, 南非

Peter Gondrie

执行主任，KNCV结核病基金会，地址：PO Box 146, Parkstraat 17 (Hofstaete Building), 2501 CC The Hague, 荷兰

Anthony D. Harries

高级顾问，国际防痨与肺病联合会，地址：Old Inn Cottage, Vears Lane, Colden Common, Winchester, Hants, 英格兰

Phillip Hopewell

医学教授，肺病和病危护理部，旧金山综合医院，地址：Building NH, SFGH Rm 5H5, University of California San Francisco (UCSF), San Francisco, CA 94143-0841, 美国

Blessina Kumar

地址：Flat B-13, Lakeview Apartment, Plot 886, Ward 8, Mehrauli, New Delhi 110030, 印度

Kitty Lambregts-van Weezenbeck

高级顾问，KNCV结核病基金会，地址：PO Box 146, Parkstraat 17 (Hofstaete Building), 2501 CC The Hague, 荷兰

Sundari Mase

消除结核病部，国家艾滋病、性病和结核病中心，疾病预防控制中心，地址：

1600 Clifton Road NE, MS E-10 Corporate Square Building, Bldg 10, Atlanta, GA 30333, 美国

Richard Menzies

主任，呼吸部，MUHC和麦吉尔大学，地址：Room K1.24, Montreal Chest Institute, 3650 St Urbain Street, Montreal, PQ, 加拿大

Anna Nakanwagi Mukwaya

组长，TBCAP项目，国际防痨与肺病联合会，地址：Plot 2 Loudel Road, Nakasero, PO BOX 16094, Wandegaya, 乌干达

Mahshid Nasehi

国家结核病规划经理，疾病预防控制中心，卫生与医学教育部，地址：68 Iranshahr Street, Ferdowsi Square, 11344 Tehran, 伊朗

Andrew Nunn

流行病学教授，副主任，MRC临床试验处，地址：222 Euston Road, London NW1 2DA, 英格兰

Madhukar Pai

助理教授，流行病、生物统计和职业健康部，麦吉尔大学，地址：1020 Pine Avenue West, Montreal, PQ H3A 1A2, 加拿大

Holger Schünemann

方法学家，主任，McMaster大学医学中心，临床流行病和生物统计处，卫生科学中心，地址：2C10B, 1200 W. Main Street, Hamilton, ON L8N 3Z5, 加拿大

Zarir F. Udwardia

个体医生和顾问医师，Hinduja医院和研究所，印度孟买

Andrew Vernon

消除结核病部，国家艾滋病、性病和结核病中心，疾病预防控制中心，地址：1600 Clifton Road NE, MS E-10 Corporate Square Building, Building 10, Atlanta, GA 30333, 美国

Rozalind G. Vianzon

国家结核病规划经理，国家疾病预防控制中心，卫生部，地址：4th Floor, Building 13, San Lazaro Compound, Santa Cruz, Manila, 菲律宾

Virginia Williams

结核病项目主任，国际护士会，地址：Gardeners Barn, Cock Road, Eye, Suffolk IP23 7NS, 英格兰

外部评审组

Olayide Akanni, 尼日利亚

Margareth Pretti Dalcolmo, 巴西

Francis Drobniewski, 英国

Paula Fujiwara, 美国

Salmaan Keshavjee, 美国

G.R. Khatri, 印度

Michail Perelman, 俄罗斯联邦

Charles Sandy, 津巴布韦

Pedro Guillermo Suarez, 秘鲁

Marieke van der Werf, 荷兰

Wang Lixia, 中国

Nadia Wiweko, 印度尼西亚

Mohamed Abdel Aziz, 全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金

Daniel Kibuga, 世界卫生组织非洲办事处

Giampaolo Mezzabotta, 世界卫生组织越南办事处

Jamhoih Tonsing, 家庭健康国际柬埔寨办公室

Richard Zaleskis, 世界卫生组织欧洲办事处



世界卫生组织

遏制结核病部

地址：20 Avenue Appia, 1211-Geneva-27, Switzerland

网址：www.who.int/tb

信息资源中心HTM/STB：tbdocs@who.int

