

· 临床指南 ·

耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)

中国防痨协会

序 言



扫一扫下载指南原文

结核病是严重危害人类健康的慢性传染病,是我国政府重点控制的疾病之一。据 2018 年世界卫生组织报告,估算 2017 年全球新发结核病患者约 1000 万例,耐多药和(或)单耐利福平结核病(MDR/RR-TB)患者 56 万例。我国是全球结核病高负担国家,估算 2017 年新发结核病患者约 90 万例,MDR/RR-TB 患者约 7.3 万例。结核病仍是全球前 10 位死因之一,全球 2017 年估算因结核病死亡患者约 157 万例,中国因结核病死亡患者约 3.7 万例。由于耐药结核病患者传播时间长、治疗方案复杂、疗程长、费用高、治疗依从性低、治愈率低,成为全球结核病控制面临的极大的挑战,也是我国结核病控制的难点和重点问题。

多年来,我国耐多药结核病的控制工作稳步推进,《“十三五”全国结核病防治规划》将耐多药结核病控制策略纳入了全国结核病防治规划的目标。加强了耐药结核病实验室网络建设,开展了全国耐药结核病监测,获得了全国耐药结核病疫情基线和变化趋势;明确了耐药结核病定点医疗机构,开展了耐药结核病的检测和治疗管理;通过多种形式开展了耐药结核病防治、临床、检验等人员的培训和学术交流,提高了人力资源队伍建设。然而,我国目前耐药结核病控制仍存在许多问题,对耐药结核病的筛查诊断不足,治疗管理不规范,处置、治疗不良反应的能力不足等,直接影响了我国耐药结核病的控制效果。

为了提高全国耐药结核病防治人员的诊疗能力,及时了解全球耐药结核病控制新技术、新方法,规范耐药结核病诊疗行为。2015 年中国防痨协会组织专家编写了《耐药结核病化学治疗指南(2015)》,几年来,该指南为全国耐药结核病防治人员的培训、临床诊疗技术指导发挥了重要的作用。随着耐药结核病临床研究不断深入,耐药结核病治疗新药的发现和应用,全球耐药结核病防控工作的经验不断积累,中国防痨协会征求全国耐药结核病防治人员的意见,结合世界卫生组织 2018 年发布的《耐多药和利福平耐药结核病的治疗指南(2018 更新版)》的原则,组织结核病防治、临床、实验室等各方面权威专家多次讨论编写了《耐药结核病化学治疗指南(2019)》(简称“《指南》”)。2019 年版《指南》概念明确、内容新颖清晰,创新性实用性强,是全国耐药结核病防治的经典培训教材,也是指导全国耐药结核病临床医生现场应用的工具书,值得全国防痨同道们共同学习。

中国防痨协会理事长 刘剑君

《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》(以下简称“《指南》”)经过中国防痨协会组织全国有关专家

多次讨论和反复修改,正式向各位同行和相关专业人士展示了它的全貌,并将本《指南》简版刊于期刊上。本《指南》针对 WHO 的最新耐药结核病指南的指导原则,结合我国耐药结核病防治和诊疗经验编写而成。

第一章 总论

一、耐药结核病的定义

1. 单耐药结核病(mono-resistant tuberculosis, MR-TB):结核病患者感染的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10722-302)

作者单位:100710 北京,中国防痨协会

通信作者:肖和平,Email:xiaoheping_sars@163.com

bacteria tuberculosis, MTB) 经体外药物敏感性试验 (drug susceptibility testing, DST) 证实仅对 1 种一线抗结核药物耐药。

2. 多耐药结核病 (poly-resistant tuberculosis, PDR-TB): 结核病患者感染的 MTB 经体外 DST 证实对 1 种以上一线抗结核药物耐药 (但不包括同时对异烟肼和利福平耐药)。

3. 耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB): 结核病患者感染的 MTB 经体外 DST 证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。

4. 准广泛耐药结核病 (Pre-XDR-TB): 结核病患者感染的 MTB 经体外 DST 证实在耐多药的基础上对 1 种氟喹诺酮类或 1 种二线注射类抗结核药物耐药。

5. 广泛耐药结核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB): 结核病患者感染的 MTB 经体外 DST 证实在耐多药的基础上至少同时对 1 种氟喹诺酮类和 1 种二线注射类抗结核药物耐药。

6. 利福平耐药结核病 (rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB): 结核病患者感染的 MTB 经体外 DST 证实对利福平耐药。

二、耐药结核病产生的原因

MTB 在分裂繁殖过程中自发发生极少量基因突变, 对某种抗结核药物耐药频率为 $10^{-8} \sim 10^{-6}$, 这种天然具有的耐药性称为天然耐药。因为天然耐药菌株存在, 当单用某种抗结核药物治疗时, 只能杀灭对抗结核药物敏感的 MTB, 而不能杀灭天然耐药的菌株, 使其得以保留繁殖成为优势菌群, 导致敏感结核病演变为耐药结核病, 这就是获得性耐药的产生机制。获得性耐药主要是因为医务人员提供化疗

方案不合理、患者依从性差、药品质量差等原因造成的。另一种耐药为原发耐药, 是指直接感染耐药菌株而导致的耐药; 未接受过抗结核药物治疗或抗结核药物治疗不足 1 个月的耐药结核病患者属于原发耐药。

三、我国 MTB 的耐药疫情特征

(一) 我国耐药结核病的流行现状

我国于 2007—2008 年和 2013 年进行了全国结核病耐药性基线调查, 2007—2008 年结果显示: 初治涂阳肺结核患者利福平耐药率为 6.7%, 复治涂阳肺结核患者利福平耐药率为 29.4%; 2013 年初治涂阳肺结核患者利福平耐药率为 7.1%, 复治涂阳肺结核患者利福平耐药率为 24.0%, 均高于全球初治和复治涂阳肺结核患者利福平耐药率 (3.6%, 17.0%)。

(二) 交叉耐药

交叉耐药病原体对某种药品耐药后, 对于结构近似或作用性质相同的药品也可显示耐药性, 称之为交叉耐药 (cross resistance); 根据程度的不同, 又有完全交叉耐药和部分交叉耐药之分 (表 1)。

交叉耐药是指对某一种抗结核治疗药品产生耐药突变, 可能也对该类药品中的其他或全部药品产生耐药。对不同种类药品的交叉耐药少见。交叉耐药具有复杂性、不完全性, 甚至矛盾性。越来越多的证据显示, 对于大多数药品来说, 表型和基因突变耐药存在联系。但也不是所有的基因突变都会导致耐药, 同时很多的基因突变与耐药的关系并未被阐明。

1. 单向交叉耐药: MTB 对 A 药品耐药时, 对 B 药品并不耐药; 但对 B 药品耐药时, 对 A 药品也同时耐药。如为 2 种以上药品, 对 A 药品耐药时, 对 B、C 药品并不耐药; 而对 C 药品耐药时, 对 A、

表 1 抗结核治疗药品的交叉耐药性

抗结核治疗药品种类	交叉耐药情况
利福霉素类	所有利福霉素类药品都具有高度的交叉耐药性
异烟肼	如果有 <i>inhA</i> 基因突变, 异烟肼和乙硫异烟胺则存在交叉耐药
氨基糖苷类和多肽类	阿米卡星和卡那霉素有高度交叉耐药性; 阿米卡星 (卡那霉素) 和卷曲霉素有交叉耐药性; 与 <i>rrs</i> 基因突变相关, 链霉素与阿米卡星 (卡那霉素) 和卷曲霉素呈低度交叉耐药性
氟喹诺酮类	氟喹诺酮类药品之间有不同的交叉耐药性。体外实验数据显示, 老一代氟喹诺酮 (氧氟沙星) 耐药使用新一代氟喹诺酮类药品 (左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星) 仍有效, 但体外实验的数据能否应用到临床尚未可知。如左氧氟沙星 (第 3 代氟喹诺酮类药品) 耐药时, 第 4 代氟喹诺酮类药品 (加替沙星、莫西沙星) 是否有效尚不能肯定, 这时应用第 4 代氟喹诺酮类药品不一定有效。第 4 代氟喹诺酮类药品 (加替沙星、莫西沙星) 之间是否完全交叉耐药尚不能肯定, 但体外研究表明具有完全交叉耐药性。实验室应该检测每个结核病控制项目中应用的每一种氟喹诺酮类药品的耐药性
硫胺类	丙硫异烟胺和乙硫异烟胺有完全性交叉耐药

注 本表格内容引自: World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11. Geneva: World Health Organization, 2014.

B 药品均同时耐药。明确有单向交叉耐药性的药品有乙(丙)硫异烟胺和氨硫脲;阿米卡星(卡那霉素)与链霉素,如耐链霉素的 MTB 使用阿米卡星(卡那霉素)往往有效,但耐阿米卡星(卡那霉素)时对链霉素也通常耐药。

2. 双向交叉耐药:MTB 对 A 药品耐药的同时对 B 药品也耐药;而对 B 药品耐药的同时也对 A 药品耐药。确定有双向交叉耐药性的药品有异烟肼和异烟肼、利福霉素类药品(利福平、利福定、利福喷丁和利福布汀等)、阿米卡星和卡那霉素、乙硫异烟胺和丙硫异烟胺、氟喹诺酮类药品(氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、加替沙星和莫西沙星等)、环丝氨酸和特立齐酮、紫霉素和卷曲霉素、紫霉素和结核放线菌素。但双向交叉耐药也有不完全性。有资料表明少数菌株对利福平耐药,但在体外可能对利福布汀敏感;对氧氟沙星耐药,但仍可以考虑用莫西沙星替代。

(三)耐药的稳定性

MTB 产生耐药后其耐药的稳定性并非一成不变,随着 MTB 菌株的传代,耐药性会产生或多或少的变化,不同药品、不同程度的耐药性将表现出不同程度的稳定性或易变性。临床上耐药产生后初期并不稳定,表现为波浪形,耐药菌和敏感菌交替出现或混合存在;而随着时间的推移,药物暴露产生的筛选作用之下耐药 MTB 逐渐成为优势细菌,耐药程度增高,耐药的稳定性增强,保持时间长。也可能在 MTB 耐药性不严重的情况下,其耐药性可能会随着 MTB 的传代逐渐减弱甚至消失,从而恢复对药物的敏感性,称之为 MTB 产生耐药后的复敏现象。但也不尽如此,针对不同的抗结核药物,MTB 耐药的稳定性也各不相同,大体可分为以下三类。

1. 耐药稳定性强类:(1)链霉素。MTB 对链霉素产生的耐药性比较稳定。对链霉素耐药者,在停用链霉素 1~2 年后,其耐药程度没有多大变化。此时如果使用异烟肼或(和)对氨基水杨酸,MTB 耐链霉素的稳定性可受到一定程度的影响,耐药性减弱。(2)氨硫脲。其耐药稳定性很好,少见有复敏现象。(3)环丝氨酸和乙(丙)硫异烟胺。一旦耐药则不易恢复,稳定性强,停药后亦是如此。(4)氟喹诺酮类药品。耐药后不易恢复,较难复敏。无论是临床分离耐药株或诱导耐药菌株,经 10 代以上的传代,未见氟喹诺酮类药品的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值有变化,仍需进一步观察。

2. 耐药稳定性中等类:主要的代表性药品为利

福平。耐利福平的 MTB 一般在停药后仍有少部分可恢复对利福平的敏感性,复敏率约 4.2%,分别发生于停药后的第 6、15、31、52 个月等时段。

3. 耐药稳定性差类:(1)异烟肼。MTB 对异烟肼耐药的稳定性是所有已知抗结核药物中最差的,耐药性很容易减弱。停止使用异烟肼 36 周,MTB 对异烟肼的复敏率大约为 88.5%。MTB 对异烟肼耐药性的减弱不但会经常发生在停药后,甚至在用药期间也有可能发生。异烟肼的复敏现象在临床上可观察到,并得到了实验室的证实。(2)对氨基水杨酸。有研究提示,使用对氨基水杨酸 120 d 而形成耐药的患者,在停用对氨基水杨酸一段时间后,绝大多数都能恢复敏感性,复敏率约为 83.3%。

四、MTB 的耐药机制

(一)细胞壁结构与组成(天然屏障)

分枝杆菌细胞壁上有选择性吸附阳离子的孔蛋白,能有效控制或阻滞亲水性小分子的扩散,大大降低了化合物的渗透性,导致药物进入高疏水性细胞壁间隙比较慢,这便筑成了 MTB 对药物的第一道防线;且 MTB 有相对的耐干燥、耐碱等特性,使得它很难被清除。MTB 的细胞壁和其他细菌有着很大的差别,其中类脂质含量超过 60%,而革兰阴性细菌类脂质含量仅占 20%左右。类脂质是一类复杂的复合物,其赋予 MTB 表面疏水性,含有分枝菌酸(是 MTB 和棒状杆菌属独有的结构,主要由 22~24 碳短链和 40~64 长链分枝脂肪酸组成,使 MTB 免受溶菌酶、自由基等损伤,抵抗亲水性化合物或抗生素的攻击);索状因子(是分枝菌酸和海藻糖结合的一种糖脂,能使细菌在液体培养基中呈蜿蜒索状排列),此因子与分枝杆菌毒力密切相关,它能破坏细胞线粒体膜,影响细胞呼吸,抑制白细胞迁移和引起慢性肉芽肿,若将其从细菌中提出,则细菌丧失毒力);磷脂(能促使单核细胞增生,并使炎症灶中的巨噬细胞转变为类上皮细胞,从而形成结核结节);蜡质 D(一种肽糖脂和分枝菌酸的复合物,可从有毒株或卡介苗中用甲醇提出,具有佐剂作用,可激发机体产生迟发型超敏反应);多糖类及细胞壁黏肽(mucopeptide)等。因基因突变而导致 MTB 细胞壁结构发生改变,从而使 MTB 具有耐药性,突变基因有 *katG*、*inhA*、*ahpC*、*oxyR*、*kasA*、*ndh*、*embC*、*embA*、*embB*、*alrA*、*gadA*。

1. 分枝菌酸(mycolic acid):是组成 MTB 细胞壁的关键成分,赋予了细菌极强的抵抗力。异烟肼对 MTB 产生作用的机制就是抑制了分枝菌酸的合成,破坏细

菌的细胞壁,使其因失耐酸性和疏水性而死亡。

2. 阿拉伯半乳糖层: Alderwick 等于 2005 年发现阿拉伯糖基转移酶 (arabinofuranosyltransferase, AftA), 是 MTB 细胞壁的主要成分, 是阿拉伯聚糖生物合成途径中的关键酶, 也是重要的 MTB 致病相关因子。阿拉伯半乳糖层能阻止疏水性分子的进入。乙胺丁醇是一种阿拉伯糖类似物, 其通过抑制阿拉伯半乳糖层的合成进而达到杀菌效果。

3. 细胞壁黏肽: 细胞壁的主要结构成分为细胞壁黏肽, 由 N-乙酰葡萄糖胺 (GNAc) 和与五肽相连的 N-乙酰胞壁酸 (MNAc) 重复交替联结而成, 而环丝氨酸 (cycloserine, Cs) 可通过抑制黏肽生物合成酶 D-丙氨酸的消旋酶 (Ar) 和合成酶 (Dd), 而阻碍细胞质内黏肽前体 N-乙酰胞壁酸的合成, 抑制细菌细胞壁黏肽 (肽聚糖) 的合成, 致 MTB 细胞壁缺损, 减弱其耐酸能力, 有杀菌和抑菌作用。

(二) 编码基因突变

MTB 耐药性的产生多由其基因组上编码药物靶标的基因或与药物活性有关的酶的基因突变所造成, 即基因型耐药。基因型耐药的基础是在大量 MTB 群中存在天然抗药突变株, 这些突变株在药物的选择压力下保留并繁殖。基因型耐药的菌株能够将耐药特性传递给后代菌株, 后代菌株能保持并遗传其耐药性。编码药物靶标的基因或与药物活性有关酶的基因发生突变而产生耐药性的主要机制及相关药物如下。

1. 以抑制 MTB 蛋白质的合成为主: 如链霉素、卷曲霉素、阿米卡星、卡那霉素、大环内酯类药物及对氨基水杨酸钠等药物。

2. 以抑制 MTB 的 RNA 合成为主: 如利福平。

3. 以抑制 MTB 的 DNA 转录酶为主: 如氟喹诺酮类药物。

4. 以耗尽 MTB 细胞膜能量为主: 如吡嗪酰胺。

(三) 药物外排泵系统

在 MTB 中已经发现了活跃的药物外排泵系统, 外排泵能将菌体内药物泵出, 使得胞内药物浓度不能有效抑制或杀灭分枝杆菌, 从而产生耐药性。目前为止, 虽有 MTB 质粒的报道, 但未发现质粒介导耐药的现象。仅凭 MTB 天然细胞壁屏障作用和耐药基因并不能全面解释其耐药机制, 有些 MTB 虽然发生了突变却不耐药; 有些耐药的 MTB 却没有发现突变基因, 这说明 MTB 还有其他的耐药机制。研究表明, 分枝杆菌存在药物主动外排泵的表达, 并被视为是 MTB 药物靶分子突变机制外的一

个重要机制。外排泵是膜上参与代谢的一些蛋白, 他们认为抗生素是外来毒素而将其排出膜外。最早人们只是在肿瘤细胞及细菌中发现存在外排现象, 并导致低浓度耐药的产生。虽然导致的是低浓度的耐药, 但正是外排泵的出现增加了基因突变的频率, 并最终导致高浓度耐药的产生。MTB 外排泵的发现时间并不是很长, 但却是对耐药机制研究的一个重要补充。

研究发现, 分枝杆菌外排泵能将其细胞内的药物泵出, 使得胞内药物浓度不能有效抑制分枝杆菌的生长, 从而产生对抗生素的耐受性。药物外排系统根据其蛋白氨基酸同源性可分成很多种类, MTB 的 H37Rv 株基因组有 20 个编码假想外排泵的开放阅读框 (ORF)。目前, 仅有几种分枝杆菌外排泵得到了一定研究, 分别为属于主要易化超家族 (MFS) 的 LfrA、Rv1634、EfpA、Tet (V)、P55、Tap、Rv1258c; 属于耐受小节分裂区家族 (RND) 的 MmpL; 属于 ATP 结合超家族 (ABC) 的 DrrAB、Pst、Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c; 属于小耐多药家族 (SMR) 的 Mmr 等。其中 LfrA 为分枝杆菌中被发现的第一个功能外排泵, 具有较广的底物专一性。

(四) 常用抗结核药物及其耐药机制

1. 异烟肼 (INH): INH 的作用机制是被 MTB 内的触酶——过氧化物酶 *katG* 活化, 抑制了烯酰基载体蛋白 (enoyl-ACP) 还原酶 *inhA*, 从而抑制分枝菌酸和细胞壁的生物合成, 丧失多种能力如抗酸染色、增殖性和疏水性, 最终导致死亡。对异烟肼耐药的 MTB 与多种基因突变有关, 目前与 INH 耐药的突变基因有 *katG*、*inhA*、*sigI*、*ahpC-oxrR*、*kasA*、*ndh*、*nat* 和 *mshA* 等, 其中 *katG* 和 *inhA* 基因是主要耐药基因, 二者占总耐药基因引起耐药的 90% 以上。

1) *katG* 基因: 分析发现导致异烟肼耐药性的原因主要包括 *katG* 基因的插入、缺失, 以及点突变。463 位 CGG→CTG、315 位 AGC→ACC 是最常见的 *katG* 基因点突变, 除此之外 *katG* 基因突变点还包括 104、108、138 及 148 位。*katG* 基因突变破坏触酶——过氧化物酶的产生, 从而使 INH 对 MTB 无法产生作用。

2) *inhA* 基因: *inhA* 基因是 enoyl-ACP 还原酶的编码基因。如果 *inhA* 基因出现结构突变, 则会降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 和异烟肼的亲合力, 进而出现耐药。*inhA* 结构基因常见的突变位于 16、21、47 和

178 位密码子上; *inhA* 基因启动子突变常见于碱基对的置换, 如: 24 位(G→T), 16 位(A→G), 或 8 位(T→G); 除此之外 *inhA* 基因的调节序列发生突变或者 *inhA* 基因中的某一点发生突变, 则会导致 *inhA* 基因蛋白过度表达, 从而导致异烟肼耐药。 *inhA* 基因的过度表达造成分枝菌酸的过度合成, 而 *katG* 基因突变主要是由 *ahpC* 基因突变造成的。

3) *kasA* 基因: *kasA* 的基因突变在对异烟肼耐药中所起的作用还不清楚, 因为有部分学者在敏感菌株中也发现有 *kasA* 基因突变。

2. 利福平(RFP): RFP 的作用机制是与 MTB DNA 依赖的 RNA 聚合酶 β 亚单位(*rpoB*)结合, 从而抑制其活性, 进而对 mRNA 转录进行抑制, 干扰 DNA 及蛋白质的合成, 导致细胞死亡。 *rpoB* 基因则是 RNA 聚合酶 β 亚基所依赖的编码基因, 在位于 RNA 聚合酶 β 亚单位 *ropB* 核心保守区域出现突变时, 如缺失突变、插入突变或者点突变等, 约 97% 对 RFP 耐药的 MTB 受 RNA 聚合酶 β 亚单位的 *rpoB* 基因突变影响, 造成 RFP 与 RNA 聚合酶之间的亲和力减小, 从而导致 MTB 对 RFP 产生耐药性。 RNA 聚合酶 β 亚单位 *ropB* 核心保守区域的突变 96% 主要集中在一段 81 bp 的区域内, 其中 65%~86% 的突变位于 526 或 531 位密码子, 并导致对 RFP 的高度耐药, 临床上将检测这个区域的突变作为 MTB 对 RFP 耐药的参考, 而 511、516、518 和 522 位密码子的突变与 MTB 对 RFP 低水平的耐药相关。

3. 链霉素(Sm): MTB 对 Sm 耐药的相关基因主要包括编码核糖体蛋白 S12 的 *rpsL* 基因和编码 16SrRNA 的 *rrs* 基因。对 Sm 耐药的 MTB 大部分都与上述 2 个基因突变有关。 *rpsL* 突变率高于 *rrs*, *rpsL* 突变位点主要集中在 43 位和 88 位密码子上, *rrs* 的突变位点主要集中在 491 位、512 位和 516 位密码子上。

4. 乙胺丁醇(EMB): EMB 是一种阿拉伯糖类似物, 作用于分枝杆菌阿拉伯糖基转移酶, 使阿拉伯半乳糖和阿拉伯甘露聚糖合成障碍, MTB 无法合成完整的细胞壁并造成分枝菌酸积累, 导致细菌死亡。阿拉伯糖基转移酶的编码基因为 *embABC* 操纵子基因, 其过量表达导致 MTB 对 EMB 产生耐药性。 *embABC* 操纵子基因是由 *embA*、*embB* 和 *embC* 等 3 个基因构成的复合物, 耐 EMB 菌株的常见突变点为 *embB* 基因的 306 密码子。

5. 吡嗪酰胺(PZA): PZA 需经 *pncA* 基因编码

的 PZA 酶催化才能变为活性形式, 约 72%~98% 对 PZA 耐药的菌株存在 *pncA* 基因突变, 使 PZA 酶失去活性从而抑制吡嗪酸的合成, 最终导致菌株耐药。 *pncA* 基因位点突变呈高度多样性, 但有 3 个密码子区域如 3~17 位、132~142 位、61~85 位有相当程度的聚集性。

6. 氟喹诺酮类药品: 氟喹诺酮类药品的主要作用是抑制 MTB 脱氧核糖核酸 DNA 回旋酶, 该酶由 *gyrA* 和 *gyrB* 基因编码。 *gyrA* 基因和 *gyrB* 基因突变主要集中在一个保守区域, 此区域编码的是氟喹诺酮类药品与 DNA 回旋酶相互作用的位点。研究表明 *gyrA* 基因上单一的错义突变与 MTB 对氟喹诺酮类药品低水平耐药有关, 而高水平耐药一般在 *gyrA* 基因上发生 2 个或 2 个以上的错义突变, 或者 *gyrA* 基因和 *gyrB* 基因同时产生突变。

五、耐药结核病实施化学治疗的基础

1. 耐药结核病化学治疗实施的条件: (1) 需具备对抗结核药物进行 DST 并有质量保证的实验室, 能提供 MTB 耐药检测结果(传统表型 DST, 包括固体、液体 DST, 以及分子 DST 检测方法均可), 作为方案制订和药物选择的依据。(2) 掌握既往本地区用药情况和患者既往用药史, 了解患者既往各种抗结核药物应用总量及联合用药情况, 便于选择用药。(3) 掌握本地区耐药监测资料, 充分评估本地区耐药患者的例数、类型和发展趋势, 以及非一线抗结核药品使用的种类、频度, 以便有把握地挑选用于耐药结核病治疗的药品。(4) 每一例耐药结核病患者必须有 RFP 的 DST 结果, 有条件的地区或单位可开展对其他一线药品和非一线抗结核药品的 DST, 以确定耐药的种类, 为制定合理的耐药结核病化学治疗方案提供依据。(5) 具有独立设置且符合呼吸道传染病感染控制要求的耐药门诊、病房、药房等硬件条件, 建立感染控制管理制度及操作流程。(6) 具备提供充足药物的资金和渠道, 建立抗结核药品登记和管理制度。(7) 具备耐药肺结核治疗前检查项目和主要监测项目的检验能力, 包括: 肝、肾功能; 血、尿常规; 电解质(钾, 钠); 胸部 X 线摄影; 促甲状腺激素(TSH); 听力; 视野、色觉和视力, 以及体质量等检查项目。并要求具备制定合理化学治疗方案的能力。(8) 具备监测和处理药物不良反应, 减少治疗中断的危险性, 并预防由于严重不良反应造成的病死率增加。

2. 耐药结核病化学治疗的方式: 治疗方式分为标准治疗方案和个体化治疗方案两种, 其中标准治

疗方案中包括常规标准治疗方案和短程标准治疗方案。

1) 标准化治疗: 依据国家或本地区耐药结核病检测资料、针对不同耐药类型群体设计统一的耐药结核病化学治疗方案进行治疗, 该治疗方案将涵盖绝大多数患者。根据不同的用药种类、适用对象和用药时间长短, 还可分为常规标准治疗方案(18~24 个月)和短程标准治疗方案(9~12 个月)两种。本指南所提供的各种耐药结核病化学治疗方案可供我国各地针对耐药结核病实施标准化治疗时参考。

2) 个体化治疗: 依据结核病患者临床分离菌株进行 DST 的结果、既往用药史、耐药结核病接触史和患者的依从性等进行综合考虑后实施的治疗方法。由于部分一线和大部分二线抗结核药品 DST 的可靠性及其临床应用价值尚未完全确定, DST 不能 100% 地预测药品的有效或无效, 例如链霉素、乙胺丁醇、吡嗪酰胺等药品。因此, WHO 建议不应完全依据这些药品的 DST 结果设计个体化治疗方案。异烟肼、利福平、氟喹诺酮类药品和二线注射剂的 DST 结果准确性和重复性好, 如果这些药品的 DST 结果是从质量得到保障的实验室中获得的, 个体化治疗方案可以基于这些药品的 DST 结果进行设计。

在治疗方式的具体选择上, 如患者符合使用短程治疗方案的条件, 优先选择使用短程标准治疗方案治疗, 其次选择常规标准治疗方案; 如不符合标准治疗方案或采用标准治疗方案失败, 则根据患者具体情况制定个体化治疗方案。

六、耐药结核病化学治疗方案的制定原则

基本原则: 耐多药和广泛耐药结核病化学治疗方案的设计应遵循在准确的病原学诊断依据下, 由专家组集体讨论确定, 而非医生的个人行为。以下要素可供耐药结核病化学治疗方案设计时参考。

1. 药品的有效性判定: 为确保治疗药品的有效性, 被选药品必须是患者既往治疗失败的方案中未被使用过的。如果 DST 结果显示敏感, 药物被认定是有效的; 如果 DST 结果显示耐药, 则该药不能被认为有效。

虽然 DST 对于指导制订更有效的治疗方案相当重要, 但对于方案中的许多药品, DST 结果将呈现不确定性(例如环丝氨酸、链霉素、乙胺丁醇)。“可能的有效性”通常在方案制订时根据以下一项或多项进行评估: (1) 确定患者本人临床分离菌株的敏感性; (2) 确定传染源菌株的敏感性; (3) 对具有交叉耐药性的药品不存在耐药; (4) 在某一地区很少使用

(最好有耐药监测系统显示的低度耐药数据支持); (5) 既往没有使用过的药品, 当该药品的有效性评估为“不确定”时, 它仍可被纳入治疗方案中, 但应将其视为目标用药数量以外的药品。

2. 药品数量: 至少在 WHO 耐药结核病治疗药品的分组中, 强化期应选择至少 4 种有效的抗结核药品组成方案; 巩固期应选择至少 3 种有效的抗结核药品组成方案; 当方案中某种药品的有效性不确定或有疑问时, 方案中使用药品的数量可超过 5 种, 这些情况常见于广泛耐药结核病。

3. 药品剂量: 年龄和体质量是药品剂量确定的基本要素, 为避免新的耐药产生, 应尽可能足量使用。对于明确会产生胃肠道反应或不良反应较大的药品, 可采用开始从低剂量递增的方法, 并在 1~2 周内达到足量, 如丙硫异烟胺、对氨基水杨酸和环丝氨酸等。

4. 用药方法: 原则上采用全程每日用药法和顿服法。吡嗪酰胺、乙胺丁醇和氟喹诺酮类药品应每天 1 次顿服。顿服法也适用于口服二线抗结核药品, 但为减少不良反应, 提高患者的可接受性, 乙硫异烟胺和(或)丙硫异烟胺、环丝氨酸和对氨基水杨酸习惯上还是分次服用。注射类抗结核药品应每天 1 次给药, 即不要将一天剂量分开使用。注射类抗结核药品的间歇疗法(每周 3 次), 可以在强化期延长或药物毒性对患者危害风险增大的情况下考虑, 该方法宜在痰菌培养转阴后实施。

5. 化疗分期: 化学治疗由 2 个阶段组成, 第 1 阶段为强化期, 第 2 阶段为继续期。强化期的持续时间取决于痰菌检查是否阴转, 如果细菌培养阴性, 意味着治疗成功的概率增加。因此, 强化期结束时痰细菌学培养仍未阴转的患者可酌情延长其强化期。

6. 疗程设定: 根据耐药和疗效情况而定, 总疗程一般为 9~30 个月。详见以下《耐药结核病的化学治疗方案》和《耐药结核病化学治疗的转归》章节。

7. 治疗管理: 以全程督导为原则, 强化患者所在社区“多元化”DOT 治疗管理, 确保患者服药依从性, 提高治愈率。

8. 方案书写: 方案中强化期和继续期采用“/”隔开。药品书写以药品名缩写表示, 备选药品放在括号内。方案中药品书写顺序一般按药效降序排列, 注射类抗结核药品排在口服药品前。药名缩写前数字代表用药的月数, 药名缩写下方数字代表每周用药次数, 药名缩写下方无数字表示每日用药。

所以, 耐药结核病化学治疗方案的设计和确定

要注意了解与药品有效性密切相关的代表性信息数据,包括新发、复发、失访后再治疗患者,以及一线抗结核药品治疗失败的初治或复治患者、二线抗结核药品治疗失败患者等。同时,在确保 DST 质量的前提下,要关注临床上是否存在异质性耐药和 NTM 与 MTB 混合感染等这些潜在的特殊情况,并逐一加以甄别。因为,这些信息数据和潜在的问题对于耐药结核病的正确诊断,以及化学治疗方案的设计和确定是非常关键和十分重要的。总之,“全口服、毒性小、更有效、少住院”将是全新耐药结核病化学治疗方案设计的基本考量和原则。

七、耐药结核病化学治疗药品的选择

(一)药品分组

随着分子生物学的发展,对利福平耐药结核病患者的早期发现提供了可能,为便于耐药结核病治疗方案的制定,本指南将在 WHO 相关指南的基础

上,将抗结核药品分为对利福平敏感和对利福平耐药两大类。

1. 对利福平敏感的耐药结核病治疗药品及分类:见表 2。

表 2 的抗结核治疗药品分类适合单耐药和多耐药肺结核患者,选择药品的原则是一线药品应选尽选,不能组成 4 个药的有效方案时优选第三组氟喹诺酮类药品,其次选第二组注射类药品,以及第四组和第五组药品,最终选择 4 个敏感药品组成方案。对于初治异烟肼单耐药患者可选择大剂量异烟肼,即 600 mg/d。

2. 利福平耐药结核病治疗药品的选择:随着分子生物学的发展,利福平耐药结核病能够早期发现,这部分患者可能是初治利福平耐药结核病,也可以是复治利福平耐药结核病患者,其所用抗结核治疗药品分类见表 3。

表 2 对利福平敏感的耐药结核病治疗药品分类

抗结核治疗药品类别	药品名称(英文缩略词)
一线抗结核药品	异烟肼(INH, H); 利福平(RFP, R); 乙胺丁醇(EMB, E); 吡嗪酰胺(PZA, Z); 利福布汀(Rfb); 利福喷丁(Rft); 帕司烟肼(Pa); 大剂量异烟肼(H ^b)
二线抗结核药品	左氧氟沙星(Lfx); 莫西沙星(Mfx); 链霉素(Sm, S); 阿米卡星(Am); 卷曲霉素(Cm); 环丝氨酸(Cs); 丙硫异烟胺(Pto)/乙硫异烟胺(Eto); 特立齐酮(Trd); 对氨基水杨酸(PAS); 氯法齐明(Cfz); 利奈唑胺(Lzd); 普瑞马尼(Pretomanid); 贝达喹啉(Bdq); 德拉马尼(Dlm)

注 本表格参考如下文献绘制: World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11. Geneva; World Health Organization, 2014.

表 3 利福平耐药结核病所用抗结核治疗药品分类

抗结核治疗药品类别	药品名称	英文缩略词
A 组	左氧氟沙星	Lfx
	莫西沙星	Mfx
	贝达喹啉	Bdq
	利奈唑胺	Lzd
	普瑞马尼	Pretomanid
B 组	氯法齐明	Cfz
	环丝氨酸/特立齐酮	Cs/Trd
C 组	乙胺丁醇	EMB, E
	德拉马尼	Dlm
	吡嗪酰胺	PZA, Z
	亚胺培南-西司他丁, 或者美罗培南	Ipm-Cln, Mpm
	阿米卡星(或者链霉素, 或者卷曲霉素)	Am(Sm, Cm)
	乙硫异烟胺或者	Eto
	丙硫异烟胺	Pto
	对氨基水杨酸	PAS
	帕司烟肼	Pa

注 本表格参考如下文献绘制: World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis(MDR/RR-TB). WHO/CDS/TB/2018. 18. Geneva; World Health Organization, 2018.

表 3 的抗结核治疗药品分类适合于利福平耐药结核病、耐多药结核病及广泛耐药结核病患者。在能够获得 A 组和 B 组药品的情况下,2 组药品都需要选择,如果不能获得贝达喹啉,可以考虑用注射类药品替代。

(二) 各类抗结核治疗药品说明

1. 一线口服类抗结核药品:本组药品药效最强,耐受性最佳。如果具有实验室证据和临床治疗史提示该组中的药品治疗有效,就应该选用。

1) 异烟肼:对于初治异烟肼耐药结核病患者,可以考虑应用大剂量 600 mg/d。

2) 利福霉素类药品:利福喷丁和利福布汀与利福平有高度交叉耐药,原则上不推荐用于耐利福平结核病的治疗。利福喷丁和利福布汀均放在第一组的意义有所不同。利福喷丁主要用于潜伏感染的治疗;利福布汀主要是针对 MTB 和人类免疫缺陷病毒双重感染者的抗结核药物治疗,以及对利福平敏感的单耐药或多耐药结核病的治疗。

体外 DST 证实,对利福喷丁或利福布汀敏感的耐利福平结核病患者,在无足够有效药品组成化学治疗方案的情况下,结合其既往用药史,可以酌情选用利福喷丁或利福布汀,但不能作为核心药品对待。

3) 吡嗪酰胺:根据目前研究结果显示,吡嗪酰胺耐药率逐年增高,如果能够采用其他有效药品组成合理方案,可以不选择此药。

4) 乙胺丁醇:如果经过评估达到了有效药品的标准,可以考虑加入耐药结核病化学治疗方案中。由于对乙胺丁醇 DST 结果的可靠性较差,即使敏感,也不作为化疗方案中的核心药品。

2. 注射类抗结核药品:如果有新药可替代注射类药品,建议不使用此类药品。

1) 链霉素:在临床菌株对所有二线注射类药品耐药而对链霉素敏感的情况下,仍可以考虑使用链霉素,链霉素和二线注射类药品之间的交叉耐药性较小。

2) 卡那霉素、阿米卡星或卷曲霉素:在无新药如贝达喹啉等药品的情况下,仍被推荐用于治疗耐多药结核病。卡那霉素和阿米卡星具有高度交叉耐药性,但阿米卡星具有更低的 MIC 和相对较少的不良反应,因此常规推荐采用阿米卡星而非卡那霉素。

3. 氟喹诺酮类药品:在耐多药结核病化学治疗方案中氟喹诺酮类药品是最有效的,建议优先选择高代氟喹诺酮类药品,左氧氟沙星或莫西沙星是治疗耐多药结核病的首选氟喹诺酮类药品。加替沙星对糖代谢有影响,应谨慎选用。

4. 口服类抗结核药品:环丝氨酸为优先选择的药品。MTB *inhA* 基因的突变与低浓度异烟肼耐药和高浓度丙硫异烟胺耐药相关。如果 *inhA* 基因存在突变,尽管仍然可以酌情在耐多药结核病化学治疗方案中使用丙硫异烟胺,但不应该作为核心药物对待。由于丙硫异烟胺和对氨基水杨酸的组合通常会导致较高的胃肠道不良反应和甲状腺功能减退症的发生率,因此,只有在需要 3 种第 4 组药品一起使用时,这 2 种药品才会被联合应用。相比于环丝氨酸、特立齐酮,上述 2 种药品联合应用的临床数据有限,可以从低剂量开始,3~10 d 内逐步加至足量,以降低不良反应发生的频率或严重程度。

对氨基水杨酸异烟肼为异烟肼与对氨基水杨酸的化学合成物。体外 DST 研究结果提示,对氨基水杨酸异烟肼对异烟肼敏感菌株同样具有杀菌效力,对耐异烟肼菌株仍有相当好的效果。

5. 其他种类抗结核药品:对此类抗结核药品的了解和正确应用很有必要。

1) 利奈唑胺:体外和动物实验研究均显示了良好的抗结核活性,已被 WHO 推荐为治疗耐药结核病的核心药品。但有较多的不良反应,包括骨髓抑制(贫血、白细胞减少症、血小板减少症和全血细胞减少)、周围神经病变和视神经损伤等;当出现严重的不良反应时,需要停止用药。

2) 氯法齐明:在 2016 年 WHO 的指南中,已经将此药作为核心药品,特别是初治耐多药结核患者的短程化疗方案中应作为必备药品,也是常规治疗方案中的核心药品。

3) 亚胺培南-西司他丁和美罗培南:使用不方便,只能通过静脉点滴用药,而且给药成本高,在资源有限的情况下一般不推荐使用。

4) 氨硫脲:抗结核疗效确切,是一种弱的抑菌剂。将氨硫脲放在第 5 组是因为其对耐药结核病的疗效还未确定。本品与乙硫异烟胺、丙硫异烟胺和异烟肼有交叉耐药。艾滋病患者禁忌使用氨硫脲,因为可能导致 Stevens-Johnson 综合征和死亡等严重不良反应发生。亚洲血统的患者对该药品的耐受性较差。基于上述原因,临床上鲜有使用。

八、耐药结核病化学治疗的实施路径

根据实验室诊断能力,有以下 2 种耐药结核病化学治疗的实施路径。

(一) 县(区)级结核病实验室能够应用分子 DST 进行利福平耐药结核病检测

1. 对利福平敏感:若 DST 结果对利福平和异烟

肝敏感,则采用一线抗结核药品进行治疗;若对利福平敏感、异烟肼耐药,则采用对异烟肼耐药的抗结核药物治疗方案进行治疗。如果分子生物学技术仅能检测是否对利福平耐药,若检测结果对利福平敏感,则采用一线抗结核药品进行治疗。

2. 对利福平耐药:如果 DST 结果为对利福平耐药,则需要判断患者是否为耐药高危人群。对于耐药高危人群,直接可判定为利福平耐药结核病。对于非耐药高危人群,应该再取另一份痰标本采用同样的检测方法进行第二次利福平耐药检测。第二次检测结果若也为对利福平耐药,则判定为利福平耐药结核病;若结果为对利福平敏感,则按上述对利福平敏感的方案进行处理。若判定为利福平耐药结核病,先按照耐多药结核病治疗方案加异烟肼进行治疗。若分子生物学技术能判定为对利福平和异烟肼耐药,先按照耐多药结核病治疗方案进行治疗;同时进行针对异烟肼和二线抗结核药品(氟喹诺酮类和二线注射剂)进行 DST,以进一步判定是否仅对利福平耐药、耐多药或广泛耐药结核病。如仅对利福平耐药,维持原治疗方案;如为耐多药结核病,则治疗方案应该调整为耐多药结核病的化疗方案;如为广泛耐药结核病,则治疗方案应该调整为个体化治疗方案。

(二)县(区)级结核病实验室仅具备表型 DST 能力

采用表型 DST 培养阳性的菌株对一线、二线抗结核药品进行耐药性检测,按试验结果判定为异烟肼耐药结核病、利福平耐药结核病、耐多药和广泛耐药结核病等,并进行相应治疗。

需要特别注意的是,我国初治肺结核患者对利福平耐药的比率较低,属于耐药低危人群,DST 结果存在一定假阳性可能。因此,对于初治肺结核患者进行利福平耐药结核病诊断,需综合考虑表型 DST 结果和临床治疗效果,若使用初治方案临床治疗有效(2 个月末痰涂片阴转或肺部病变明显吸收),则应按对利福平敏感进行诊断和治疗,继续完成初治方案的疗程。但须密切观察,每 3 个月复查(痰涂片、痰培养、胸部 X 线摄影检查)1 次,并随访至 24 个月;一旦出现痰培养阳性,需进一步做 DST,若再次确认为对利福平耐药,则立即转换成利福平耐药结核病化疗方案进行治疗。

(三)诊断流程

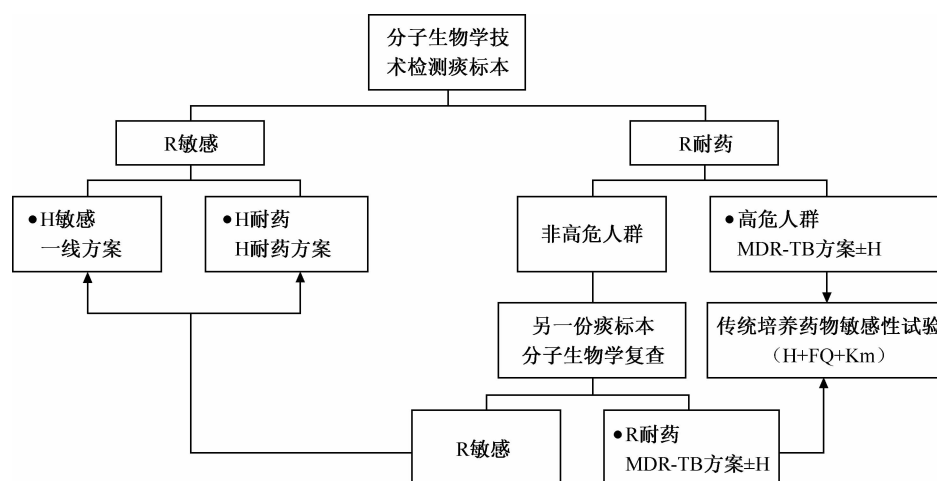
按照县(区)级结核病实验室能够应用分子 DST 进行利福平耐药结核病检测与县(区)级结核病实验室仅具备表型 DST 能力两种情况,建议诊断流程如图 1、2。

第二章 抗结核药物

本章涉及的抗结核药物介绍,最终以其药品说明书为准。目前一些可用于结核病治疗的其他抗感染药品(抗生素)说明书中未包括治疗结核病的内容,如适应证、疗程、剂量等,在其说明书未得到修改前可遵循相关规范和指南进行用药。

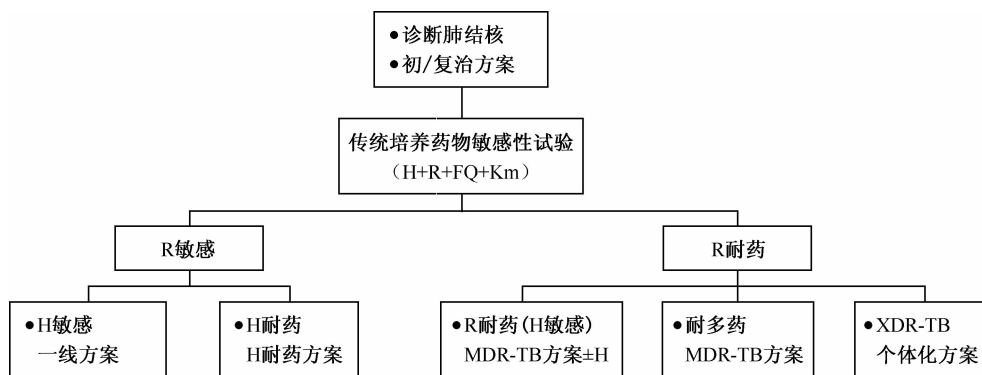
一、氟喹诺酮类药品

常用于耐药结核病的氟喹诺酮类药品主要包括左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星。对 MTB 的 MIC,加替沙星和莫西沙星(MIC 均为 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)优于左氧氟沙星(MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$),其抗菌活性是



R:利福平;H:异烟肼;MDR-TB:耐多药结核病;FQ:氟喹诺酮类药品;Km:卡那霉素

图 1 具备分子 DST 检测技术的诊断流程



R:利福平;H:异烟肼;MDR-TB:耐多药结核病;FQ:氟喹诺酮类药物;Km:卡那霉素;XDR-TB:广泛耐药结核病

图2 仅具备表型 DST 检测技术的诊断流程

左氧氟沙星的 2 倍。当 2 倍于 MIC 时即为最低杀菌浓度 (MBC), 在巨噬细胞中莫西沙星 (MBC 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 明显强于左氧氟沙星 (MBC 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。抗结核作用强弱依次为: 莫西沙星 > 左氧氟沙星, 加替沙星可获得与莫西沙星相似的效果。但是, 使用加替沙星将会产生严重的不良反应, 如患者可能产生低血糖、高血糖和新发糖尿病, 故应酌情使用。莫西沙星或左氧氟沙星是治疗耐药, 尤其是耐多药结核病的首选氟喹诺酮类药物。

近期国内外研究结果提示, 高代氟喹诺酮类对低代氟喹诺酮类药物的耐药菌仍有一定的抗菌活性。因此, 在怀疑或药敏试验证实低代氟喹诺酮类药物耐药时, 仍可考虑使用高代氟喹诺酮类药物; 但此时不应将其视为耐药结核病化疗方案中的核心药品。考虑到这类药品间的交叉耐药性, 只要条件许可, 仍推荐直接使用最高代氟喹诺酮类药物, 以确保其发挥最佳效果, 并使耐本类药的概率降至最低。氟喹诺酮类药物与现有其他抗结核药品间无交叉耐药性。

(一) 左氧氟沙星 (levofloxacin, Lfx)

为氧氟沙星光学异构体的左旋体。

1. 作用机制: 主要通过作用于细菌 DNA 旋转酶 (拓扑异构酶 II), 致使细菌染色体上 DNA 链断裂, 并抑制 DNA 旋转酶 A 亚单位, 从而抑制 DNA 的复制与转录, 达到杀菌目的。当 DNA 旋转酶 A 亚单位的 *gyrA* 基因突变则意味着对氟喹诺酮类药物发生中高度耐药, *gyrB* 基因突变则发生低度耐药。

2. 特点: MIC 为 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 体外抗菌活性是氧氟沙星的 2 倍, 用于敏感菌所致的感染。因具有抗结核作用, 主要用于耐药结核病的治疗。

本品口服吸收好, 生物利用度约为 99%, 血浆蛋白结合率为 30%~40%。组织渗透性较好, 在胆

汁、气管、肺、肾、前列腺、皮肤中具有相对聚集作用, 组织浓度可达血药浓度的 2~3 倍。其中肺组织中药物浓度可达同期血药浓度的 2~5 倍, 皮肤组织、水疱液、扁桃腺、前列腺组织、女性生殖道组织、泪液、痰液、唾液中药物浓度约为同期血药浓度的 1~2 倍。脑脊液浓度较低, 仅为血浓度的 16%~20%。与食物同服时, 达峰时间略推迟 (约 1 h), 血药峰浓度略降低 (约降低 14%)。本品在体内代谢甚少, 主要通过肾脏排泄, 半衰期为 4~6 h; 肾功能减退时, 该药半衰期延长, 清除缓慢, 需调整剂量。本品不被血液透析和腹膜透析清除。

3. 用法用量: (1) 成人剂量。一般为 10~15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 体质量 < 50 kg, 0.4 g/d; 体质量 $\geq$ 50 kg, 0.5 g/d; 成人剂量可用至 0.6 g/d; WHO 推荐成人剂量为 0.75 g/d, 最大剂量可达到 1.0 g/d。每日量可 1 次或分次使用。(2) 儿童剂量。 $\leq$ 5 岁为 15~20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 早晚 2 次服用; $>$ 5 岁为 10~15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 每日 1 次服用。(3) 肾衰竭/透析患者使用时, 当肌酐清除率 (Ccr) < 30 ml/min, 每次 750~1000 mg, 每周 3 次, 不可每日服用。(4) 用药途径主要为口服, 亦可静脉滴注, 用量同口服。

4. 不良反应: (1) 中枢神经系统损害。表现为头痛、眩晕、失眠。重者出现幻觉、抑郁、精神异常及精神错乱, 甚至引发癫痫发作。有精神病史及癫痫病史者禁用。(2) 胃肠道反应。腹部不适、腹泻、恶心或呕吐。(3) 超敏反应和光敏反应。皮肤瘙痒, 皮疹、多为麻疹样斑丘疹, 偶可发生渗出性多形性红斑; 光敏反应较少见。(4) 肝肾损伤。约 1%~3% 的患者使用氟喹诺酮类药物后出现轻度的血清转氨酶升高, 但是可逆的, 通常情况下不需要停药。不同品种的氟喹诺酮类药物对肝肾的影响程度不一, 如左氧氟沙星偏重于对肾脏的影响, 莫西沙星则偏重

于对肝脏的影响。(5)血液系统损伤。可引起白细胞和血小板减少,以及贫血等。(6)肌腱炎。表现为肌腱疼痛、肿胀,肌腱断裂等肌腱功能障碍。(7)Q-Tc 间期(以心率校正后的 Q-T 间期)延长。氟喹诺酮类药品的使用与 Q-Tc 间期延长相关,能导致尖端扭转性室性心动过速(TdP),从而危及生命。不同品种的氟喹诺酮类药品对 Q-Tc 间期延长的作用有差异,左氧氟沙星对此的作用相对较轻。(8)糖代谢异常。氟喹诺酮类药品可影响糖尿病患者的血糖控制水平。不同品种的氟喹诺酮类药品其影响程度不一,莫西沙星使用后发生高血糖症的比率为 6%,发生低血糖的比率为 10%;左氧氟沙星使用后发生高血糖症的比率为 3.9%,发生低血糖的比率为 9.3%。

5. 注意事项:(1)左氧氟沙星属于浓度依赖型,以 1 次顿服为佳。(2)需与其他抗结核药品联合应用。(3)18 岁以下青少年,尤其是儿童不宜应用本品。(4)有精神病史者、癫痫病史者慎用或禁用。(5)应用此药品时,注意不要与含铝、镁、铁、锌、钙的制剂同服,防止干扰氟喹诺酮类药品吸收。亦不可与茶碱、咖啡因同服,预防茶碱中毒。(6)与抗结核药品联合应用时,需注意监测中枢神经系统、造血系统、肌肉骨骼系统和肝肾功能的损害,以及出现超敏反应和光敏反应。(7)用药后避免日光照射,也可涂抹防晒霜以预防光敏反应。(8)氟喹诺酮药品可引起过敏性休克、喉头水肿等严重超敏反应,因此本品禁用于对任何氟喹诺酮药品有过敏史者。(9)肾功能障碍者慎用,老年患者应用此药需检测肾功能。哺乳期妇女应用此药时需暂停授乳。(10)应用本品可引起血糖波动,需注意调节降糖药品的用量。(11)碱性药品(碳酸氢钠、氢氧化铝、胃得乐、西咪替丁、碳酸钙)和抗胆碱药(阿托品、东莨菪碱、颠茄),可减少氟喹诺酮类药品的吸收,要避免长期并用。(12)禁止非甾体消炎镇痛药(阿司匹林、丁苯羟酸、双氯芬酸)与氟喹诺酮类药品并用,防止加剧中枢神经系统毒性反应和诱发癫痫发作。(13)氟喹诺酮类药品可干扰细胞色素 P450 系统从而减少茶碱在体内的代谢,故同时应用茶碱、咖啡因等药时需注意调整剂量或进行血药浓度监测,预防茶碱中毒。

(二)莫西沙星(moxifloxacin, Mfx)

1. 作用机制:通过对细菌的拓扑异构酶 II (DNA 旋转酶)和拓扑异构酶 IV 的抑制作用阻断细菌 DNA 复制而起抗菌作用。

2. 特点:莫西沙星为新一代氟喹诺酮类药品,具广谱抗菌作用,用于各种感染的治疗,对 MTB 具有

较强的杀菌活性,主要用于耐药结核病的治疗。

口服后吸收良好,生物利用度约 90%,血浆蛋白结合率约 50%。高脂肪餐不影响本品的吸收,但同服抗酸药可减少吸收。口服吸收后在体内广泛分布,在肺泡巨噬细胞、肺泡上皮细胞衬液、上颌窦黏膜、支气管黏膜、鼻息肉中的药物浓度与同期血药浓度之比为 1.7~21.2 不等。可通过血-脑屏障,渗透性良好。

该药主要通过肝脏代谢,经尿排出只占 22%,血浆半衰期为 11~15 h。在肝内通过与葡萄糖苷酸和硫酸酯结合而代谢,不经细胞色素酶 P450 系统。该药的代谢物 M1 硫酸酯结合物约占给药量的 38%,主要由粪便中排出;口服或静脉给药量的 14%转化为葡萄糖苷酸结合物(M2),主要自尿中排出。M2 和 M1 的血药峰浓度(C_{max})分别约为母体同期血药浓度的 40%和<10%。

老年健康志愿者口服及静脉给药后,C_{max}、血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)和消除半衰期($t_{1/2\beta}$)与年轻者相比无明显差别,提示老年人应用时不需调整剂量。在轻、中、重度肾功能减退者中,该药的药代动力学参数均无明显改变,提示肾功能减退患者不需调整剂量。在肝功能减退呈轻度(Child-Pugh 分级 A)和中度(Child-Pugh 分级 B)患者中,莫西沙星原药的 AUC 分别较健康受试者增加 78%和 102%,C_{max} 增加 79%和 84%;代谢物 M1 和 M2 的 AUC 及 C_{max} 亦有不同程度升高;但轻度和中度肝功能减退患者均不需调整剂量。严重肝功能减退者(Child-Pugh 分级 C)的药代动力学研究资料尚缺乏。

3. 用法用量:(1)每日用量为 7.5~10.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹;成人每日 0.4 g/d。每日量 1 次或分次服用,以 1 次顿服为佳。(2)用药途径主要为口服,亦可静脉滴注,用量同口服。

4. 不良反应:同左氧氟沙星,对 Q-Tc 间期延长的作用更强。

5. 注意事项:同左氧氟沙星。(1)肾功能受损包括透析患者应用莫西沙星时不需减量。(2)莫西沙星可以与食物一同服用,但是需要注意在服用该药前 2 h 或服用后 4 h 进食,并且不要服用乳制品、抗酸剂(尤其是含铝类药)、维生素、蔗糖铝等可能影响吸收的食物或药品。

二、注射类抗结核药品

(一)链霉素(streptomycin, Sm, S)

1. 作用机制:本品主要作用于 MTB 的核糖体,

诱导遗传密码的错读,抑制信使 RNA 转译,干扰转译过程中的校对,从而抑制蛋白质合成。

2. 特点:链霉素属氨基糖苷类抗生素,半效杀菌药;对多种革兰阴性杆菌及葡萄球菌的某些菌株有效,对 MTB 的作用最为突出,呈强抑菌作用,高浓度有杀菌作用。碱性环境可增强其抗菌作用。在抗结核注射剂中链霉素抗结核活性最强。大多数 NTM 对本品耐药。结核病患者单用链霉素迅速发生耐药,耐药菌的毒力不减,也不可再转为敏感,而且可产生链霉素依赖菌,故耐药后一般不考虑再用链霉素。

本品肌肉注射后吸收良好,蛋白结合率 20%~30%。主要分布于细胞外液,并可分布于除脑以外的所有器官和组织。本品到达脑脊液和支气管分泌液中的量很少(脑膜有炎症时可渗透增加),可到达胆汁、胸腔积液、腹腔积液、结核性脓肿和干酪样组织中。在尿液中浓度高;可穿过胎盘组织。本品在体内不代谢,主要经肾小球过滤排出,80%~98%在 24 h 内排出;约 1%从胆汁排出,此外亦有少量从乳汁、唾液和汗液中排出。本品有相当量可经血液透析清除。

3. 用法用量:(1)每日用药为 $15\sim 18\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,不超过 1.0 g/d 。成人 0.75 g/d ;儿童 $20\sim 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;不宜超过 1.0 g/d ; >59 岁 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,不宜超过 750 mg/d ,或每次 15 mg/kg ,1 周 3 次。(2)采用间歇治疗时,成人每次 $0.75\sim 1.0\text{ g}$,每周 2~3 次。(3)肾功能不全者每次 $12\sim 15\text{ mg/kg}$,每周 2~3 次,不可每日使用。(4)用药途径为肌肉注射(有鞘内注射和腹腔内注射的报道)。

4. 不良反应:(1)常见的不良反应有口唇麻木,肌肉抽搐,注射后不久即可出现。此反应与药品所含杂质(如甲醛链霉胍和甲醛链霉素等)有关。(2)对第 8 对脑神经的损害是链霉素的严重不良反应,主要引起前庭功能障碍,如眩晕、恶心、呕吐、共济失调、步履蹒跚;其次是耳蜗损害,可出现耳鸣、耳聋,此毒性常为永久性损伤。出现此类症状应立即停药。(3)肾毒性一般为轻度损害,多见管型尿和蛋白尿,血尿素氮、肌酐升高。严重者必须停药。(4)可出现皮疹、发热、关节痛等过敏反应,应停药,以免引起更严重的毒性反应。过敏性休克大多于注射后 1~2 min 或 10 min 之内出现,表现为突然发作的呼吸困难,以及面色先苍白后发绀、昏迷、抽搐、口吐白沫、大小便失禁等症状和体征,严重者可致

死。过敏性休克较青霉素发生率低,可是一旦发生则死亡率高。(5)可出现电解质紊乱。

5. 注意事项:(1)本品与阿米卡星和卷曲霉素具单向交叉耐药性,对阿米卡星或卷曲霉素耐药时使用链霉素无效。(2)老年人应减量。儿童慎用,孕妇禁用;病情特别需要时,可间歇应用,1 周 2~3 次。(3)链霉素与其他氨基糖苷类药品先后连续局部或全身应用,可增加耳毒性、肾毒性,以及产生神经肌肉阻滞的可能性。(4)本品不可与其他氨基糖苷类药品同时使用。(5)利尿剂与氨基糖苷类药品合用时,药物的耳毒性风险增加。(6)条件允许的情况下,可对患者的血药浓度进行密切随访。

(二)阿米卡星(amikacin, Am)

1. 作用机制:通过干扰蛋白质的合成阻止细菌生长。

2. 特点:该药品为氨基糖苷类广谱抗生素,对 MTB 有杀菌作用,主要用于复治及耐药结核病的治疗。

该药品和卡那霉素的作用相似,两者具有完全交叉耐药性,但该药对 MTB 的杀菌活性更高,而不良反应低于卡那霉素。因此,在耐药结核病化疗中提倡选用阿米卡星。本品与卷曲霉素有部分双向交叉耐药性,对卷曲霉素耐药菌株仍然部分有效。

本品肌肉注射后迅速被吸收,蛋白结合率低。主要分布于细胞外液,正常婴儿脑脊液中浓度可达同时期血药浓度的 10%~20%,当脑膜有炎症时,则可达同期血药浓度的 50%;但在心脏心耳组织、心包液及肌肉、脂肪和间质液内的浓度很低。5%~15%的药量重新分布到各种组织,可在肾脏皮质细胞和内耳液中积蓄。可穿过胎盘,尿中药物浓度高,滑膜液中可达治疗浓度。支气管分泌物、胆汁及房水中浓度低,腹腔积液中浓度很难检测到。本品在体内不代谢。主要经肾小球滤过排出,9 h 内排出 84%~92%。成人中 $t_{1/2\beta}$ 为 2.0~2.5 h,胎儿 3.7 h,新生儿 4~8 h(与出生时体质量和年龄呈反比)。血液透析与腹膜透析可自血液中清除相当量的药物。

3. 用法用量:(1)成人 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,不超过 1.0 g/d 。强化期每次 15 mg/kg ($0.75\sim 1.0\text{ g/d}$,不超过 1.0 g/d ;最佳剂量 $15\sim 20\text{ mg/kg}$),每周 5~7 次;如需要,继续期治疗可以采用每次 15 mg/kg ,每周 3 次;年龄 >59 岁者,推荐强化期每次 10 mg/kg (不超过 750 mg/d),每周 5~7 次,继续期每周 2~3 次。我国因该药品产地不

同,成人常规用量 0.4~0.6 g/d,一般不超过 0.8 g/d。(2)儿童剂量为强化期每次 15~30 mg/kg(不超过 1 g/d),每周 5~7 次;继续期每次 15~30 mg/kg(不超过 1 g/d),每周 3 次。(3)用药途径为深部肌内注射或静脉滴注;肌内注射时要注意变换注射部位,以避免局部不适。

4. 不良反应:(1)注射部位疼痛。(2)肾毒性(蛋白尿)。(3)耳毒性(听力丧失),前庭毒性(眩晕、共济失调、头晕),老年、长期使用都可增加耳毒性。(4)血清电解质异常(包括低钾和低镁)。(5)外周神经炎和皮疹。

5. 药物相互作用:(1)利尿剂(速尿)可加重耳毒性。(2)可增加非去极化肌肉松弛剂的效力。

6. 注意事项:(1)因与卡那霉素有完全性双向交叉耐药性,故不可用于卡那霉素耐药患者。(2)不宜用于孕妇及肾功能不良者。(3)慎用或禁用于肾功能减退、脱水、使用强利尿剂者,特别是老年患者。(4)严重肝病可能快速发展为肝肾综合征者慎用。(5)本品禁止静脉推注。(6)注意定期复查肾功能。(7)本品干扰正常菌群,长期应用可导致非敏感菌过度生长。

(三)卷曲霉素(capreomycin, Cm)

1. 作用机制:卷曲霉素属多肽类药,作用机制尚不明确。

2. 特点:对 MTB 具有杀菌作用,适用于复治、耐药结核病治疗。本品对链霉素耐药的菌株仍然敏感,对卡那霉素或阿米卡星耐药的菌株部分敏感,是治疗耐药结核病的药品之一。

本品很少经胃肠道吸收,需肌内注射。在尿中浓度甚高,也可穿过胎盘进入,不能渗透进入脑脊液。 $t_{1/2\beta}$ 为 3~6 h,主要经肾小球滤过以原形排出,给药 12 h 内以原形排出 50%~60%;少量经胆汁排出。肾功能损伤患者 $t_{1/2\beta}$ 延长,血清中可有卷曲霉素蓄积。本品可经血液透析清除。

3. 用法用量:(1)成人常用剂量为 15~20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,不超过 1.0 g/d。体质量 < 50 kg 者 0.75 g/d;体质量 ≥ 50 kg 者 1.0 g/d。(2)儿童常用剂量为 15~30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,不超过 1.0 g/d。(3)老年患者剂量需酌减。年龄 > 59 岁:每次 10 mg/kg,5~7 次/周;或每次 15 mg/kg,每周 3 次;每次最大剂量为 0.75 g。(4)肾衰竭/透析患者,每次 12~15 mg/kg,每周 2~3 次,不可每日使用。(5)用药途径为深部肌内注射,或静脉滴注。

4. 不良反应:(1)发生率相对较多的不良反应有

血尿、尿量或排尿次数显著增加或减少,食欲减退或极度口渴。(2)发生率较少的不良反应有过敏反应、耳毒性、肾毒性、神经肌肉阻滞等。(3)电解质紊乱,尤其是低钾血症。

5. 注意事项:(1)用药期间应做电解质、肾功能、尿常规检查。有电解质紊乱的患者,需在电解质获得纠正后使用。(2)必须与其他抗结核药品联合应用。(3)用药期间严密观察头晕、耳鸣、听力减退等反应。(4)本品与阿片类镇痛药并用时有抑制呼吸的作用。(5)与抗真菌、万古霉素、杆菌肽、抗癌等药品联用,可增加肾毒性和耳毒性。(6)禁止应用于有听力障碍或肾功能障碍、重症肌无力、帕金森综合征患者。禁用于妊娠和哺乳期妇女及对本品有过敏史者。

三、一线口服类抗结核药品

耐药结核病往往对一线口服类抗结核药品中的一种或多种耐药。基于一线口服类抗结核药品在疗效和安全性方面的优势,临床上仍然可以根据患者的既往用药史、药敏试验结果、药物的交叉耐药性和耐药稳定性,以及药物间的相互影响从中选择用药。

(一)异烟肼(isoniazid, INH 或 H)/大剂量异烟肼(high isoniazid, H^h)

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

2. 特点:异烟肼是目前使用的重要抗结核药品,对 MTB 有高度选择性抗菌活性,影响其细胞壁的合成。异烟肼对生长旺盛的 MTB 呈杀菌作用,对静止期 MTB 仅有抑菌作用。异烟肼易渗入吞噬细胞,对细胞内外的 MTB 均有杀菌作用,故称“全效杀菌药”。本品耐药性最不稳定,即便在耐药情况下仍能具有一定的抗结核作用,并可延缓或防止 MTB 对其他抗结核药品产生耐药性。对于初治单异烟肼耐药患者可考虑使用 600 mg/d。

本品口服后吸收快,分布于全身组织和体液中,包括脑脊液(脑膜炎时与血浆浓度近似,非脑膜炎时只有血浆浓度的 20%)、胸腔积液、腹腔积液、皮肤、肌肉、乳汁和干酪样组织。可穿过胎盘,进入胎儿血液循环。血浆蛋白结合率仅 0%~10%。口服 4~6 h 后血药浓度因患者的乙酰化快慢而异,乙酰化的速率由遗传所决定。主要在肝脏经乙酰化代谢成无活性代谢产物,其中有的代谢产物具有肝毒性。慢乙酰化者常有肝脏 N-乙酰转移酶缺乏,未乙酰化的异烟肼可被血浆蛋白部分结合。 $t_{1/2\beta}$ 在快乙酰化者为 0.5~1.6 h,慢乙酰化者为 2~5 h,肝、肾功能

损害者 $t_{1/2\beta}$ 可能延长。

本品约 70% 经肾在 24 h 内排出, 大部分为无活性的代谢物。快乙酰化者 93% 以乙酰化型在尿液中排出, 慢乙酰化者为 63%; 快乙酰化者尿液中 7% 的异烟肼呈游离型或结合型, 而慢乙酰化者则为 37%。本品亦可从乳汁排出, 少量可自唾液、痰液和粪便中排出。相当量的异烟肼可经血液透析与腹膜透析清除。

3. 用法用量: (1) 每日常规剂量为 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 成人 0.3 g/d ; 儿童 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 不宜超过 0.3 g/d 。每日量 1 次顿服。大剂量异烟肼 $16 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或者 600 mg/d 。(2) 隔日用药剂量为成人每次 0.6 g 。(3) 用药途径一般采用口服法, 可静脉滴注。

4. 不良反应: (1) 使用常规剂量时, 不良反应少见, 慢乙酰化代谢者较易出现神经炎等不良反应。(2) 异烟肼所致的肝损伤, 一般认为与对药品过敏或药品的肝毒性有关。单用异烟肼进行预防性治疗的患者, 约 10%~20% 出现一过性转氨酶升高, 大多无自觉症状, 严重肝损伤者少见。大多数肝炎患者于用药 2 个月内出现肝损伤, 并随着年龄增长而增加, 20 岁以下者少见。异烟肼与利福平联用时肝毒性增加。(3) 异烟肼的其他不良反应, 包括超敏反应; 内分泌障碍, 如性欲减退、痛经、男子乳房发育、甲状腺功能障碍等; 血液系统可有粒细胞减少、嗜酸性细胞增多、高铁血红蛋白血症; 老年患者可偶见排尿困难、便秘。其他不良反应还包括视神经炎、关节痛、中枢神经系统的变化, 以及药品诱发的狼疮、腹泻等。

5. 注意事项: (1) 老年人、产后妇女和哺乳婴儿, 或并发有 HIV 感染、慢性肝病、糖尿病、尿毒症等疾病, 以及癫痫、酒精滥用、营养不良、外周神经病变或大剂量服用异烟肼者, 可加用维生素 B₆, 但应与异烟肼分开服用。鉴于维生素 B₆ 在试管内能降低异烟肼的抗菌作用, 故常规剂量应用时一般无需加服维生素 B₆。(2) 本品可加强香豆素类抗凝血药品、某些抗癫痫药品、降压药品、抗胆碱药品、三环抗抑郁药品等的作用, 联用时需注意。(3) 肝功能异常、有精神病和癫痫病史者、孕妇等慎用。(4) 多脂肪饮食、抗酸药品尤其是氢氧化铝可抑制本品的吸收, 不宜同服, 空腹吸收效果最好。

(二) 帕司烟肼(对氨基水杨酸异烟肼, isoniazid aminosalicylate, Pa)

本品化学名称为 4-吡啶甲酰肼-4-氨基水杨酸,

系异烟肼与对氨基水杨酸的化学合成物。

1. 作用机制: 尚未阐明, 可能与抑制敏感细菌分枝菌酸的合成而使细胞壁破裂有关。

2. 特点: 本品在血液中维持的浓度较高, 并有较持久的异烟肼浓度。临床分别服用等量的异烟肼和本品后发现, 12 h 时前者异烟肼的血药浓度仅有 0.03 mg/L , 而后者却有 2.6 mg/L ; 14 h 时前者异烟肼的血药浓度已为 0 mg/L , 而后者仍高达 2 mg/L , 为 MIC 的 2 倍。这不仅增强了药物的杀菌作用, 同时也延迟了细菌耐药性的产生。临床上可用于对异烟肼敏感的单耐药和多耐药结核病, 以及部分耐异烟肼但对本品仍敏感的耐药结核病。其余特点参见异烟肼和对氨基水杨酸。

3. 用法用量: (1) 成人剂量为 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 体质量 $< 50 \text{ kg}$ 者, 0.8 g/d ; 体质量 $\geq 50 \text{ kg}$ 者, 1.0 g/d ; 不宜超过 1.2 g/d 。(2) 儿童剂量为 $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。(3) 每日量 1 次顿服或分次服用。(4) 用药途径: 口服。

4. 不良反应: 偶有头晕、头痛、失眠、发热、皮疹、恶心、乏力、黄疸、周围神经炎、视神经炎及血细胞减少等不良反应发生。

5. 注意事项: (1) 孕妇、哺乳期妇女、肝肾功能不良者和有精神病史、癫痫病史及脑外伤史者慎用。(2) 精神病、癫痫、严重肝功能障碍患者禁用。(3) 治疗过程中出现视神经炎症状, 需立即进行眼部检查, 并定期复查。(4) 抗酸药品(尤其是氢氧化铝)可抑制本品吸收, 不宜同服。(5) 本品可加强香豆素类抗凝血药品、某些抗癫痫药品、降压药品、抗胆碱药品、三环抗抑郁药品的作用, 联用时需注意。(6) 儿童、老年人用该药品目前尚未进行相关临床试验, 且无可靠参考文献。

(三) 利福平(rifampicin, RFP, R)

1. 作用机制: 本品为杀菌剂, 通过与依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶的 β 亚单位牢固结合, 抑制细菌 RNA 的合成, 防止该酶与 DNA 连接, 从而阻断 RNA 转录过程, 最终抑制细菌的蛋白质合成。

2. 特点: 本品为脂溶性, 易进入细胞内杀灭其中的敏感细菌, 对革兰阳性、阴性菌和 MTB 等均有抗菌活性。单独用于治疗结核病时可迅速产生细菌耐药性, 故必须与其他抗结核药品合用。亦可与其他药品联合用于麻风、NTM 感染的治疗。

本品口服吸收良好, 血浆蛋白结合率为 80%~91%, 进食或高脂肪饮食后服药可使达峰时间延迟和峰浓度减低或减少吸收。吸收后可分布至全身大

部分组织和体液中,包括脑脊液。当脑膜有炎症时脑脊液内药物浓度增加。在唾液中亦可达有效治疗浓度。本品可通过胎盘,进入胎儿血液循环。 $t_{1/2\beta}$ 为 3~5 h,多次给药后缩短为 2~3 h。本品在肝脏中可被自身诱导微粒体氧化酶的作用而迅速去乙酰化,成为具有抗菌活性的代谢物 25-去乙酰利福平,水解后形成无活性的代谢物由尿排出。

本品主要经胆汁从肠道排泄,有肠-肝循环,但 25-去乙酰利福平则无肠-肝循环。60%~65% 的给药量经粪便排出,6%~15% 的药物以原形、15% 为活性代谢物经尿排出;7% 则以无活性的 3-甲酰衍生物排出。亦可经乳汁分泌。在肾功能减退患者中本品无蓄积。由于自身诱导肝微粒体氧化酶的作用,在服用利福平 6~10 d 后本品在体内的消除增加;采用高剂量后由于经胆汁排泄达到饱和,本品的排泄可能延缓。利福平不能经血液透析或腹膜透析清除。

3. 用法用量:(1)每日用药剂量为 $8\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;成人体质量 $<50\text{ kg}$ 者, 0.45 g/d ;体质量 $\geq 50\text{ kg}$ 者, 0.6 g/d 。儿童 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;不宜超过 0.6 g/d 。每日量 1 次顿服,空腹。(2)隔日用药剂量为成人 0.6 g/d 。(3)用药途径为口服,也可静脉滴注。

4. 不良反应:(1)患者可出现转氨酶升高、黄疸和肝肿大等;其转氨酶多表现为一过性无症状的升高,在治疗过程中可自行恢复。老年人、嗜酒、营养不良、原有肝胆疾病患者易发生肝脏损害。利福平与异烟肼并用可增加肝毒性。(2)消化道常见不良反应有上腹不适、厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等,轻者不影响继续用药。(3)可发生精神系统障碍,出现头痛、嗜睡、眩晕、疲乏、肢体麻木、视力障碍、共济失调等症状。(4)超敏反应,如药物热、皮疹、荨麻疹、嗜酸性粒细胞增多、白细胞及血小板减少、凝血酶原减少、溶血、紫癜、急性肾衰竭等。(5)流感样综合征,常在间歇给药方案中出现。(6)体液呈橘红染色。

5. 注意事项:(1)孕妇、酒精中毒、肝功能损害者慎用。注意利福平的肝酶诱导作用。(2)利福平用于间歇疗法时,最高剂量不宜超过 0.6 g/d 。(3)对利福霉素类药品有过敏史者禁忌使用。(4)本品与其他利福霉素类药品有交叉耐药性。

(四)利福布汀(rifabutin, Rfb)

1. 作用机制:与利福平相似,主要是抑制 DNA 依赖性 RNA 多聚酶。

2. 特点:本品为杀菌剂,是由利福平衍生而来的半合成的抗生素,适用于与其他抗结核药品联合治疗 MTB 所致的各型结核病,亦可用于 NTM 感染的治疗,还适用于晚期 HIV 感染患者预防鸟-胞内分枝杆菌复合体(MAC)的播散。

本品具有高亲脂性,血浆蛋白结合率约 85%。吸收后分布广泛,易进入组织、细胞内,生物利用度为 85%,高脂肪餐使吸收减慢但并不影响吸收总量。利福布汀在肺组织中的浓度可达到血清中的 10~20 倍。本品代谢后生成 5 种代谢产物,其中以 25-氧及 31-氢氧最为重要,前者的活性与母药相似,占药物全部抗菌活性的 10%。本品 53% 的口服用药通过尿液排出,30% 从粪便排出。利福布汀在血浆中清除缓慢, $t_{1/2\beta}$ 约 $(45\pm 17)\text{ h}$ 。

老年人与健康成年人相比,利福布汀的药代动力学更易变化,剂量的选择应该慎重。目前,尚未研究过 18 岁以下人群的利福布汀药代动力学。针对肾功能不全者的研究提示,与 Ccr 为 $61\sim 74\text{ ml/min}$ 者相比,严重肾功能不全患者($\text{Ccr} < 30\text{ ml/min}$) AUC 增加了 71%,轻、中度肾功能不全患者(Ccr 为 $30\sim 61\text{ ml/min}$) AUC 增加了 41%。建议对于 $\text{Ccr} < 30\text{ ml/min}$ 患者应减少使用利福布汀的剂量。

3. 用法用量:(1)成人剂量为体质量 $<50\text{ kg}$ 者 $0.15\sim 0.3\text{ g/d}$;体质量 $\geq 50\text{ kg}$ 者, 0.3 g/d 。(2)儿童剂量尚未确定。(3)每日量 1 次顿服。(4)用药途径为口服。

4. 不良反应:(1)皮疹、胃肠道反应、中性粒细胞减少,偶尔出现血小板功能不全。(2)发生率 $<1\%$ 的不良反应包括流感样综合征、肝炎、溶血、关节痛、骨髓炎、呼吸困难。(3)尚不能完全确立的不良反应包括惊厥、麻木、失语、心电图非特异性 T 波改变。(4)需要关注的不良反应还有眼部疼痛、视觉改变或畏光。

5. 注意事项:(1)HIV 感染或艾滋病并发活动性结核病患者在没有其他抗结核药品联合治疗的情况下,利福布汀不能用于预防 MAC,易导致 MTB 对利福布汀和利福平产生耐药。(2)因在动物实验中本品对胎儿骨骼生长有影响,故妊娠妇女只有在利大于弊时方可使用。(3)老年人、并发严重肾功能损害者用药时,应注意调整剂量。(4)利福布汀和利福平存在高度交叉耐药,利福布汀对耐利福平菌株的敏感性不足 20%,应避免使用。(5)基于抗结核和抗病毒药品间的相互影响,在耐药结核病患者并发艾滋病的情况下,宜选用利福布汀。(6)对利福霉

素类药品有过敏史者禁忌使用。

(五) 利福喷丁(rifapentine, Rpt)

1. 作用机制: 利福喷丁作用机制同利福平。

2. 特点: 本品为半合成广谱杀菌药, MIC 为 0.12~0.25 mg/L, 较利福平强 2~10 倍。常与其他抗结核药联合用于初治与复治结核病, 不宜用于结核性脑膜炎; 与其他抗麻风药联合用于麻风病的治疗可能有效; 亦可用于 NTM 感染的治疗, 如堪萨斯分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌感染, 但鸟分枝杆菌对本品耐药。

本品半衰期长为其特点, $t_{1/2\beta}$ 为 19.9 h, 更适合直接督导下的短程化疗(directly observed treatment short-course, DOTS)。体内抗结核试验表明, 采用利福喷丁 10 mg/kg 给小鼠一次性灌胃, 其体内抗结核活性可维持 4~5 d, 而利福平不足 1 d; 以相同剂量利福喷丁每周 1 次用药, 可获得利福平每周 6 次用药相似的疗效。本品与利福平存在 100% 的交叉耐药, 单独使用多产生耐药性。

利福喷丁口服吸收缓慢, 在胃肠道中吸收不完全, 但本品的微晶生物利用度可提高。血浆蛋白结合率 >98%。本品吸收后在体内分布广, 尤其在肝组织中分布最多, 其次为肾, 其他组织中亦有较高浓度, 但不易透过血-脑屏障。利福喷丁吸收后主要在肝内去乙酰化, 但较利福平慢, 生成活性代谢产物 25-去乙酰利福平, 其血浆蛋白结合率为 93%。本品有肝-肠循环, 由胆汁排入肠道的原药部分可被再吸收。本品及其活性代谢产物 25-去乙酰利福平主要经胆汁随粪便排出, 仅部分由尿中排出。

3. 用法用量: (1) 成人体质量 <50 kg, 每次 0.45 g; 体质量 ≥50 kg, 每次 0.6 g, 每周 1~2 次; 每次不宜超过 0.6 g, 空腹顿服。(2) 儿童: 每次 10 mg/kg, 每周 1 次。≥12 岁: 体质量 <45 kg, 每次 450 mg, 每周 1 次; 体质量 ≥45 kg, 每次 600 mg, 每周 1 次。(3) 用药途径为口服。

4. 不良反应: 同利福平, 但较轻微。

5. 注意事项: 同利福平。(1) 对本品及利福平、利福布汀过敏者禁用。(2) 肾衰竭和(或)血液透析者无需调整剂量(约 17% 通过肾脏排泄)。(3) 不建议与大部分抗逆转录病毒药品联用。

(六) 吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA, Z)

1. 作用机制: 作用机制可能与吡嗪酸有关, 吡嗪酰胺渗透入吞噬细胞后并进入 MTB 菌体内, 菌体内的酰胺酶使其脱去酰胺基, 转化为吡嗪酸而发挥抗菌作用。另外, 吡嗪酰胺在化学结构上与烟酰胺

相似, 通过取代烟酰胺而干扰脱氢酶, 阻止脱氢作用, 妨碍 MTB 对氧的利用, 而影响其正常代谢。本品对半静止状态下的 MTB 有杀菌作用, 但机制不明。

2. 特点: 本品为烟酰胺的衍生物, 仅对 MTB 有效, 对其他分枝杆菌及其他微生物无效。对 MTB 具有抑菌或杀菌作用, 但取决于药物浓度和细菌敏感度。本品仅在 pH 偏酸时($\text{pH} \leq 5.6$)有抗菌活性。MTB 容易对本品迅速产生耐药性, 单用时约 6 周即可产生耐药, 与其他抗结核药品联用可延缓耐药性的产生。吡嗪酰胺与其他抗结核药品无交叉耐药。

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

吡嗪酰胺口服后吸收快而完全, 广泛分布于全身组织和体液中, 包括肺、脑脊液、肾、肝及胆汁; 脑脊液内药物浓度可达同期血药浓度的 87%~105%。血浆蛋白结合率为 10%~20%。主要在肝内代谢, 水解生成活性代谢产物吡嗪酸, 继而羟化成为无活性的代谢物。经肾小球滤过排泄, 24 h 内用药量的 70% 主要以代谢物从尿中排出(其中吡嗪酸约占 33%), 3% 以原形排出。 $t_{1/2\beta}$ 为 9~10 h, 肝、肾功能减退时可能延长。血液透析 4 h 可减低吡嗪酰胺血药浓度的 55%, 血中吡嗪酸减低 50%~60%。

3. 用法用量: (1) 成人每日用药剂量为 20~30 mg/kg; 体质量 <50 kg, 1.5 g/d; 体质量 ≥50 kg, 1.75 g/d。儿童每日用药剂量为 30~40 mg/kg, 不宜超过 2 g/d。每日剂量 1 次顿服或分次服用。(2) 成人隔日用药剂量, 体质量 <50 kg, 1.5 g/d; 体质量 ≥50 kg, 2 g/d。(3) 肾功能不全患者 25~35 mg/kg, 每周 3 次用药。(4) 用药途径为口服。

4. 不良反应: (1) 吡嗪酰胺可引起转氨酶升高, 肝肿大。长期大剂量应用时可发生中毒性肝炎, 造成严重肝细胞坏死、黄疸、血浆蛋白降低等。肝损伤与剂量和疗程有关, 常规用量下较少发生肝损伤, 老年人、酗酒和营养不良者肝损伤的发生率增加。(2) 吡嗪酰胺的代谢产物吡嗪酸能抑制肾小管对尿

酸的排泄(促进尿酸的重吸收),从而引起高尿酸血症,导致痛风发作,引起关节疼痛。(3)胃肠道反应,可有食欲降低、恶心呕吐等症状。过敏反应,偶见发热及皮疹,重者可出现黄疸。个别患者可发生光敏反应,皮肤暴露部位呈红棕色。

5. 注意事项:(1)糖尿病、痛风、严重肝功能减退者、孕妇慎用;对本品过敏者禁用。(2)本品毒性较强,除非必须,通常儿童不宜应用。

(七)乙胺丁醇(ethambutol, EMB, E)

1. 作用机制:本品抑制分枝杆菌细胞壁的合成,可渗入分枝杆菌体内干扰 RNA 的合成从而抑制细菌的繁殖,但是作用机制尚未完全阐明。

2. 特点:本品对 MTB 和 NTM 中的堪萨斯和鸟分枝杆菌等有抑菌作用,在 pH 中性环境中作用最强。本品为抑菌药,仅对生长繁殖期的 MTB 有作用,其对细胞壁的破壁作用有效地促进了其他药物进入细菌体内的速度,提升了胞内的药物浓度;与其他一线抗结核药品有协同作用,且可延缓其他药品耐药性的产生;对静止期细菌几乎无影响。经复治标准化学治疗方案治疗失败者,如无可靠的 DST 结果证明乙胺丁醇敏感,原则上不推荐使用。乙胺丁醇在试管内耐药性出现较慢,临床应用 3~4 个月可出现耐药。迄今未发现本品与其他抗结核药品有交叉耐药性。

本品口服给药,生物利用度 75%~80%,血浆蛋白结合率为 20%~30%。吸收后广泛分布于全身各组织和体液中(除脑脊液外)。红细胞内药物浓度与血浆浓度相等或为其的 2 倍,并可持续 24 h;肾、肺、唾液和尿液内的药物浓度都很高;但胸腔积液和腹腔积液中的浓度则很低。本品不能渗透正常脑膜,但结核性脑膜炎患者脑脊液中可有微量渗入;可通过胎盘进入胎儿血液循环;可从乳汁分泌,乳汁中的药物浓度约相当于母体的血药浓度。本品主要经肝脏代谢,约 15%的给药量代谢成为无活性代谢物。给药后约 80%在 24 h 内经肾小球滤过和肾小管分泌排出,其中至少 50%以原形排泄,约 15%为无活性代谢物;在粪便中以原形排出者约占 20%。 $t_{1/2\beta}$ 为 3~4 h,肾功能减退者可延长至 8 h。相当量的乙胺丁醇可经血液透析和腹膜透析从体内清除。

3. 用法用量:(1)每日用药剂量为 15~25 mg/kg,不宜超过 1.5 g/d。上限剂量仅在强化期使用,继续期推荐每日剂量为 15 mg/kg。成人体质量 < 50 kg, 0.75 g/d; 体质量 $\geq$ 50 kg, 1.0 g/d; 儿童每日剂量为 15~25 mg/kg。每日剂量 1 次顿服或分 2 次

服用。(2)成人隔日用药剂量,体质量 < 50 kg, 1.0 g/d; 体质量 $\geq$ 50 kg, 1.25~1.5 g/d。(3)肾功能不全患者 15~25 mg/kg,每周 3 次用药。(4)用药途径为口服。

4. 不良反应:(1)主要不良反应是视神经毒性,早期表现为视力模糊、眼球胀满感、异物感、流泪、畏光等。严重者可出现视力减退、视野缺损、辨色力减弱,也有引起失明者,视神经毒性与剂量呈正相关。(2)一般口服常用量(每日 15 mg/kg)的不良反应较少且轻微;除视神经损害的不良反应外,其他不良反应有过敏、瘙痒、皮疹、头痛、眩晕、关节痛、胃肠道反应、全身不适、精神反应、肝功能异常、血粒细胞减少等。

5. 注意事项:(1)本品不宜用于小儿,婴幼儿禁用。(2)有痛风、视神经炎、不能准确表达症状者慎用。(3)肾功能减退时排泄减少,可引发蓄积中毒,故肾功能减退者慎用。(4)球后视神经炎的发生与剂量相关,肾功能减退或肾衰竭时风险加大。(5)治疗期间应注意检查视野、视力、红绿鉴别力等。

四、二线口服类抗结核药品

(一)乙硫异烟胺(ethionamide, Eto)

1. 作用机制:本品为异烟酸的衍生物,其作用机制尚不清楚,但可能与抑制肽类的合成或抑制霉菌酸的合成有关。

2. 特点:本品对 MTB 有抑菌作用,抗菌活性仅为异烟肼的 1/10。对渗出性及浸润性干酪病变疗效较好。常与其他抗结核药品联合应用以增强疗效和避免病原菌产生耐药性。氨硫脲常与乙硫异烟胺有部分交叉耐药,耐氨硫脲的 MTB 常对乙硫异烟胺敏感,但耐乙硫异烟胺时,则很少对氨硫脲敏感。

本品口服后吸收快,生物利用度约为 100%。广泛分布于全身组织和体液中,在各种组织中和脑脊液内的药物浓度与同期血药浓度接近。可穿过胎盘进入胎儿血液循环。血浆蛋白结合率约 30%。主要在肝内代谢,代谢为亚砷,仍有部分活性;然后生成无活性代谢产物。主要经肾排泄,其中 1%为原形,5%为活性代谢产物,其余均为失活性代谢产物。 $t_{1/2\beta}$ 约 2~3 h。

3. 用法用量:(1)成人体质量 < 50 kg, 0.5~0.6 g/d; 体质量 $\geq$ 50 kg, 0.75~0.8 g/d; 不宜超过 1 g/d。每日量分 2~3 次服用,也可 1 次顿服,睡前或和食物同服。(2)儿童每日用量为 12~15 mg/kg,不宜超过 1 g/d。服用方法同成年人。

4. 不良反应: (1) 服药后有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、厌食、胃部不适等症状, 多于服药 2~3 周后发生; 如不能耐受, 可酌减剂量或暂停服药, 待症状消失后继续服用。如合用碳酸氢钠, 或口服乙硫异烟胺的肠溶片, 可减轻反应。在发生呕吐时, 可同时使用止吐药。(2) 少数患者有糙皮病症状, 以及精神抑郁、视力紊乱和头痛、末梢神经炎、致畸、经期紊乱、男子乳房女性化、脱发、关节痛、皮疹、痤疮等。

5. 注意事项: (1) 不适宜间歇用药。(2) 对异烟肼、吡嗪酰胺和烟酸过敏者, 可能对本品也过敏。(3) 孕妇禁用(致畸性), 哺乳期妇女使用本品对乳儿的危害不能排除。(4) 20%~30% 患者可对肝功能有影响, 引起转氨酶升高, 并可发生黄疸, 故每月应测肝功能 1 次。(5) 大剂量可引起体位性低血压。(6) 逐渐增加剂量可减少胃部不适。(7) 肾衰竭和(或)透析者无需改变剂量。(8) 有专家建议所有服用乙硫异烟胺的患者应同时服用维生素 B₆ 以减少不良反应发生率, 但缺乏证据。

(二) 丙硫异烟胺(protoionamid, Pto)

1. 作用机制: 本品为异烟酸的衍生物, 其作用机制尚不清楚, 但能抑制霉菌酸的合成。

2. 特点: 对 MTB 有抑菌作用, 对 MTB 的 MIC 为 0.6 $\mu\text{g/ml}$, 能抑制异烟肼在肝内的乙酰化, 增加异烟肼的抗结核作用。

可治疗各类型的结核病, 需与其他抗结核药品联合应用; 适用于复治、耐药结核病, 或用于不能使用其他药品的被治疗者; 适用于非结核分枝杆菌病的治疗。

本品药代动力学同乙硫异烟胺。

3. 用法用量: 同乙硫异烟胺。

4. 不良反应: 参考乙硫异烟胺, 与乙硫异烟胺相比, 本品不良反应较轻。(1) 不良反应发生率较多者有: 精神忧郁(中枢神经系统毒性), 同时服用环丝氨酸可能加大神经系统毒性; 胃肠道不适和食欲不佳, 可以通过进食和卧床休息减轻; 金属味觉; 肝毒性。(2) 不良反应发生率较少者有: 步态不稳或麻木、针刺感、烧灼感、手足疼痛(周围神经炎)、精神错乱或其他精神改变(中枢神经系统毒性)、巩膜或皮肤黄染(黄疸、肝炎)。(3) 不良反应发生率极少者有: 视力模糊或视力减退、并发或不并发眼痛(视神经炎)、月经失调或怕冷、性欲减退及乳腺发育(男子)、脱发、皮肤干而粗糙、可逆性甲状腺功能减退(可予以甲状腺素替代治疗)、关节疼痛、僵直肿胀。(4) 如持续发生以下情况者应予以注意: 腹泻、唾液增

多、流口水、食欲减退、口中金属味、恶心、口痛、胃痛、胃部不适、呕吐(胃肠道紊乱、中枢神经系统毒性)、眩晕(包括从卧位或坐位起身时)、嗜睡、软弱(中枢神经系统毒性)。

5. 注意事项: 参考乙硫异烟胺。(1) 不适宜间歇用药。(2) 慢性肝病患者、精神病患者、孕妇禁用。(3) 因胃肠不良反应不能接受者, 可酌情减量, 或从小剂量开始, 逐步递增用量。同时使用抗酸药品、解痉药品等可减轻胃肠反应。(4) 本品亦可引起烟酰胺的代谢紊乱, 部分患者宜适当补充 B 族维生素, 尤其补充维生素 B₆、维生素 B₂。(5) 需定期检测肝功能, 营养不良者、糖尿病患者和酗酒者需适当缩短检测周期。(6) 长期服药者不宜长时间在阳光下暴晒, 避免发生光敏反应。

注 乙硫异烟胺和丙硫异烟胺均属于硫胺类, 两者药效相似, 具有完全交叉耐药性, 可视为同一个药, 但不良反应以乙硫异烟胺略多。我国仅生产丙硫异烟胺。在耐多药结核病化疗方案中丙硫异烟胺常为一个基本的组成部分。

丙硫异烟胺(或乙硫异烟胺)与异烟肼有部分的交叉耐药性, 一旦耐药则不易恢复敏感性, 停药后亦是如此。

考虑到丙硫异烟胺(或乙硫异烟胺)的消化道反应, 可从小剂量(300 mg)开始使用, 3~5 d 后逐渐加大至足量。

(三) 环丝氨酸(cycloserine, Cs)

1. 作用机制: 本品系 D-丙氨酸类, 通过竞争性抑制 D-丙氨酸的消旋酶和合成酶, 抑制细菌细胞壁的合成。

2. 特点: 对 MTB 和其他分枝杆菌具有抗菌活性, 对 MTB 的 MIC 为 5~20 $\mu\text{g/ml}$ 。主要用于复治、耐药尤其是耐多药和广泛耐药结核病的治疗。本品与其他抗结核药品没有交叉耐药, 和其他抗结核药品联合应用时可延缓其耐药性的产生。

环丝氨酸口服后吸收快而完全(70%~90%), 广泛分布于机体的组织和体液或生理、病理性积液中, 如肺、胆汁、腹腔积液、胸膜腔积液、滑膜液、淋巴液和痰液。有非常好的脑脊液渗透性(脑脊液中的浓度可达到血清浓度的 80%~100%, 脑膜炎时更高)。能通过胎盘, 进入胎儿血液循环; 也可经乳汁分泌。本品 60%~70% 通过肾小球过滤, 以原形经尿排出, 少量随粪便排泄, 少量通过代谢清除。肾功能减退者本品可蓄积。 $t_{1/2\beta}$ 为 10 h, 肾功能减退者将延长。本品可通过血液透析清除。

3. 用法用量: (1) 成人每日用量为 15 mg/kg, 常

用量每日 0.5 g, 每日量不宜超过 1.0 g。推荐体质量 < 50 kg, 0.5 g/d; 体质量 ≥ 50 kg, 0.75 g/d。每日量分 2~3 次服用, 如 0.75 g/d 分 2 次使用时, 推荐上午 0.25 g, 晚上 0.5 g。儿童每日用量为 10 mg/kg, 不宜超过 1 g/d。服用方法同成年人。(2) 用药途径为口服。

4. 不良反应: (1) 常见者有神经精神症状, 包括头痛、易怒、睡眠障碍、有进攻性, 以及震颤、齿龈炎、皮肤苍白、抑郁、意识模糊、眩晕、不安、焦虑、恶梦、严重的头痛和嗜睡。(2) 偶见者有视觉改变、皮疹、麻木、手脚刺痛或烧灼感、黄疸、眼睛疼痛。(3) 罕见者有 Stevens-Johnson 综合征、惊厥、自杀意念。

5. 注意事项: (1) 最初 2 周每 12 小时口服本品 250 mg, 然后根据情况小心加量, 最大加至每 6~8 小时口服 250 mg, 并监测血药浓度。(2) 进食会轻度减少药的吸收(最好空腹服药), 70%~90% 可被吸收; 抗酸剂和橙汁对吸收无明显影响。(3) 妊娠或哺乳的安全等级为 C。哺乳时应同时给予婴儿补充维生素 B₆。(4) 肾脏疾病致严重肾损伤患者要减少环丝氨酸的用量, 甚至不用。当 C_{cr} 低于 30 ml/min, 建议剂量为 250 mg/d; 或每次 500 mg, 每周 3 次; 但上述剂量是否合适尚未确定。(5) 仔细监测神经毒性的症状; 如有可能, 测量血药浓度, 调整用药方案。(6) 严重焦虑、精神抑郁或精神病者禁用, 有癫痫发作史者禁用, 酗酒者禁用。(7) 与异烟肼或丙硫异烟胺联合应用时, 两药均可促进其血药浓度升高, 加重中枢神经系统毒性作用, 如嗜睡、眩晕、步态不稳。(8) 与苯妥英钠联合应用时, 可使后者代谢减慢、毒性作用增强。(9) 肾功能不全和(或)透析患者使用剂量可调整为 250~500 mg/d, 每周 3 次。(10) 成人剂量达 1 g/d 时, 建议同时服用维生素 B₆; 每服用 250 mg 的环丝氨酸可给予 50 mg 维生素 B₆。

注 早在利福平问世以前, 环丝氨酸就已经是复治结核病化学治疗方案中的主要成分之一。其特点是除本身不易产生耐药性, 还可以防止细菌对丙硫异烟胺(或乙硫异烟胺)耐药, 但环丝氨酸耐药后的稳定性强, 再次使用无效, 停药后亦不易恢复敏感性。

(四) 特立齐酮(terizidone, Trd)

本品又名苯环丝氨酸, 含有 2 个分子的环丝氨酸, 与环丝氨酸同属吩嗪类衍生物, 可替代环丝氨酸。两者的作用机制、药效和不良反应等相似, 具有完全性交叉耐药。

用法用量: (1) 成人每日用量为体质量 < 50 kg, 0.6 g/d; 体质量 ≥ 50 kg, 0.6~0.9 g/d。儿童用量

参照环丝氨酸, 不宜超过 0.9 g/d, 每日量分 2~3 次服用。(2) 用药途径: 口服。

注 特立齐酮毒性较环丝氨酸低, 不良反应较环丝氨酸少。但是, 对于肝功能不全及 C_{cr} < 30 ml/min 者, 尚无推荐剂量。目前有关特立齐酮的研究, 以及安全性和有效性的报道较少, 有报道血液透析患者普遍能够较好地耐受特立齐酮。

(五) 对氨基水杨酸(p-aminosalicylic acid, PAS)

1. 作用机制: 本品的结构类似对氨基苯甲酸, 通过对 MTB 叶酸合成的竞争性抑制作用而抑制 MTB 的生长繁殖。

2. 特点: 对氨基水杨酸对 MTB 有抑菌作用, 对 NTM 无效。与异烟肼、链霉素联合应用可加强后两者的抗结核作用。必须与其他抗结核药品配伍应用。与杀菌药联合应用有延缓耐药产生的作用。适用于复治、耐药结核病。

本品口服吸收良好, 较其他水杨酸类吸收快。吸收后迅速分布至肾、肺、肝等组织和各种体液中, 在干酪样组织中可达较高浓度, 在胸腔积液中也可达很高浓度, 但在脑脊液中的浓度很低(脑膜炎时有增加)。血浆蛋白结合率低(15%)。t_{1/2β} 为 45~60 min, 肾功能损伤者可达 23 h。本品在肝中代谢, 50% 以上经乙酰化成为无活性代谢物。给药量的 85% 在 7~10 h 内经肾小球滤过和肾小管分泌迅速排出, 14%~33% 为原形, 50% 为代谢物。本品亦可经乳汁分泌。血液透析能否清除本品情况不明。

3. 用法用量: 一般不适宜间歇用药。(1) 成人: 片剂, 体质量 < 50 kg, 8 g/d; 体质量 ≥ 50 kg, 10 g/d。颗粒剂, 8 g/d。针剂(对氨基水杨酸钠, PAS-Na), 用量参照片剂; 不宜超过 12 g/d。(2) 儿童: 200~300 mg/kg。(3) 每日量 1 次顿服或分 2~3 次服用。(4) 用药途径: ①口服; ②静脉滴注: 根据成人或儿童用量, 用生理盐水或 5% 葡萄糖液将本品稀释成 3%~4% 浓度, 避光下进行静脉滴注, 2~3 h 内完成。

4. 不良反应: (1) 胃肠道症状, 主要为食欲缺乏、恶心、呕吐、胃烧灼感、腹上区疼痛、腹胀及腹泻, 甚至可致溃疡和出血, 饭后服药可减轻反应。(2) 肝脏损伤, 表现为转氨酶升高、胆汁瘀滞, 出现黄疸等。(3) 超敏反应, 表现为皮肤瘙痒、皮疹、剥脱性皮炎、药物热及嗜酸粒细胞升高等, 应立即停药。(4) 肾脏刺激症状, 如结晶尿、蛋白尿、管型尿、血尿等。(5) 甲状腺功能低下, 合用乙硫异烟胺时会增加产生甲状腺功能低下的风险。(6) 罕见不良反应, 包括可

逆性甲状腺功能减退(可给予甲状腺素替代治疗),与乙硫异烟胺合用时此风险增大;大剂量能抑制凝血酶原的生成,使凝血时间延长。

5. 注意事项:(1)需与其他抗结核药品配伍应用。(2)使用本品需定期做肝、肾功能检查;本品偶可引起低血钾、低血钙、白细胞和粒细胞减少,需定期做血常规和电解质检查。(3)静脉滴注本品时,其药液需新鲜配制并避光保存,变色后不能使用,以避免分解成间位氨基酸引起溶血。(4)本品可干扰利福平的吸收,与之联用时两者给药时间宜相隔 6~8 h;本品可降低强心苷的吸收,与之并用时需注意调整后者的剂量。(5)可促使抗凝血药品、苯妥英钠作用增强,联用时要注意观察有否出血征象。(6)与阿司匹林联用时,可加重肠道刺激,严重时产生溃疡。(7)不宜长期与丙磺舒、氯化铵、维生素 C 联合应用。丙磺舒可减慢对氨基水杨酸的排泄,长期服用可提高对氨基水杨酸血浓度,并易引起肝功能损伤。氯化铵、维生素 C 可酸化尿液,长期联用易造成对氨基水杨酸结晶,引起肾损伤。(8)肝、肾功能减退者慎用。(9)发生超敏反应,应立即停药并进行抗过敏治疗。(10)使用颗粒剂时,建议和酸性饮料一起服用。

注 对氨基水杨酸的主要应用价值在于自身能抑制 MTB,还可以预防耐异烟肼菌群的产生,是异烟肼有效的联用药。对氨基水杨酸和异烟肼联合应用不但对耐异烟肼菌株可能有效,还可以防止耐药的进一步加剧。可用于从未使用过对氨基水杨酸或对其敏感的耐药结核病患者。

(六) 利奈唑胺(linezolid, Lzd)

1. 作用机制:本品为合成的抗革兰阳性菌药品,其作用为抑制细菌蛋白质合成,特点是与细菌核糖体 50S 亚单位结合,抑制 mRNA 与核糖体连接,阻止 70S 起始复合物的形成,从而抑制细菌蛋白质的合成。

2. 特点:本品结构特殊,与其他抗生素无交叉耐药性,特别对于耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素的肠球菌(VREF)等微生物有良好的抗菌作用,为治疗耐万古霉素肠球菌感染的唯一药物。利奈唑胺对支原体属和衣原体属、MTB、鸟分枝杆菌等病原微生物亦有一定抑制作用。已有研究提示,采用本品治疗耐多药和(或)广泛耐药结核病取得了比较好的临床效果,但尚需更多的观察。

本品口服吸收快速且完全,生物利用度 100%。为时间依赖性抗生素。在体内广泛分布于血液灌注

良好的组织,脑脊液浓度为血药浓度的 1/3(已用来治疗脑膜炎)。血浆蛋白结合率为 31%。在体内氧化生成 2 个失活代谢产物,氨基乙氧乙酸(A)和羟乙基氨基乙酸(B)。非肾清除率约占对本品总清除率的 65%。稳态时,有 30% 的药物以原形药物、40% 以代谢产物 B 的形式、10% 以代谢产物 A 的形式随尿排泄。本品的肾脏清除率低[总清除率(CL)和肾清除率(CL_r)分别为 120 ml/min 和 40 ml/min],提示有肾小管重吸收。大约有 6% 和 3% 的药物分别以代谢产物 B 和 A 的形式经粪便排出。 $t_{1/2\beta}$ 为 4.5~5.5 h。

3. 用法用量:(1)成人用量为 300~600 mg/d,不宜超过 600 mg/d。(2)儿童用量为每次 10 mg/kg,每 8 h 一次,不宜超过 600 mg/d。(3)用药途径为口服或静脉点滴。

4. 不良反应:主要不良反应有腹泻、头痛、恶心。另外,还有口腔念珠菌、阴道念珠菌感染,以及低血压、消化不良、局部腹痛、瘙痒、舌变色、骨髓抑制、多发神经炎、精神改变等。

5. 注意事项:(1)对本品过敏者禁用;孕妇与哺乳期妇女慎用。(2)口服用药时如有胃部不适,与食物一起服用。(3)本品可能引起血小板减少症,对于易出血者、有血小板减少症者、与有减少血小板药品同服或使用本品超过 2 周的患者,均应监测血小板计数。(4)本品可引起假膜性结肠炎。(5)本品具有单胺氧化酶抑制剂的作用,如与肾上腺素能药品同服,可引起可逆性血压增高;如与 5-羟色胺神经药品联合应用,应注意发生 5-羟色胺综合征。但本品与华法林、苯妥英、氨曲南、庆大霉素、右美沙芬等药品无相互作用。

(七) 氯法齐明(氯苯吩嗪, clofazimine, Czf)

1. 作用机制:本品抗菌作用可能通过干扰麻风分枝杆菌的核酸代谢,与其 DNA 结合,抑制依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,阻止 RNA 的合成,从而抑制细菌蛋白的合成,发挥其抗菌作用。

2. 特点:本品可进入巨噬细胞,不仅对麻风分枝杆菌有缓慢的杀菌作用,与其他抗分枝杆菌药物合用时对 MTB 有效,以及对溃疡分枝杆菌等部分 NTM 亦有效。在体外具有抗结核活性,而体内活性数据不多。

口服吸收率为 45%~62%,个体差异大,与食物同服可增加其吸收。本品具有高亲脂性,主要沉积于脂肪组织和单核-吞噬细胞系统内,被全身的巨噬细胞摄取,其组织浓度高于血浆浓度。组织半衰

期约 70 d。本品大多数经粪、胆汁排泄,少量由尿液、痰液、皮脂、汗液排泄,乳汁中也含有药物。

3. 用法用量:(1)成人剂量在最初 2 个月为 200~300 mg/d,以后 100 mg/d。(2)儿童相关的资料有限。(3)每日量 1 次或分次服用。

4. 不良反应:(1)光敏反应、皮肤黏膜着色为其主要不良反应。服药 2 周后即可出现皮肤和黏膜红染,呈粉红色、棕色,甚至黑色。着色程度与剂量、疗程呈正比。停药 2 个月后色素逐渐减退,约 1~2 年才能退完。本品可使尿液、汗液、乳汁、精液和唾液呈淡红色,且可通过胎盘使胎儿着色,但未有致畸的报道。应注意个别患者因皮肤着色反应而导致抑郁症;曾有报道,个别患者继皮肤色素减退后,因精神抑郁而自杀。(2)约 70%~80%用本品治疗的患者皮肤有鱼鳞病样改变,以四肢和冬季为主。停药后 2~3 个月可好转。(3)本品可致食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应。(4)个别患者可产生眩晕、嗜睡、肝炎、上消化道出血、皮肤瘙痒等。(5)个别患者可产生皮肤色素减退、阿斯综合征。

5. 注意事项:(1)对本品过敏者禁用,有胃肠疾患史、肝功能损伤及对本品不能耐受者慎用。(2)应与食物或牛奶同时服用。(3)每日剂量超过 100 mg 时应严密观察,疗程应尽可能缩短。(4)可致红细胞沉降率加快,以及血糖、血清氨基转移酶及胆红素升高,血钾降低。(5)用药期间患者出现腹部绞痛、恶心、呕吐、腹泻时,应减量、延长给药间期或停药。偶有服药期间发生脾梗死、肠梗阻或消化道出血等并发症而需进行剖腹探查者。因此,应高度注意并及时处理服药期间出现急腹症症状者。(6)本品能透过胎盘并进入乳汁,使新生儿和哺乳儿的皮肤染色。孕妇要避免应用本品,哺乳期妇女不宜应用本品。

五、抗结核新药(仅限正式上市药品)

目前有 3 种抗结核药品上市,贝达喹啉、德拉马尼和普瑞马尼。这类药品原则上不用于单耐药和多耐药结核病,只有在耐多药和广泛耐药结核病化学治疗中不能组成有效方案、且有 3~4 种药品敏感时考虑选用。

(一)贝达喹啉(富马酸贝达喹啉,bedaquiline, Bdq)

1. 作用机制:贝达喹啉是一种二芳基喹啉类抗分枝杆菌药,可抑制分枝杆菌 ATP(5'-三磷酸腺苷)合成酶,该酶是 MTB 能量生成所必需的。通过抑制该合成酶质子泵的活性而影响 MTB 的 ATP 合

成,发挥抗菌及杀菌作用。

2. 特点:适用于作为药物联合治疗的一部分用于成人耐多药肺结核。本品不适用于治疗潜伏性结核感染、肺外结核病或非耐药性结核病。本品应在直接面视督导下化疗(DOT)。

贝达喹啉的代谢主要以氧化代谢的方式进行,生成 N-单去甲基代谢物(M2)。M2 对临床疗效无显著作用,在人体内 M2 平均暴露量较低(23%~31%),抗分枝杆菌活性也较母药低(仅为母药的 1/4~1/6)。M2 浓度似乎与 Q-T 间期延长有关。

3. 用法用量:(1)成人剂量为前 2 周 400 mg/d,1 次/d;后 22 周每次 200 mg,每周 3 次,两次用药之间至少间隔 48 h,每周总剂量 600 mg;餐时服用;总疗程 24 周(由于在临床试验中缺乏继续服用>24 周的经验,因此更长时间的用药应权衡风险与获益,慎重判断)。(2)儿童剂量暂未确定。(3)如果前 2 周中服药有遗漏,不需要弥补,而只需完成余下的服药疗程。从第 3 周开始,若有漏服应尽快补服,然后恢复每周 3 次的方案。

4. 不良反应:(1)常见者有胃肠道反应(恶心、呕吐、腹痛、食欲不佳)、关节疼痛、头痛(相对于安慰剂组,使用贝达喹啉组咯血和胸痛更为常见)。(2)少见者有 Q-T 间期延长、高尿酸血症、磷脂在身体组织中的积累、转氨酶增高、胰腺炎。

5. 药物相互作用:贝达喹啉通过细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)进行代谢,因此在与 CYP3A4 诱导剂联用期间,其全身暴露量及治疗作用可能减弱。所以,在采用本品治疗期间,应避免与全身用药的利福霉素类药(例如,利福平、利福喷丁和利福布汀)或其他强效 CYP3A4 诱导剂联用。

将本品与强效 CYP3A4 抑制剂联用时可能增加贝达喹啉的全身暴露量,从而可能增加发生不良反应的风险。因此,除非药物联用的治疗获益超过风险,应避免将本品与全身用药的强效 CYP3A4 抑制剂一起连续使用超过 14 d。建议对本品相关的不良反应进行适当的临床监测。

6. 注意事项:(1)在一项安慰剂对照试验中(基于 120 周随访窗),观察到本品治疗组的死亡风险(11.4%,9/79)较安慰剂治疗组(2.5%,2/81)增加。在 24 周本品用药期间,发生了 1 例死亡。无法解释两组间的死亡差异,未观察到死亡与痰培养转阴、复发、对其他抗结核药品的敏感性、HIV 感染状态或者疾病严重程度之间存在相关性。(2)Q-T 间期延长>500 ms、室性心律失常患者禁用。治疗开始之

前,以及本品治疗开始之后至少 2、12 周和 24 周时,应进行心电图检查(ECG)。基线时应检测血清钾、钙和镁,并在异常时进行纠正。若出现 Q-T 间期延长,应进行电解质的监测。患者接受本品治疗时,下列情况可增加 Q-T 间期延长的风险,因此应密切监测 ECG:①尖端扭转型室性心动过速病史;②先天性长 Q-T 综合征病史;③甲状腺功能减退和缓慢性心律失常病史;④失代偿性心力衰竭病史;⑤血清钙、镁或钾水平低于正常值下限。(3)当贝达喌啉与延长 Q-T 间期其他药品联用时,有相加或协同作用(如氯法齐明、氟喹诺酮类药、德拉马尼、磺胺甲噁唑等磺胺类药物,以及抗真菌药物等)。(4)一旦发生晕厥应立即进行临床评估及心电图检查。(5)本品用于轻度或中度肝损伤患者时不需要进行剂量调整。尚未获得在重度肝损伤患者中的药代动力学研究数据,但建议严重肝脏疾病患者禁用。(6)肾脏排泄贝达喌啉原形的量很少($<0.001\%$)。轻度或中度肾损伤的患者用药时不需要进行剂量调整,重度肾损伤或肾病终末期需要血液透析或腹膜透析的患者应谨慎使用。

(二)德拉马尼(delamanid, Dlm)

1. 作用机制:德拉马尼是一种硝基咪唑噁唑类衍生物,其作用的药理机制涉及抑制分枝杆菌细胞壁成分甲氧基分枝菌酸和酮基分枝菌酸的合成。德拉马尼的代谢产物未显示具有抗分枝杆菌活性。

2. 特点:适用于作为联合治疗的一部分治疗成人耐多药肺结核。体外试验结果表明,分枝杆菌对德拉马尼产生自然耐药的发生率类似于异烟肼,较利福平高。有文献报道了德拉马尼在治疗期间发生耐药。MTB 的辅酶 F420 相关基因的突变可能是其对德拉马尼产生耐药的机制。已有的研究提示,德拉马尼与目前使用的抗结核药品无交叉耐药性。

餐后口服德拉马尼的生物利用度相比于空腹状态提高了约 2.7 倍。增加德拉马尼的服用剂量,血药浓度不会因此而成比例地增加。德拉马尼与所有血浆蛋白高度结合,总蛋白结合率 $\geq 99.5\%$,血浆清除半衰期为 30~38 h。血浆中德拉马尼的生物转化主要通过白蛋白代谢,通过 CYP3A4 代谢相对较少。德拉马尼在人体的完整代谢及分布尚未完全阐明。

3. 用法用量:(1)成人推荐剂量为每次 100 mg, 2 次/d,连续服药 24 周;由于在临床试验中缺乏继续服用 >24 周的经验,因此更长时间的用药应权衡

风险与获益,慎重判断。(2)儿童、18 岁以下青少年和老年患者(>65 岁)服用本品的安全性和有效性尚不明确。无可用参考数据。(3)餐后服用。

4. 不良反应:以下列出的不良反应是德拉马尼临床研究所见,尚不能完全确定为德拉马尼所特有,其中部分不良反应可能是由背景治疗方案中的药品引起,有待进一步研究考证。(1)心血管系统:心悸、Q-T 间期延长。(2)消化系统:恶心、腹泻、胃痛、食欲下降。(3)神经系统:头痛、感觉异常、震颤、头晕、耳鸣。(4)精神症状:失眠、精神不振。(5)骨骼肌肉:关节或肌肉疼痛。(6)血液系统:网织红细胞增多。(7)代谢异常:低血钾、高尿酸血症。(8)呼吸系统:咯血。

5. 注意事项:(1)治疗前必须进行心电图检查,治疗期间每月应检查 1 次。如果在德拉马尼首次给药前或治疗期间观察到 Q-T 间期 >500 ms,则不应给药或停止治疗。如果治疗期间 Q-T 间期持续超过 450 ms,则应该接受频率更高的心电图监测。同时注意血清电解质的变化,如有异常则及时纠正。(2)在有以下风险因素的患者中不得启动德拉马尼治疗,除非经权衡潜在获益大于潜在风险。此类患者在整个德拉马尼治疗期间应该接受高频率的心电图监测。①已知先天性 Q-T 间期延长或已知可延长 Q-T 间期的任何临床疾病或 Q-Tc >500 ms。②症状性心律失常病史或患有临床相关性心动过缓。③任何心律失常的诱因性心脏疾病,例如严重高血压、左心室肥大(包括肥厚型心肌病)或充血性心力衰竭伴随左心室射血分数下降。④电解质紊乱,尤其是低钾血症、低钙血症或低镁血症。⑤正在服用已知可延长 Q-Tc 间期的药物。包括(但不限于)以下药品:抗心律失常药品(如胺碘酮、丙吡胺、多非利特、伊布利特、普鲁卡因胺、奎尼丁、氢化奎尼丁、索他洛尔);抗精神病药品(如吩噻嗪、舍吲啶、舒托必利、氯丙嗪、氟哌啶醇、美索达嗪、匹莫齐特、硫利达嗪);抗抑郁药品;某些抗生素,包括大环内酯类(如红霉素、克拉霉素)、氟喹诺酮类(莫西沙星、司帕沙星)、三唑类抗真菌药、喷他脒和沙奎那韦等药品;某些非镇静性抗组胺药品(特非那定、阿司咪唑、咪唑斯汀);其他药品包括西沙必利、氟哌利多、多潘立酮、苄普地尔、二苯马尼、普罗布考、左美沙醇、美沙酮、长春碱类和三氧化二砷。⑥低白蛋白血症:在一项临床研究中,接受德拉马尼治疗的患者中低白蛋白血症的存在可增加 Q-Tc 间期延长的风险。因此,在服药前及服药期间,应定期进行心电图、电解

质及血清白蛋白检查,出现异常时应给予适当处置。

⑦与 CYP3A 强抑制剂联合使用:德拉马尼与 CYP3A 强抑制剂(洛匹那韦或利托那韦)联合使用可导致代谢产物 DM-6705 的暴露量增加 30%,而该代谢产物暴露量的增加会导致 Q-T 间期延长。因此,如果认为必须要将德拉马尼与任何 CYP3A 强抑制剂联合使用,则建议在整个德拉马尼治疗期间对患者进行高频率的心电图监测。

⑧与氟喹诺酮类药品联合使用:所有延长超过 60 ms 的 Q-T 间期都与联用氟喹诺酮类药品有关。因此,如果为了组成适当的耐多药结核病治疗方案而不可避免地需要联合使用这两类药品(不推荐使用莫西沙星),则建议在整个德拉马尼治疗期间对患者进行高频率的心电图监测。

(3)在中度至重度肝功能异常患者中不建议使用德拉马尼。

(4)从尿液回收的德拉马尼不足口服剂量的 5%,故轻度肾功能异常似乎不影响德拉马尼的用药剂量。因此,轻度或中度肾功能异常患者无需调整剂量。尚不明确血液透析或腹膜透析是否会显著清除德拉马尼及其代谢产物。

(5)目前,在接受抗 HIV 治疗的耐多药结核病患者中尚无德拉马尼应用的经验。然而,在健康成人中开展的德拉马尼与 3 种主要抗逆转录病毒药品(替诺福韦、洛匹那韦-利托那韦,以及依非韦伦)联合应用的研究显示,抗病毒药品的暴露量均未受影响;德拉马尼的暴露量在与替诺福韦、依非韦伦联合应用后没有变化,与洛匹那韦-利托那韦联合应用后略有增加。

(6)德拉马尼在妊娠女性中的应用数据极其有限。动物研究显示,德拉马尼具有生殖毒性,不建议妊娠女性或育龄期女性使用德拉马尼,除非采取可靠的避孕措施。

(7)尚不明确德拉马尼或其代谢产物是否会在人类乳汁中分布。动物实验中,已有药代动力学数据表明德拉马尼和(或)其代谢产物可在乳汁中分布。由于不能排除其对母乳喂养婴幼儿的潜在风险,因此不建议在德拉马尼治疗期间进行母乳喂养。

(8)德拉马尼对雄性和雌性动物的生育能力无影响,但缺乏德拉马尼对人类生育能力影响方面的临床数据。

(9)尚未研究对驾驶和机械使用能力的影响。然而,如果患者出现任何可能会影响驾驶或机械使用能力的不良反应(例如头痛和震颤很常见),则建议患者在治疗期间不要驾驶或操作机械。

(三)普瑞马尼(Pretomanid,中文暂定名)

1. 特点:普瑞马尼是一种抗菌药物,与贝达喹啉和利奈唑胺联合使用治疗成人广泛耐药结核病

(XDR-TB)、不能耐受或治疗无反应的耐多药结核病(MDR-TB)。本品的临床安全性和有效性数据有限。

2. 用法用量:普瑞马尼与贝达喹啉和利奈唑胺联用方法如下。

普瑞马尼片 200 mg,每日 1 次口服,与水一起吞咽,服用 26 周。

贝达喹啉 400 mg,每日 1 次口服,连续 2 周;然后 200 mg,每周 3 次,间隔至少 48 h,24 周;共服用 26 周。

利奈唑胺,1200 mg 每日 1 次口服,共服用 26 周,可与食物同服,如有利奈唑胺毒性反应可分为 600 mg/次,每日 2 次口服,或酌情下调剂量。

因安全原因漏服的药物可在治疗结束时补上;因利奈唑胺不良反应而减少者则不补。

3. 不良反应:最常见的不良反应($\geq 10\%$)为周围神经病变、痤疮,以及贫血、恶心呕吐、头痛、转氨酶升高、消化不良、食欲减退、皮疹、瘙痒、腹痛、胸膜疼痛、 γ -谷氨酰转移酶升高、下呼吸道感染、高淀粉酶血症、咯血、背痛、咳嗽、视力障碍、低血糖、体质量异常下降、腹泻。

4. 药物相互作用:与强或中度的 CYP3A4 诱导剂应避免联合用药,如利福平、依法韦伦等;对于有机阴离子转运蛋白-3(OAT3)底物为基质的药品,要监测相关不良反应,以及必要时考虑减少 OAT3 基质药品的剂量。

5. 注意事项和预防措施:不推荐哺乳期母乳喂养。

药物性肝损伤在普瑞马尼与贝达喹啉和利奈唑胺联用时有报道。需要监测症状和体征,以及进行肝功能的相关实验室检测。如果有肝损伤的迹象,停用联合应用方案。

骨髓抑制在普瑞马尼与贝达喹啉和利奈唑胺联用时有报道。应监测全血细胞计数。如果出现骨髓抑制显著进展或恶化时,则减少利奈唑胺的剂量或停用。

周围神经和视神经病变在普瑞马尼与贝达喹啉和利奈唑胺联用时有报道。应监测视力,由眼科医生评估是否有视力损伤的症状。如果视神经病变进展或恶化,应减少或停用利奈唑胺。

Q-T 间期延长在普瑞马尼与贝达喹啉和利奈唑胺联用时有报道,应监测心电图。与延长 Q-T 间期的药物一起使用可能导致额外的 Q-T 间期延长。如果有显著的室性心律失常或 Q-Tc 间期大于

500 ms, 停止使用普瑞马尼、贝达喹林和利奈唑胺的联用方案。

乳酸性酸中毒在普瑞马尼与贝达喹林和利奈唑胺联用时有报道。如果出现明显的乳酸性酸中毒, 应考虑停止使用普瑞马尼、贝达喹林和利奈唑胺联合应用方案。

普瑞马尼可导致雄性大鼠睾丸萎缩和生育能力受损。需告知患者在动物研究中发现的生殖毒性, 对人类男性生育能力的潜在影响尚未得到充分评估。

6. 普瑞马尼不用于以下人群: 对药物敏感(DS)的结核病; MTB 的潜伏感染; MTB 所致的肺外结核; 可耐受或对标准耐多药结核病治疗方案有效的耐多药结核病;

普瑞马尼与贝达喹林和利奈唑胺以外的其他药物联合使用的安全性和有效性尚未确定。

7. 禁忌证: 普瑞马尼与贝达喹林和利奈唑胺联用的禁忌证为对贝达喹林和(或)利奈唑胺有禁忌证的患者。

六、其他抗结核药品

(一) 亚胺培南-西司他丁(imipenem-cilastatin, Ipm-Cln)

1. 作用机制: 亚胺培南可与多种青霉素结合蛋白(PBPs), 尤其是 PBP1a、PBP1b 和 PBP2 结合, 抑制细菌细胞壁合成, 导致其细胞溶解和死亡。

2. 特点: 亚胺培南为碳氢霉素类抗生素, 既有极强的广谱抗菌活性, 又有抑制 β -内酰胺酶的作用。本品具有第一代头孢菌素强大的抗革兰阳性菌的作用, 又具有第三代头孢菌素对阴性杆菌产生的广谱内酰胺酶的高度稳定性; 对阴性杆菌, 包括耐药阴性杆菌有极强的抗菌活性, 包括极易对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的铜绿假单胞杆菌、金黄色葡萄球菌、粪链球菌、脆弱拟杆菌等, 对本品也高度敏感。

亚胺培南在胃酸中不稳定, 因此不能口服给药。临床应用亚胺培南与西司他丁为 1:1 复合制剂, 与西司他丁合用时亚胺培南的 AUC 可增加 5%~36%。亚胺培南在人体内分布广泛, 在肺组织、痰液、渗出液、女性生殖系统、胆汁、皮肤等组织和体液中, 可达到对多数敏感菌的有效治疗浓度。亚胺培南血浆蛋白结合率约为 20%, 西司他丁约为 40%, 两者的 $t_{1/2\beta}$ 均为 1 h。其代谢产物主要经尿液排出, 血液透析可清除亚胺培南与西司他丁。

3. 用法用量: (1) 成人体质量 < 50 kg, 用药剂量

为 1500 mg/d; 体质量 ≥ 50 kg, 2000 mg/d, 不宜超过 4000 mg/d。WHO 推荐每日剂量为 2000 mg 亚胺培南与 2000 mg 西司他丁。使用时因产地不同, 剂量和剂型不尽相同, 注意严格参照说明书执行。(2) 儿童用药剂量为 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 不宜超过 2000 mg/d。(3) 肾功能不全, Ccr 20~40 ml/min 者, 用药剂量为 750 mg/12 h; Ccr < 20 ml/min, 500 mg/12 h。(4) 每日量分 2~3 次使用。(5) 用药途径: 静脉滴注或肌肉注射。每 500 mg 本品静脉滴注时间应 $> 15 \sim 30$ min; 肌肉注射时, 以本品 500 mg 加 1% 利多卡因 2 ml 稀释, 750 mg 时加 3 ml 稀释, 混匀后注射。

4. 不良反应: (1) 常见不良反应有腹泻、恶心、呕吐。(2) 不常见者有癫痫发作(并发中枢神经系统感染), 儿童脑膜炎使用亚胺培南者引起癫痫的风险较大(对于脑膜炎及儿童推荐使用美罗培南); 另外还可能发生心悸、假膜性结肠炎。

5. 注意事项: (1) 妊娠和(或)哺乳期患者的临床应用资料较少。(2) 肾脏疾病患者 Ccr 20~40 ml/min 时, 用药剂量为 750 mg/12 h; Ccr < 20 ml/min 时, 用药剂量为 500 mg/12 h。不推荐本品用于体质量 < 30 kg 的儿童肾功能不全患者。(3) 肝脏疾病患者采用本品, 有报道约 6% 的患者有转氨酶增高。(4) 不能耐受碳青霉烯类药物者禁用。(5) 我国缺乏亚胺培南-西司他丁用于治疗耐多药与广泛耐药结核病的临床经验和资料。

(二) 美罗培南(美洛培南, meropenem, Mpm)

1. 作用机制: 美罗培南是碳青霉烯 β -内酰胺类抗生素, 其作用机制与用法与亚胺培南相似, 通过抑制细菌细胞壁的合成而产生抗菌作用; 美罗培南容易穿透大多数革兰阳性和阴性细菌的细胞壁达到其作用靶点 PBPs, 并与之结合抑制细菌细胞壁的合成而起到抗菌作用。除金属 β -内酰胺酶以外, 其对大多数 β -内酰胺酶(包括由革兰阳性和阴性菌所产生的青霉素酶和头孢菌素酶)的水解作用具有较强的稳定性。

2. 特点: 美罗培南不宜用于治疗对甲氧西林耐药的葡萄球菌感染, 有时对其他碳青霉烯类药物的耐药菌株亦表现出交叉耐药性。体外试验显示, 对一些铜绿假单胞杆菌的分离菌株, 美罗培南与氨基糖苷类抗生素联合应用可产生协同作用。与亚胺培南比较, 本品对肾脱氢肽水解酶 I 更稳定, 用于治疗敏感菌所致感染, 不需要与酶抑制剂如西司他丁联用。

本品在大多数组织和体液中分布良好,在痰、肺组织、胆管、腹腔渗出液、尿液、女性生殖系统和皮肤、软组织中可达到或超过抑制大多数敏感菌所需浓度。正常脑脊液中浓度较低,但脑膜有炎症时脑脊液药物浓度提高。血浆蛋白结合率约 2%。主要通过肾小管分泌和肾小球滤过从尿中排泄,经过 12 h 的代谢,约有 70% 的药物以原形从尿中排泄。血浆 $t_{1/2\beta}$ 为 1 h; 肾有损伤者, $t_{1/2\beta}$ 会延长; 儿童 $t_{1/2\beta}$ 会轻微延长。

3. 用法与用量: (1) 成人常用剂量为每次 500~1000 mg, 1 次/8 h, 每日 3 次用药。WHO 推荐 1000~2000 mg/d, 分为每日 2~3 次用药; (2) 3 个月至 12 岁和体质量不足 50 kg 的儿童, 每 8 小时给药剂量为 10~20 mg/kg; 脑膜炎患儿可增至每 8 小时 40 mg/kg。 (3) 肾损伤的患者需要减少美罗培南的用量, 根据肌酐清除率进行调整。①肌酐清除率 26~50 ml/min: 给予 1 次/12 h 常用剂量; ②肌酐清除率 10~25 ml/min: 给予 1 次/12 h 常用剂量的 1/2; ③肌酐清除率 <10 ml/min: 给予 1 次/24 h 常用剂量的 1/2。 (4) 缓慢注射给药, 需 3~5 min 以上; 静脉滴注给药需要 15~30 min 以上。

4. 不良反应: 参见亚胺培南。 (1) 过敏反应主要有皮疹、瘙痒、药物热等不良反应; 偶见过敏性休克。 (2) 消化系统主要有腹泻、恶心、呕吐、便秘、味觉异常、舌变色等症状。可发生非敏感菌, 如粪肠球菌、获得性耐药铜绿假单胞菌、真菌的二重感染, 可能导致轻微至危及生命的假膜性结肠炎。对使用美罗培南后引起腹泻或腹痛加剧的患者, 应确诊其是否为艰难梭菌 (难辨梭状芽孢杆菌, *Clostridium difficile*) 引起的假膜性结肠炎。 (3) 偶见肝功能异常、胆汁淤积型黄疸等。 (4) 偶见排尿困难和急性肾衰竭。 (5) 偶见失眠、焦虑、意识模糊、眩晕、神经过敏、感觉异常、幻觉、抑郁、痉挛、意识障碍等中枢神经系统症状; 与亚胺培南比较, 本品不易引起癫痫。 (6) 偶见胃肠道出血、鼻出血和腹腔积血等出血症状, 偶可出现 Coombs 试验阳性。 (7) 注射给药时可致局部疼痛、红肿、硬结, 严重者可致血栓性静脉炎。

5. 注意事项: (1) 对碳青霉烯类抗生素、青霉素类或其他 β -内酰胺类抗生素过敏的患者慎用。 (2) 对肾功能不全的患者不必要进行剂量调整, 但应认真监测患者的肾功能。 (3) 本品不推荐用于耐甲氧西林葡萄球菌引起的感染。 (4) 我国缺乏美罗培南用于治疗耐多药和 (或) 广泛耐药结核病的临床经

验和资料。

(三) 氨硫脲 (thioacetazone, Thz)

1. 作用机制: 本品对 MTB 具有抑菌作用, 可能与其阻碍分枝杆菌核酸合成, 以及与铜生成一种活性复合物有关。对麻风分枝杆菌亦有作用。

2. 特点: 本品为抗结核药, 对 MTB 的最低抑菌浓度为 1 mg/L。其抗结核作用相似于但逊于对氨基水杨酸, 在碱性液中作用稍强。本品对 MTB 无延缓生长期, 故不能实施间歇疗法。单用本药 4~6 个月约有 30% 的 MTB 菌株可对本品产生耐药。由于其耐药稳定性好, 发生耐药后少见有复敏现象, 不能再次使用。与乙硫异烟胺或丙硫异烟胺有单向交叉耐药性, 即耐本品者对乙硫异烟胺或丙硫异烟胺仍敏感, 而耐乙硫异烟胺或丙硫异烟胺时则对本品不再敏感, 发生后一种情况时不应再使用氨硫脲。

本品口服后吸收良好, $t_{1/2\beta}$ 约为 12 h, 约 20% 以原形随尿排出。肾衰竭者本品可在体内蓄积。

3. 用法用量: (1) 成人体质量 <50 kg, 用药剂量为 100 mg/d; 体质量 ≥ 50 kg, 150 mg/d, 不宜超过 150 mg/d。 (2) 儿童用药剂量为 5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹; 体质量 <10 kg, 25 mg/d; 10~20 kg, 50 mg/d; 20~40 kg, 100 mg/d。 (3) 每日量分 2~3 次服用。 (4) 用药途径: 口服。

4. 不良反应: 氨硫脲的不良反应与剂量有关, 如每日剂量 >100 mg, 不良反应发生率为 68%; 每日剂量 <100 mg, 不良反应发生率为 26%。 (1) 消化道症状: 恶心、呕吐及腹泻等胃肠道反应最多见。 (2) 肝毒性: 可发生伴有黄疸的严重肝损伤, 偶可致死; 多见于同时接受异烟肼治疗患者。 (3) 血液系统: 表现为粒细胞、血小板减少等骨髓抑制现象; 也可发生溶血性贫血。 (4) 耳毒性: 可出现头晕、眩晕、共济失调、耳鸣、听力下降。 (5) 超敏反应: 可出现皮疹, 偶见剥脱性皮炎或 Stevens-Johnson 综合征 (多形糜烂性红斑, 见于皮肤、口、鼻黏膜和眼结膜)。 (6) 肾损伤: 尿中出现蛋白、管型、红细胞, 以及血尿素氮升高。

5. 注意事项: (1) 成人每日最初 25~50 mg, 以后渐增至每日 100~150 mg。 (2) 氨硫脲可引起严重的药物性皮炎, 尤其在 HIV 阳性患者中常见, 甚至可引起 Stevens-Johnson 综合征及死亡, 建议避免用于结核病并发 HIV 感染或 AIDS 患者。 (3) 不宜与链霉素合用, 因其可加重对前庭的毒性作用。 (4) 不宜与氨基比林、氯霉素等同时使用, 以防增加

造血系统毒性。(5)加用小量硫酸铜能增加疗效。(6)对本品过敏、肝肾功能不全、糖尿病及贫血患者禁用。(7)我国缺乏采用氨硫脲治疗耐多药和(或)广泛耐药结核病的临床经验和资料。

七、抗结核药物使用的基本方法

抗结核药物的使用略有别于其他抗生素,使用不当,不但影响耐药结核病治疗的效果,而且可能导致新的耐药发生。

以下方法将有助于耐药结核病化学治疗中抗结核药物的合理使用。

(一)五项基本原则

坚持并强化结核病化学治疗的五项基本原则。结核病的化学治疗强调早期、联合、适量、规律和全程用药,耐药结核病的化学治疗不仅要坚持这五项基本原则,而且需要根据耐药结核病的特点加以适

当调整,尤其重点强调以下三点。

1. 早期:明确诊断及时用药,不仅有利于耐药结核病患者自身的早日康复,更大的意义还在于能及时控制耐药 MTB 的进一步传播,有效减低其对家庭和社会的危害。

2. 联合:WHO 一直推荐抗结核治疗药品的联合应用,利用多种抗结核药品的交叉杀菌作用,提高杀菌、灭菌能力,防止产生耐药性。联合多种抗结核药品组成有效的抗结核化学治疗方案是耐药结核病化学治疗的核心;药品联合应用的效果至少应该是相加,能达到协同则更佳,而非拮抗。由于部分耐药结核病患者同时并发其他疾病而需要使用其他药品,因此也应注意抗结核治疗药品与其他药品应用后的相互作用,避免药物不良反应的加剧或药效减低。详见表 4。

表 4 抗结核治疗药品与其他药品的相互作用

抗结核治疗药品(A)	其他药品(B)	相互作用
氨基糖苷类	乙醚、甲氧氟烷、镁盐(注射)	使得神经肌肉阻滞作用加强,有引起呼吸麻痹的危险,避免并用(VIII)
	呋塞米(呋喃苯胺酸或速尿)、依他尼酸(利尿酸)	B 有一定的耳毒性,与 A 并用耳毒性显著加强(VIII)
	抗组胺 1(H1)药	B 可掩盖 A 的耳毒性,应予警惕
	右旋糖酐	肾毒性可加强
	地高辛	口服 A 可使 B 的肠道吸收减少
	氟尿嘧啶	口服 A 可使 B 的肠道吸收减少
	青霉素 G	对肠球菌、草绿色链球菌有一定的协同作用;对革兰阴性杆菌可能降效,并用可加重肾损害。有理化配伍禁忌
	青霉素类	在体外互相灭活,不可置同一容器中给药
	异烟肼	B 加快去甲肾上腺素的释放,A 阻挠去甲肾上腺素的破坏,使体液中的去甲肾上腺素浓度升高,可出现血压升高
	去甲肾上腺素	B 的正常代谢受阻抑,血压异常升高(IV)
异烟肼	苯妥英钠	A 对其他酶系也有一定的抑制作用,可使 B 的代谢减慢,作用增强,也可能造成中毒(IV)
	巴比妥类	A 对其他酶系也有一定的抑制作用,B 的代谢可能受阻,而效应增强(IX)
	胍苯哒嗪(胍屈嗪)	B 与乙酰化酶的结合力强,阻挠 A 的代谢灭活,可出现蓄积中毒(IV)
	口服降糖药	A 对肝酶系的干扰使甲苯磺丁脲和氯磺丙脲的代谢受阻,而加强效应(IV)
	对氨基水杨酸	有防止耐药菌发生的作用。B 抑制 A 乙酰化而增强作用(IV)
	链霉素、氨硫脲	有防止耐药菌发生的作用,提高治疗效果
	维生素 B6	B 可对抗 A 的急性中毒,B 是否影响 A 的疗效,则有不同意见。在一般正常情况下,A 应用时不需采用 B 做常规配合
	抗酸药	A 的吸收减少,疗效降低

续表 4

抗结核治疗药品(A)	其他药品(B)	相互作用
利福平	乙醇(嗜酒者)	A 的代谢加速,疗效降低(V)
	安定	B 代谢加速而药效降低(V)
	美沙酮	B 的镇痛作用减弱(V)
	美西律	B 的代谢加速而药效降低
	异烟肼	有防止耐药菌发生的作用,但肝毒性增大,个别可发生肝坏死
	对氨基水杨酸	B 使 A 游离血浓度升高,因而代谢加速,尚有认为 B 抑制 A 的吸收。两者配合使用不当,可使敏感菌产生耐药性
	氨硫脲、糖皮质激素、口服避孕药、普萘洛尔、甲苯磺丁脲、口服抗凝药、氨苯砒	B 代谢加速,药效降低(V)
	洋地黄类	同上,须适当加量才能维持原效
	苯巴比妥	互相促进代谢,两者均加速代谢而均药效降低(V)
	丙磺舒	竞争肝中受体,A 的代谢减缓(IV)
	四环素	对某些细菌有协同作用。B 的代谢加速(V)
	氟喹诺酮类	萘啶酸和诺氟沙星(氟哌酸)的作用消失。氧氟沙星(氟嗪酸)和环丙沙星(环内氟哌酸)的抗菌效能降低
	环孢霉素 A	B 的代谢加速(V)
对氨基水杨酸	普鲁卡因	A 的制菌效能降低(IX)
	乙酰水杨酸(阿司匹林)	在排泄与血浆蛋白结合方面相互干扰,两者游离血浓度都提高,但消除也都加速
	丙磺舒	减少 A 的尿排泄,可致中毒(VII)
	苯海拉明	竞争肠道吸收,A 血浓度降低,避免同时服用
卷曲霉素	氨基糖苷类、多黏菌素类	并用时,耳毒性、肾毒性均增强

说明:(1)引自:《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷). 北京:人民军医出版社,2010:905-977. (2)上表列举了抗结核药物与一些常见药物的相互作用。(3)联合用药栏中分 A、B 两栏,即 A 药与 B 药同时并用(包括同时或先后,通过相同途径或不同途径给予 A、B 两种或两类药)。(4)相互作用栏包括合用后药物作用(包括疗效和不良反应)所起的变化。本栏说明后附有括号,其中的罗马数字表示所发生的相互作用类型:(I)促进胃肠蠕动引起的相互作用;(II)减弱胃肠蠕动引起的直接相互作用;(III)竞争血浆蛋白;(IV)酶抑作用;(V)酶促进作用;(VI)尿液 pH 改变而引起药物重吸收的变化;(VII)竞争排泄;(VIII)协同或相加;(IX)拮抗。此外,尚有一些不属于以上 9 类或作用机制不够明确的相互作用(“相互作用栏”亦包括了对相互作用提出处理意见的内容)

3. 适量:耐药结核病的化学治疗能否取得成功,在很大程度上取决于药品剂量是否到位,不分年龄、不按体质量(kg)、不考虑患者既往肝肾功能等基本情况,固定一种剂量的做法是不可取的。而且还要对每一种药品都要有深刻的了解。以氟喹诺酮类药物为例,氧氟沙星的最大剂量可用到 800 mg/d,左氧氟沙星的疗效是氧氟沙星的 2 倍;但我们不应机械地根据它们的杀菌活性将左氧氟沙星的剂量换算成 400 mg/d,而应该根据患者的体质量(kg),上限可用到 750 mg/d,以最大限度地发挥左氧氟沙星的抗结核作用。

对于某些低浓度耐药、高浓度敏感的抗结核药品,可以通过适当提高用药剂量来解决耐药问题。

例如,采用高剂量异烟肼(600 mg/d)治疗耐多药结核病。其他的抗结核药品是否也存在使用高剂量的可行性(如利福喷丁),值得进一步探索。

(二)用药方法

1. 两阶段用药法:两阶段用药法是根据实践经验和科学实验中发现的事实而提出的,是一种将化疗全程分为强化期和继续期两个治疗阶段的用药方法,又称之为二步治疗。两阶段用药法的理论基础是:在强化期抓住 MTB 大量繁殖、药物最能发挥杀菌效能的有利时机,采取强有力的化疗方案,尽快地杀死繁殖期菌群,使菌量急剧减少,缩短传染期,防止或减少继发性耐药菌的产生,杀灭可能存在的原发耐药菌及自然突变耐药菌。继续期则主要针对病

灶内仍残留的少数代谢低下或半静止状态的 MTB, 这部分细菌相对比较顽固, 因此该期的化学治疗所需时间长于强化期。

耐药结核病尤其是耐多药结核病的化学治疗, 在上述基础上明显延长了强化期和继续期, 并在强化期全程使用注射类抗结核药品。注射剂的使用及整个疗程的延长, 使得耐药结核病的化学治疗在疗程的两个阶段中得到了进一步加强。

2. 每日用药与间歇疗法: 抗生素后效应 (post-antibiotic effect, PAE) 和药物作用后所产生的细菌延缓生长期是抗结核药物间歇疗法的理论基础。间歇疗法在药物使用上的一个特点就是每次用药剂量要大于每日用药的每次剂量。鉴于用于耐药结核病尤其是耐多药结核病的化学治疗以二线抗结核药品为主体, 不良反应往往大于一线抗结核药品; 因此, 原则上不推荐在耐药结核病的化学治疗过程中采用间歇疗法, 而建议每日用药; 但注射用药是个例外, 当患者不能接受每日注射用药时, 可采用间歇用药, 但不同于间歇疗法, 每次用量并不增加。

3. 顿服与分次服用: 绝大多数口服抗结核药品为浓度依赖型药物, 应采用顿服法; 其注射类抗结核药品也往往是这样, 强调一日量一次性注入, 以求达到最佳的杀菌血药浓度。但是, 第 5 组抗结核药品中的一部分属于时间依赖型药物, 例如阿莫西林-克拉维酸和克拉霉素等, 则以一日量分次使用为佳。当然, 对于消化道反应严重者, 即便是浓度依赖型药物也可以采用分次服用的方法, 以提高耐药结核病患者的依从性。

4. 阶梯增量用药: 部分耐药结核病患者对某些抗结核药物会产生严重的消化道反应, 有发生中断用药的风险。例如丙硫异烟胺, 可考虑从小剂量开始逐步加量使用, 以提高患者消化道对药物的耐受性。

(三) 用药剂量

掌握好抗结核药物使用的常规剂量, 不仅有助于提高耐药结核病的治愈率, 还有可能减少新的耐药和不良反应的发生。不允许忽视患者的年龄、体质量和个体依从性而盲目地无差别地使用药品剂量, 典型案例非利福平莫属。为了方便临床用药, 我国以利福平药品说明书为依据, 按照患者的体质量分为 $<50\text{ kg}$ 和 $\geq 50\text{ kg}$ 两种用药剂量类型, 前者利福平用量为 0.45 g/d , 后者 0.6 g/d 。但是, 临床上无论体质量多少一律使用 0.45 g/d 的现象时有发生, 对于体质量 $\geq 50\text{ kg}$ 的患者意味着低剂量用药,

长此下去势必增加对利福平耐药的发生风险。反之, $<50\text{ kg}$ 体质量的患者长期使用 0.6 g/d , 则有发生利福平不良反应的可能, 损伤患者的重要脏器, 尤其是肝脏; 甚至因不良反应停用利福平或致利福平的不规律使用, 进而直接影响治疗效果, 同时也为日后对利福平产生耐药埋下伏笔。

抗结核药物的产地不同, 其用药剂量也可能存在差异性。根据我国权威部门参照 WHO 指南的设计, 耐多药结核病患者可以接受国外进口阿米卡星的常规剂量分别为 $0.5\sim 0.75\text{ g/d}$ (体质量 $<50\text{ kg}$) 和 1 g (体质量 $\geq 50\text{ kg}$), 此与国产阿米卡星的常规剂量 0.4 g/d (体质量 $<50\text{ kg}$) 和 0.6 g/d (体质量 $\geq 50\text{ kg}$) 有较大的差别, 但至今尚未看到上述 2 种剂量的药品不良反应发生率有何差异。本指南不推荐在未获得可靠研究结果前国产阿米卡星直接套用进口阿米卡星的使用剂量, 使用时应重点参考原产地的药品说明书。

本指南推荐的成年人耐药结核病化学治疗药品的常用剂量见表 5。

肾脏是药物排泄的主要通道之一, 在肾功能不全的情况下掌握好每一种用于耐药结核病化学治疗药品的使用剂量和方法, 是防范所用药品加剧肾功能不全的有效手段 (表 6)。

八、常见药品不良反应与处理

(一) 耐药结核病化疗的药品不良反应概念

耐药结核病在长期的化疗过程中出现的与用药目的无关的反应, 就是药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR)。与非耐药结核病相比较, 耐药结核病的化疗需要 5~6 种包括针剂在内的药物联合使用, 种类多、疗程长、药品不良反应发生率高且难预测, 处理难度大。常见的如药物性肝损伤、听力下降、耳鸣、胃肠道不适、皮肤改变、关节酸痛、精神神经毒性反应等, 发生后如处理不当容易造成治疗中断、失败, 以及诱导或加重耐药的产生。如何正确处理耐药结核病化疗过程中出现的药品不良反应, 对于提高耐药结核病患者治疗的依从性及治疗成功率具有重要的意义。

(二) 各种药品不良反应及处理

耐药结核病在整个治疗过程中可发生各种各样的不良反应, 有报道统计耐多药结核病的各种药品不良反应发生率约 $58.0\%\sim 69.2\%$, 依照发生频率依次为耳毒性、精神神经毒性反应、胃肠道失调、关节疼痛、癫痫、肝损伤、皮肤反应等。一旦患者服药后出现异常症状, 首先需要判断是否与药品有关; 其

表 5 成年人耐药结核病化学治疗药品常用剂量和用法表

药品名称	每日剂量(mg)		每日最大剂量 (mg)	使用频率 (次/d)
	体质量<50 kg	体质量≥50 kg		
异烟肼	300	300	300	1
利福平	450	600	600	1
利福布丁	150~300	—	—	1
利福喷丁	450	600	600	1~2
吡嗪酰胺	1 500	1 750	2 000	1~3
乙胺丁醇	750	1 000	1 500	1~2
链霉素	750	750	1 000	1
卡那霉素	500	750	1 000	1
阿米卡星	400	400~600	800	1
卷曲霉素	750	1 000	1 000	1
左氧氟沙星	400	500	600	1
莫西沙星	400	400	400	1
加替沙星	400	400	400	1
乙硫异烟胺	600	800	1 000	2~3
丙硫异烟胺	600	800	1 000	2~3
环丝氨酸	500	750	1 000	2~3
特立齐酮	600	600~900	900	2~3
对氨基水杨酸	8 000	10 000	12 000	1
贝达喹啉	前 2 周 400 mg/d, 1 次/日; 后 22 周每次 200 mg, 每周 3 次			
德拉马尼	200		200	2
利奈唑胺	300~600		600	1
氯法齐明	最初 2 个月 200~300 mg/d, 以后 100 mg/d			1~2
阿莫西林-克拉维酸	2 600~3 000			2
亚胺培南-西司他丁	2 000/2 000			2
美罗培南	3 000~4 000			2~3
氨硫脲	100	150	150	2~3
克拉霉素	500~750	750~1 000	1 000	2~3

注 (1)儿童、老年人和其他特殊人群的用药剂量和用法请参考本指南各组抗结核药品的介绍和药品说明书。(2)使用高剂量异烟肼时,可按每日 16~20 mg/kg 体质量计算。(3)利福喷丁的使用频率为每周使用次数。(4)WHO 推荐的阿米卡星常规用量高于本表,见“注射类抗结核药品”。(5)WHO 推荐的左氧氟沙星常规用量高于本表,见“氟喹诺酮类药品”。(6)贝达喹啉与德拉马尼缺乏继续服用>24 周的经验。(7)亚胺培南-西司他丁 WHO 推荐每日剂量为 2000 mg 亚胺培南/2000 mg 西司他丁

表 6 耐药结核病肾功能不全患者部分抗结核药品使用剂量的调整

药品名称	用药剂量与 方法变更与否	肌酐清除率(Ccr)<30 ml/min 或血液透析患者推荐剂量和频率	
		剂量	频率
异烟肼	否	300 mg	1 次/d
利福平	否	450~600 mg	1 次/d
吡嗪酰胺	是	每次 25~35 mg/kg 体质量	3 次/周
乙胺丁醇	是	每次 15~25 mg/kg 体质量	3 次/周

续表 6

药品名称	用药剂量与 方法变更与否	肌酐清除率(Ccr) < 30 ml/min 或血液透析患者推荐剂量和频率	
		剂量	频率
链霉素	是	每次 12~15 mg/kg 体质量	2~3 次/周
阿米卡星	是	每次 12~15 mg/kg 体质量	2~3 次/周
卷曲霉素	是	每次 12~15 mg/kg 体质量	2~3 次/周
氧氟沙星	是	每次 600~800 mg	3 次/周
左氧氟沙星	是	每次 750~1000 mg	3 次/周
莫西沙星	否	400 mg	1 次/d
加替沙星	是	每次 400 mg	3 次/周
环丝氨酸	是	250 mg	1 次/d
乙/丙硫异烟胺	否	600~800 mg/d	2~3 次/d
对氨基水杨酸	否	800~1200 mg/d	1~3 次/d
利奈唑胺	否	300~600 mg	1 次/d
氯法齐明	否	100~300 mg/d	1~2 次/d
阿莫西林-克拉维酸	患者 Ccr 10~30 ml/min: 2000 mg/d, 2 次/d; 患者 Ccr < 10 ml/min: 1000 mg/d, 1 次/d		
亚胺培南-西司他丁	患者 Ccr 20~40 ml/min: 500 mg/次, 1 次/8 h; 患者 Ccr < 20 ml/min: 500 mg/次, 1 次/12 h		
美罗培南	患者 Ccr 20~40 ml/min: 750 mg/次, 1 次/12 h; 患者 Ccr < 20 ml/min: 500 mg/次, 1 次/12 h		
克拉霉素	是	500 mg/d	1~2 次/d

注 (1) 部分药因缺乏具体数据而未在本表中列出, 使用时请参考本指南各组抗结核药品的介绍和药品说明书。(2) Ccr 估算公式: 男性: $[(140 - \text{年龄}) / (0.818 \times \text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L}))]$; 女性按上述计算结果 $\times 0.85$ 。(3) 血液透析患者推荐剂量尽量按标准剂量给药, 以充分利用大多数抗结核药物浓度依赖的特性, 患者不能耐受时除外。(4) 链霉素、阿米卡星、卷曲霉素由于会增加耳毒性和中毒性肾损伤的风险, 肾功能不全患者慎用。(5) 环丝氨酸剂量也可以调整为 500 mg/次, 隔日 1 次; 但是否合适尚无定论。注意监测神经毒性症状(有条件情况下, 可进行血药浓度监测, 作为剂量调整的依据)。(6) 对氨基水杨酸钠盐剂型可能导致钠负荷过重, 应避免对肾功能不全患者使用, 以免造成钠潴留

次需要判断可能涉及的药品种类及不良反应的严重程度; 最后, 应在上述判断的基础上进行及时、合理的处理。各种药品不良反应按照系统分类及处理如下。

1. 消化系统反应: 主要有如下不良反应。

1) 恶心呕吐: 可疑的药品为乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺、氟喹诺酮类、利福平、乙胺丁醇、异烟肼、贝达喹啉、阿莫西林-克拉维酸、氯法齐明或其他药品。

处理方法: (1) 首先应排除非药物性因素引起的恶心、呕吐症状, 如妊娠及某些消化系统的急、慢性疾病, 如饮食不当、胃肠炎、肝炎等。(2) 其次, 评估症状的严重性, 症状为轻、中度及不并发肝功能异常者可予以对症处理; 若轻、中度症状经过处理后无好转且症状逐渐加重、出现严重症状者, 则停止使用可疑药品, 观察停药后症状的改善情况。恶心、呕吐严重的患者, 需要了解有无脱水、电解质紊乱的发生。

若有指征, 应及时补充水分、纠正电解质紊乱。如果呕吐物带血, 应检测血红蛋白, 对可能存在的胃肠道出血性疾病进行确诊及治疗; 同时给予对症治疗, 比如止吐、抗酸等治疗。(3) 乙硫异烟胺、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸的组合通常会导致较高发生率的胃肠道不良反应。如为乙硫异烟胺、丙硫异烟胺或对氨基水杨酸引起, 可从小剂量开始(乙硫异烟胺 100 mg、丙硫异烟胺 100 mg、对氨基水杨酸 2~4 g), 逐渐增加至患者所需的治疗剂量。(4) 该不良反应通常是剂量依赖性, 将部分药品的剂量减少, 症状可随着减轻, 但所用剂量需要满足治疗的最低剂量要求。严格掌握停用可疑药品的指征, 必须停用某种药品, 需要评估方案的有效性, 必要时需要以其他药品替代。(5) 为了减少不良反应的发生, 有些药品可分次服用, 如吡嗪酰胺、丙硫异烟胺等, 或睡前服用, 如利福喷丁;(6) 为了保障抗结核药物治疗的疗效, 对于症状较轻的患者给予对症治疗后的症状

缓解者,可不必停用可疑的抗结核药物。(7)如患者服药后立即发生呕吐(30 min 内),建议进行止呕吐对症处理后,常量补服抗结核药物。

2)腹泻、胃肠胀气:可疑药品为氟喹诺酮类、对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、利福霉素类药品,以及其他广谱抗生素。

处理方法:(1)评估症状的严重性,轻度及中度者可不必停药,严重症状者停用可疑药品。(2)单纯腹泻(无血便及发热),可口服洛哌丁胺(易蒙停)止泻,起始剂量 4 mg,随后每次腹泻后增加服用 2 mg,24 h 内最大使用剂量为 10 mg。(3)腹泻严重者,除了停用可疑药品,应监测电解质(尤其血钾)和脱水情况,如电解质降低并存在脱水情况应该及时予以补充;(4)对于症状严重程度与用药剂量相关的药物,比如对氨基水杨酸,可减少其使用剂量,从小剂量开始,2 周内逐渐增加至治疗所需剂量。

注意事项:轻度腹泻及胀气,鼓励患者并使其认识到该种程度的不良反应是可以耐受的,症状通常会在治疗数周后消失,很少造成治疗中断。长期使用莫西沙星等氟喹诺酮类药品,以及其他抗菌效果较强的广谱抗生素,可引起艰难梭菌相关性腹泻(clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD),从而造成腹泻、胃胀气等症状。腹泻并发发热,伴或不伴血便提示可能存在其他情况(疾病),不一定或不仅仅是抗结核药物的不良反应所致;应该注意排除其他可能引起腹泻的原因,如乳糖不耐受等;2 岁以上儿童可使用洛哌丁胺,逐渐增加剂量,间歇使用。

3)胃部不适、腹痛:可疑药品最常见者依次为对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、氯法齐明、氟喹诺酮类、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、异烟肼,以及其他药品。

处理方法:(1)评估症状的严重程度,轻、中度者可不必停药,进行对症处理。(2)在诊治思路,首先应考虑到腹痛可能与相关并发症有关,如胰腺炎、乳酸性酸中毒及肝炎,应立即完善相关的检查并给予明确诊断或排除上述诊断。(3)若症状与胃炎相似(上腹部不适或烧灼感、反酸),可使用 H₂ 受体阻断剂、质子泵抑制剂缓解症状,制酸剂则可能降低氟喹诺酮类药品的吸收,应避免使用。(4)严重胃部不适及腹痛者,可短时停用可疑药物(如 1~7 d),同时观察停药后症状的变化;若未减轻,及时进行消化系统的相关检查,以明确诊断。(5)对于不良反应与用药剂量相关的可疑药品,可尝试减少可疑药品的用

量,观察症状的改善情况,并权衡利弊,决定该药品的取舍。

注意事项:一般来说抗结核药物引起严重胃炎者(可伴随呕血、黑便)比较少见。在处理该不良反应时,使用抗酸药物的时间必须严格控制,以防影响抗结核药物的吸收,一般推荐于服用抗结核药物前或后 2 h 使用抗酸药物。症状严重需要停药者,注意在停用可疑药品后症状应该消失。如患者在服用非甾体类抗炎药物,应予以停用。

以上消化系统反应可能同时出现 2 种或 2 种以上症状或体征,按照上述处理方法同时进行治疗即可。

4)药物性肝损伤:可疑药品为吡嗪酰胺、异烟肼、利福平、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸等。

处理方法:一旦出现药物性肝损伤,应该遵循一定的原则进行处理:(1)治疗前应该综合评估患者的结核病病情、肝损伤程度、相关危险因素及全身情况等。(2)仅丙氨酸转氨酶(ALT)<3 倍参考值上限(ULN),无明显症状、无黄疸,可在密切观察下行保肝治疗并酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物。(3)ALT<3 倍 ULN,患者出现消化系统的不适症状者,可停用可疑药品,并对症处理。(4)ALT≥3 倍 ULN,或总胆红素≥2ULN,应停用肝损伤发生频率高的抗结核药物,并进行保肝治疗,密切观察。(5)ALT≥5 倍 ULN,或 ALT≥3 倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状,或总胆红素≥3 倍 ULN,应立即停用所有抗结核药物,积极进行保肝治疗,严重肝损伤患者应住院采取综合治疗措施,有肝功能衰竭表现时应积极采取抢救措施。(6)如果重新使用某种药品导致再次出现肝毒性症状和 ALT 升高,应考虑永久性停用此药品。(7)待肝功能恢复正常后,需要选择对肝功能损伤影响较小的抗结核药物组成新的方案进行治疗及评估,同时加强监测肝功能的变化,防止再次发生药物性肝损伤。

注意事项:在处理药物性肝损伤时,应仔细分析最有可能引起肝损伤的药品,而且在以后的方案中应当避免使用;停用可疑药品后症状一般可消失,肝功能逐步恢复正常;加强肝功能的监测;为排除其他原因肝炎,应进行病毒血清学检测,特别是甲型、乙型、丙型病毒性肝炎的相关检测;注意对药物性肝损伤高危因素的筛查,制定方案时需要考虑患者的高危因素。

以上消化系统反应可能同时出现 2 种或 2 种以

上症状时,则根据临床判断及诊断按照上述处理方法同时进行。

2. 神经及精神系统反应:主要有如下表现。

1) 周围神经病:可疑药品为利奈唑胺、异烟肼、环丝氨酸、链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、氟喹诺酮类、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、乙胺丁醇等。

在耐多药结核病治疗中发生周围神经病的机会更多,发生率可达 13%;报道多发生在下肢(药物性周围神经病多为长度依赖型感觉/运动周围神经病,所以症状以四肢末梢特别是双足为重),在耐多药结核病疗程至平均 9.1 个月时发生。

处理方法:(1)应根据症状的轻重程度分别治疗,增加维生素 B6 至最大剂量(150~200 mg/d);(2)减低可疑药品的用量;(3)症状严重时停用可疑药品;(4)对于麻痛等感觉症状明显者,可应用三环类抗抑郁药品或抗惊厥药品,如阿米替林(起始剂量睡前 25 mg,可逐渐加至最大剂量 75 mg)、卡马西平(100~400 mg/次,2 次/d)。此外,也可考虑采用加巴喷丁(100~300 mg/次,3 次/d;最大剂量每天 3600 mg,分 3~4 次服用)和普瑞巴林(75~150 mg/次,2 次/d)。患者患有某些疾病(如糖尿病、HIV 感染和酒精中毒)时,发生周围神经病的可能性加大,但是这并不妨碍上述药物的使用,此时积极控制原发疾病对于改善症状有重要意义。神经炎可能不可逆转,但有些患者在停止使用可疑药品后情况会有所改善。与利奈唑胺相关的神经炎常发生在后续使用阶段,且神经炎症状常持久。一旦发生可减量至 300 mg/d,如症状无改善或进一步加重,应考虑停用利奈唑胺。

2) 头痛:可疑药品为环丝氨酸、氟喹诺酮、异烟肼、贝达喹啉等。

处理方法:同样根据症状的轻重程度给予不同的处理。(1)轻度头痛者给予镇痛剂如布洛芬或对乙酰氨基酚。(2)难治性头痛可使用低剂量三环类抗抑郁药品。(3)鼓励进行水化治疗。(4)起始采用低剂量环丝氨酸(250~500 mg/d)治疗有助于减轻治疗初期的头痛症状,以后缓慢在 1~2 周内增加剂量至足量或适量。(5)在治疗中应排除导致头痛的其他因素,首先要排除颅内感染的可能性,如脑膜炎、其他中枢神经系统感染性疾病。感染者需接受头颅 CT 或 MRI 检查,以及进行脑脊液生化分析。(6)维生素 B6 可预防环丝氨酸的神经毒性作用,推荐剂量是每 250 mg 环丝氨酸予以 50 mg 维生素 B6。环丝氨酸和贝达喹啉引起的头痛通常为自

限性。

3) 抑郁、自杀倾向:可疑药品为环丝氨酸、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、异烟肼、氟喹诺酮类等。

处理方法:(1)先对患者进行心理咨询。(2)患者抑郁症状比较明显时,初期给予抗抑郁治疗(可采用 5-羟色胺再摄取抑制剂,如氟西汀或者类似药品)。治疗方案中含有利奈唑胺的患者,应避免使用三环类抗抑郁药品和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,以减少发生 5-羟色胺综合征的风险。(3)降低可疑药品的用量或停用可疑药品。(4)有自杀倾向者给予住院治疗并进行 24 h 监护,同时停用环丝氨酸,以及进行精神心理咨询、抗抑郁治疗;降低异烟肼、乙硫异烟胺或丙硫异烟胺剂量,直到患者症状稳定。(5)评估、关注患者心理和社会原因,社会经济环境和慢性疾病引起患者抑郁的作用不可低估。疾病治愈时抑郁症状可能明显改善。患者以前的抑郁病史并不妨碍上述抗结核药物的使用,但有增加治疗时发生抑郁的可能性。若治疗初期抑郁症状明显者,应避免使用环丝氨酸。条件许可的情况下建议监测血药浓度以指导用药。

4) 精神症状:可疑药品为环丝氨酸、异烟肼、对氨基水杨酸-异烟肼、氟喹诺酮类、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等。

处理方法:(1)减低可疑药品的用量或停用可疑药品 1~4 周,直到精神症状得到控制。最有可能的药品为环丝氨酸,其次为高剂量异烟肼。(2)中、重度症状持续存在,应给予抗精神病治疗。(3)患者有危及到他人的行为时,应收入精神病病房治疗。(4)增加维生素 B6 至每日最大剂量(200 mg/d)。(5)部分耐多药结核病患者需要全程持续地应用镇静药品治疗。(6)患者有精神病史并不妨碍上述所列药品的使用,但有可能增加治疗时发生精神症状的可能性。完成耐药结核病治疗后或停用这些可疑药品时,精神症状往往可以逆转。(7)对新出现的精神错乱的患者要关注血药浓度和肌酐值的变化,因为肾功能下降可引起血液环丝氨酸水平升高,后者可导致精神错乱。

5) 癫痫(惊厥):可疑药品为环丝氨酸、异烟肼、对氨基水杨酸-异烟肼、氟喹诺酮类等。

处理方法:(1)一旦发生,应立即停用可疑药品,同时除外中枢神经系统感染。(2)进行抗癫痫(惊厥)治疗,常用左乙拉西坦、卡马西平或丙戊酸。同时增加维生素 B6 至最大剂量(200 mg/d)。(3)检测血清电解质水平,包括钾、钠、碳酸氢盐、钙、镁及

氯化物。(4)癫痫(惊厥)控制后,如果方案中可疑药品不可缺少,可尝试应用较低剂量。(5)通常持续应用抗癫痫(惊厥)药品直到抗结核药物治疗的疗程结束或停用可疑药品。如果癫痫(惊厥)能够得到很好的控制或正在接受抗癫痫(惊厥)治疗,以前患者的癫痫病史并不妨碍上述所列抗结核药物的使用。但是,有癫痫病史的患者在接受耐多药结核病化学治疗方案进行治疗时发生癫痫(惊厥)的危险性增大。(6)肾功能低下患者应注意检查血肌酐,血肌酐水平升高可引起癫痫(惊厥)发作。

6)前庭功能障碍(耳鸣、眩晕、站立不稳):可疑药品为链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、环丝氨酸、氟喹诺酮类、异烟肼、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、利奈唑胺等。

处理方法:(1)早期前庭功能障碍者注射类抗结核药品可改为每周 2 次或 3 次给药,氨基糖苷类药品换用卷曲霉素;经过上述调整后症状继续进展时,应停用注射类抗结核药品;其余可疑的口服药品经评估后可采取减少剂量的方法或停药观察。(2)耳塞和间断耳鸣是前庭功能障碍的早期症状。有耳塞症状时应立即进行电测听检查,测听力可发现高频听力丧失,只有通过检查才能得到早期发现。前庭功能损伤不可逆,不会随停药而改善。

7)听力减退(同样见于上述前庭功能障碍):可疑药品为链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、克拉霉素等。

处理方法:(1)开始进行耐多药结核病治疗前,应该了解患者有无既往听力受损的病史。治疗过程中定期进行电测听检查了解听力损伤情况,并与初始听力对比。(2)使用氨基糖苷类注射剂的患者,若对卷曲霉素敏感,则换用卷曲霉素;一旦发生听力下降,应停用可疑药品。高频听力丧失,只有通过检查才能早期发现;听力减退往往是不可逆的,但克拉霉素导致的听力减退一般可逆转。在使用上述药品时,除了加强对患者的宣传教育外,用药前及用药过程中进行听力监测,是必不可少的。

8)视觉损伤及视神经炎:可疑药品为乙胺丁醇、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、利奈唑胺、利福布汀、异烟肼、链霉素等。

处理方法:停用乙胺丁醇,不再重新使用,转诊眼科专家。最常引起该反应的药品是乙胺丁醇,这种症状随着该药品停用后通常可获得缓解。糖尿病患者应该加强控制血糖水平的治疗。

9)味觉损伤:金属味。可疑药品为乙硫异烟胺、

丙硫异烟胺、克拉霉素、氟喹诺酮类药品等。

处理方法:吮硬糖或嚼口香糖都有效;停药后味觉即可恢复,鼓励患者耐受这种不良反应。

3. 皮肤改变:主要有如下两大类不良反应。

1)药物过敏反应:可疑药品为吡嗪酰胺、氟喹诺酮类、氯法齐明、利福布汀或任何药品。在 HIV 阳性的结核病患者中可发生由氨硫脲引起的严重皮肤反应。

皮肤药物不良反应表现为服用药物后皮肤瘙痒及皮疹,短则服药后 30 min;长则服药后 1~2 个月发生皮疹;一般首发于面部,再逐渐扩散至四肢、躯干部位,严重者遍布全身。停用可疑药品后皮疹明显减轻至恢复正常,重复用药或使用相同化学结构的药品皮疹可再次发生,甚至更为严重。

处理方法:(1)反应轻微者,一般于治疗几周后消失,不必停药。如利福平或吡嗪酰胺引起的皮肤红斑为常见的轻微过敏反应,随着时间的延长可自行消退。也可适当使用抗组胺药,如第一代的抗过敏药品苯海拉明等,或第二代抗过敏药品氯雷他定、西替利嗪等。(2)严重过敏反应者,皮疹遍布全身,伴随全身症状如发热、内脏功能异常,严重者累及黏膜及发生皮肤松懈剥脱;应立即停用所有治疗药物,应用标准的应急方案处理过敏反应,直至过敏状态好转。(3)患者过敏状态完全恢复正常后,逐一试用治疗药品,从最不易引起过敏反应的药品开始,对高度可疑的过敏药品原则上不推荐再次使用。(4)消除其他潜在的可能引起皮肤过敏反应的因素(比如疥疮、昆虫叮咬、食物或其他环境因素)。(5)异烟肼和含酪胺的食物(奶酪、红酒)同时服用可引起潮热、瘙痒、心悸。如果发生这种情况,建议患者避免同时服用。(6)在制定化疗方案之前,需仔细询问患者既往的药物过敏史。对于过敏病史明确的药品应在患者治疗卡片上标识并不予以选用,亦应注意避免使用存在交叉过敏反应可能的药品;皮肤干燥是使用氯法齐明的一个常见的、严重的不良反应(特别是糖尿病患者),建议加强保湿措施。(7)特殊情况必须使用某类药品者,可使用脱敏疗法,但不推荐对链霉素、利福平等药品使用该方法。

2)光过敏及皮肤色素沉着:可疑药品为氯法齐明、氟喹诺酮类。

处理方法:患者在药物治疗期间要注意防晒,避免光照。一般来说不需要调整抗结核药物,大部分患者停药后可自行好转。少数患者可因皮肤色素沉着而继发产生抑郁情绪,对这部分患者应提供心理

支持。

4. 肾脏及电解质异常:主要有如下三大类。

1) 肾毒性:可疑药品为链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素等。

处理方法:(1)如果以前化疗方案中使用过氨基糖苷类注射剂,建议使用卷曲霉素。(2)在密切监测血肌酐的前提下试用间歇疗法(2~3 次/周),如果肌酐仍持续上升,停止使用注射剂。(3)根据肾小球滤过率调整相应的抗结核药物,肾小球滤过率测定建议采用基于血清肌酐的公式,如 CKD-EPI 公式等。在治疗时注意排除其他加重肾功能损伤的因素(如使用非甾体类抗炎药物、并发糖尿病、使用其他药品、脱水剂、并发充血性心力衰竭、尿路梗阻等)。糖尿病或者肾脏疾病患者发生肾毒性的危险性往往更高,但并不妨碍上述所列药品的使用,不过需严格掌握使用指征和使用过程中进行密切监测。建议每 2 周检测 1 次尿常规及肾功能,肾脏损伤可能是永久性的,条件允许时应根据血药浓度监测结果调整抗结核药物剂量。

2) 电解质紊乱:最常见的是低钾血症,可疑药品为卷曲霉素、卡那霉素、阿米卡星、链霉素等。

处理方法:(1)监测血钾浓度。(2)若血钾降低,同时应检查血镁、血钙浓度。(3)按需补充电解质,如不能检测血镁浓度,对低钾血症患者可行经验性补镁治疗。(4)若出现严重的低钾血症,需住院治疗;注意监测心电图,暂停其他可能引起 Q-T 间期延长的药品。(5)口服电解质治疗应与氟喹诺酮类药品治疗分开,因为口服电解质会影响氟喹诺酮类药品的吸收。(6)要注意口服补钾可能引起恶心和呕吐,口服补镁可引起腹泻。低钾血症的发生不是停止使用卷曲霉素的绝对指征,除非严重的低钾血症(<2.5 mmol/L)并出现明显症状者,可考虑更改卷曲霉素为阿米卡星。

3) 乳酸酸中毒:可疑药品为利奈唑胺。

处理方法:停用利奈唑胺。乳酸酸中毒可通过检测血液乳酸水平进行监测。

5. 血液系统损伤:可疑药品为利奈唑胺、氟喹诺酮类、利福霉素类等。

处理方法:若骨髓抑制的程度较轻,可暂时不停药,但需加强监测血象的变化;若发现骨髓抑制逐渐加重,比如白细胞、红细胞及血小板等减少,以及重症贫血、血小板持续下降,则立即停用利奈唑胺等可疑药品;若骨髓抑制解除且利奈唑胺对该治疗方案很重要,则可考虑低剂量重新使用利奈唑胺(300 mg/d),

但需要加强监测;对于氟喹诺酮类及利福霉素类药品则略有不同,除非其对于方案的组成及制订同样非常重要,停药后一般情况下不考虑再次使用;严重贫血、血小板减少时,可输注红细胞悬液或单采血小板。注意排除非药物相关因素引起的血液系统损伤。

注意事项:需要注意其他抗结核药物也可导致血液学异常(白细胞减少、血小板减少、贫血、红细胞发育不全、凝血功能异常,以及嗜酸性细胞增多)。

6. 心血管系统反应:主要表现为 Q-Tc 间期延长及心律失常。可疑药品为贝达喹啉、氟喹诺酮类、氯法齐明、克拉霉素、德拉马尼等。

处理方法:反复心电图检查确认是否 Q-Tc 间期延长。若 Q-Tc 值超过 500 ms 应该停用贝达喹啉及其他相关药品。检查血钾、钙及镁水平,建议保持血钾水平高于 4 mmol/L,血镁水平高于 0.74 mmol/L。氟喹诺酮类药品使用时应避免同时使用可能延长 Q-T 间期的药品,如西沙比利、红霉素、抗精神病药品和三环类抗抑郁药品等。在已知有 Q-T 间期延长的患者中应该避免使用该类药物,如无法纠正的低钾血症患者、接受 I A 类(奎尼丁、普鲁卡因胺)或 III 类(胺碘酮、索他洛尔)抗心律失常药品治疗的患者。Q-T 间期延长的程度可能随着药物浓度的增加而增加,故使用药品时不应超过推荐剂量和推荐注射流量(或流率)。若有发生尖端扭转型室性心动过速的危险,风险超过了所用药品带来的益处则应考虑停用。

注意事项:(1)Q-Tc 超过 440 ms 时有发生心律失常的风险,如尖端扭转型室性心动过速,可危及生命;Q-Tc 超过 500 ms 的患者发生该类心律失常风险明显增加。(2)氟喹诺酮类药品能延长 Q-Tc。莫西沙星和加替沙星最有可能延长 Q-Tc,而左氧氟沙星和氧氟沙星引起该反应的风险较低。(3)患者治疗前应进行心电图监测,避免将氟喹诺酮类药品与贝达喹啉安排在同一个治疗方案中。

7. 内分泌系统及代谢异常:主要有如下临床表现。

1) 甲状腺功能低下:可疑药品为对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等。

处理方法:当促甲状腺激素(TSH)升高至正常水平上限 2 倍时,可予以左旋甲状腺素替代治疗。一般无需停用抗结核药物。联合应用对氨基水杨酸和乙硫异烟胺(或)丙硫异烟胺则引起甲状腺功能低下的风险明显增加。建议自抗结核药物化疗疗程开

始,即定期监测甲状腺功能。

2)糖代谢障碍:高血糖症、低血糖症。可疑药品为加替沙星、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等。

处理方法:血糖异常在老年人群和并发糖尿病患者中更易出现,一般不需要更改抗结核药物,对症处理即可。如发生低血糖,糖尿病患者应调整相应的降糖药品。良好的血糖控制在治疗期间十分重要。

3)高尿酸血症:可疑药品为吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。

处理方法:应用吡嗪酰胺、乙胺丁醇的患者尿酸水平会增高。轻度增高者可观察血尿酸水平变化并减少高嘌呤食物的摄入、多饮水和适当服用碳酸氢钠片。必要时可口服别嘌呤醇、苯溴马隆等药品控制尿酸水平,同时多饮水。若关节出现严重肿胀、皮肤变红及皮温升高,应考虑进行穿刺活检,先排除痛风、感染、自身免疫性疾病等。若痛风发作考虑由药物引起,可予以布洛芬进行对症处理,一般不需要停药。

4)男子乳房发育症:可疑药品为异烟肼、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等。

处理方法:必要时停药,症状即可改善。乳房增大处理上令人棘手,尤其对于男性患者,溢乳也有报道。需要鼓励患者忍受这种不良反应。

5)脱发:可疑药品为异烟肼、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等。

处理方法:一般不严重,无需特殊处理。鼓励患者忍受这种不良反应,一般停药后毛发会重新生长。

8. 运动系统损伤:主要有如下两类损伤。

1)肌肉骨骼损伤:表现为肌肉和关节疼痛。可疑药品为吡嗪酰胺、贝达喹啉、氟喹诺酮类、乙胺丁醇等。

处理方法:用非甾体类抗炎药品治疗,吲哚美辛 50 mg,2 次/d;或布洛芬 400~800 mg/次,3 次/d。同时降低可疑药品的用量,若仍然不能缓解症状,则停用可疑药品;有些时候即使不给予任何干预措施,关节疼痛症状会随着时间的推移而逐渐缓解。

2)肌腱炎和肌腱断裂:可疑药品为氟喹诺酮类、利奈唑胺等。

处理方法:制动以减轻关节负荷。减少用药剂量或停用氟喹诺酮类药品;应用非甾体类药品,如布洛芬 400 mg/次,4 次/d。氟喹诺酮类药品引起的腱断裂常发生在患者进行体育锻炼时,老年患者及并发糖尿病患者更为常见。对上述患者应加强保健知

识的宣传教育,合理运动,防止发生肌腱断裂。有肌腱炎症状的患者采用药物进行对症治疗的同时,建议使用鞋垫、支具予以保护,并配合物理治疗以缓解症状。现有的临床资料提示,使用氟喹诺酮类药品治疗的耐多药结核病患者发生腱断裂相对少见。血清药物浓度监测有助于指导用药。

9. 其他:继发皮肤、黏膜念珠菌病。可疑药品为氟喹诺酮类及其他抗结核药物。

处理方法:(1)建议局部进行抗真菌治疗或短期内口服有效的抗真菌药品。(2)若对治疗反应不明显,建议排除其他疾病(如 HIV 感染);阴道或阴茎念珠菌病、口腔念珠菌病(鹅口疮)或皮肤褶皱处的皮肤真菌感染可在接受抗生素治疗时出现。

九、耐药结核病药品不良反应的监测

耐药结核病的化学治疗需多种药品联合使用,药品不良反应繁多且较难预测,尤其是二线抗结核药品更是如此,常导致患者从客观及主观原因上的停药,不利于治疗的转归,甚至加剧了耐药的程度。因此,向患者宣传教育坚持治疗的必要性、每种药品可能产生的不良反应,以增强患者对可能发生的药品不良反应的心理准备。在治疗过程中,应密切观察药品不良反应,进行及时的记录及汇报,并进行相应的监测,以便及时采取有效的预防或处理措施应对可能发生或已经发生的药品不良反应,最大限度地保证耐药结核病化学治疗的连续性。根据 WHO 的建议,最好需要建立国家或者地区层面的药品不良反应的汇报及评估体系。国外有学者进行了发生听力下降的高危人群的危险因素研究,发现耐多药结核病患者中 HIV 阳性者是发生听力下降的高危因素,对氨基糖苷类药品进行血药浓度监测能减少听力下降的风险。

表 7、8 提供了监测项目和时间节点,以及处理药品不良反应需使用的辅助药品。

十、药品之间的相互作用

抗结核药物与多种药品间存在明显的相互作用,主要体现在利福霉素类药品。有些抗结核药物则无明显的药品之间的相互作用。

1. 利福霉素类药品与其他药品之间的相互作用:利福霉素类药品可诱导肝药酶 CYP3A4 等酶的活性,其与以下药品合用时可影响后者的代谢,如抗逆转录病毒药品、三唑类抗真菌药品、降糖药品、降脂药品、心血管系统(奎尼丁)药品、环孢菌素 A,以及三唑仑和咪达唑仑等镇静催眠药品、避孕药品、抗凝药品等,从而降低上述药品的血药浓度、影响药效

表 7 药品不良反应监测表

监测项目	监测频率
血常规(血红蛋白、血小板、白细胞) ^a	一般每月检测 1 次。使用利奈唑胺者开始时每周 1 次,以后逐渐过渡到每 2 周 1 次、每月检测 1 次或根据症状调整检测频率
肝功能(天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶) ^a	长期接受吡嗪酰胺治疗、或有肝损伤高危因素、或有肝炎症状者,每 2~4 周检测 1 次;并发 HIV 感染者,建议每 2 周检测 1 次;接受贝达喹啉治疗者,每 2~4 周检测 1 次;并发病毒性肝炎者,第 1 个月每 1~2 周检测 1 次,以后每 1~4 周检测 1 次
血肌酐与血清钾 ^a	接受注射类抗结核药品治疗时,每月检测 1~2 次;并发 HIV 感染、糖尿病及其他高危患者,每 1~3 周检测 1 次
血清镁和钙离子	出现低钾血症时,应注意同时检测血清镁和钙离子水平;如果使用贝达喹啉,建议每 2~4 周检测 1 次;如果出现心电图异常(Q-T 间期延长)应及时复查
血糖 ^a	使用加替沙星治疗者,治疗前快速检测血糖,以后每月检测 1~2 次
促甲状腺激素	乙硫异烟胺、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸同时使用时,每 3 个月检测 1 次;以上药品单独使用时,每 6 个月检测 1 次;对于临床上有甲状腺功能减退症状/体征的患者,需要每月检测 1 次
脂肪酶	使用利奈唑胺、贝达喹啉而出现腹痛者,为排除胰腺炎需要进行检测;使用贝达喹啉者,建议治疗前即进行检测
乳酸	使用利奈唑胺或并发艾滋病行抗逆转录病毒治疗者出现乳酸性酸中毒症状时进行检测
听力测定 ^a	接受注射类抗结核药品治疗者,治疗前及治疗后每月检测 1 次;每次访视时要注意询问患者有无听力改变、判断他们是否能够完成正常对话
视力测定 ^a	需长时间使用乙胺丁醇或利奈唑胺的患者,建议治疗前进行视力测定;视力或辨色能力发生可疑变化时,要进行重复检测
心电图 ^a	使用贝达喹啉者于治疗开始前即进行检查,在治疗第 2、4、8、12 周时要进行重复检查;并发心脏功能、甲状腺功能减退或电解质紊乱时,应增加检测频率
心理咨询 ^a	治疗前即可进行,治疗中需要时进行。必要时可向心理医师咨询

注^a:建议治疗前进行常规检测,以了解患者的本底情况

表 8 处理药品不良反应的常用辅助药品

不良反应	常用辅助药品
恶心、呕吐、胃部不适	胃复安(甲氧氯普胺)、多潘立酮、苯海拉明、奋乃静、异丙嗪、恩丹西酮,以及其他 5-羟色胺 3(5-HT ₃)受体拮抗剂
心口灼热,反酸,以及酸相关性疾病和消化不良	组胺 H ₂ 受体阻滞剂(雷尼替丁、西米替丁、法莫替丁等),质子泵抑制剂(奥美拉唑、兰索拉唑等)。抑酸剂可降低氟喹诺酮类药品的吸收,应避免使用
腹泻	洛派丁胺、益生菌
口腔念珠菌病	制霉菌素混悬液局部涂抹,或口服氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑等抗真菌药品治疗
抑郁症	选择性 5-HT 重摄取抑制剂(氟西汀、舍曲林),三环类抗抑郁药品(阿米替林)
严重焦虑	劳拉西泮(氯羟安定)、安定
失眠症	茶苯海明
精神错乱	氟哌啶醇、氯丙嗪、利培酮(包括苯托品或比哌立登,以阻止椎体外束反应)
癫痫	苯妥因钠、卡马西平、丙戊酸钠、苯巴比妥
预防环丝氨酸和异烟肼所致精神和神经性并发症	吡哆醇(维生素 B ₆)
周围神经病变	阿米替林、加巴喷丁
前庭症状	美克洛嗪、茶苯海明、奋乃静、盐酸异丙嗪
肌肉骨骼、关节疼痛,头痛	布洛芬、对乙酰氨基酚、可待因

续表 8

不良反应	常用辅助药物
皮肤反应, 瘙痒	氢化可的松乳膏、炉甘石洗剂、止痒药水
系统性过敏反应	抗组胺药品(苯海拉明、氯苯那敏、茶苯海明), 皮质类固醇(泼尼松、泼尼松龙、地塞米松)
支气管痉挛	吸入性 β -受体阻滞剂(沙丁胺醇等), 吸入皮质类固醇(倍氯米松等), 口服糖皮质激素(强的松、泼尼松龙), 注射类固醇药品(地塞米松、甲强龙)
甲状腺功能减退	左旋甲状腺素
电解质降低	根据检测结果补充钾、镁、钙(以口服或静脉用药形式)

的发挥。对肝药酶的诱导强度从高到低依次为利福平、利福喷丁、利福布汀。利福布汀与甲基红霉素、氟康唑合用时, 后二种药物可抑制以肝脏微粒体 CYP 介导的利福布汀的代谢, 故可增加利福布汀及其代谢产物的血药浓度, 从而增加利福布汀相关的不良反应(如中性粒细胞减少)的发生率; 同时, 在联用时甲基红霉素的血药浓度虽降低, 但其血浆活性代谢产物(14-OH-甲基红霉素)的浓度却会增加。

有研究认为利福布汀、利福平与贝达喹啉联用时, 利福霉素类药物可影响贝达喹啉的血浆药物浓度, 因此需要适当调整后者的药物剂量以保证抗结核治疗的有效性。

2. 抗结核与抗精神病类药物的相互作用: 抗精神病药物(如抗抑郁药品)与抗结核药物之间具有较明显的相互作用, 如异烟肼和利奈唑胺。由于利福平会降低抗精神病药物诱导酶的作用, 因此两类药品的联用容易诱发精神病的发作。

3. 氨基糖苷类与其他药品的相互作用: 氨基糖苷类药品在与二性霉素 B、万古霉素、头孢霉素、顺铂及袢利尿剂合用时, 容易被诱发该类药品的耳毒性、肾毒性等不良反应。此外, 由于该类药品有潜在的神经肌肉阻滞作用, 在与神经肌肉阻滞剂类药品联用时容易发生呼吸肌无力而导致呼吸抑制, 在重症肌无力的患者中此种不良反应更加容易发生; 建议特别在围手术期应加强不良反应的监测。注意不能与多肽类药品联合使用。

4. 氟喹诺酮类药品与其他药品的相互作用: 含有钙、镁、铝等制酸剂能干扰喹诺酮类药品的吸收而影响其药物浓度, 硫酸铝也能影响喹诺酮类药品的吸收, 因此两种药品需要隔开 2 h 以上服用, 防止发生相互的影响; H₂ 受体阻断剂却对喹诺酮类药品无明显相互作用, 因此需要同时护胃治疗的结核病患者尽可能使用 H₂ 受体阻断剂, 避开使用碱性制酸剂。

5. 其他药物之间的相互作用: 异烟肼是

CYP3A4 的弱抑制剂, 可抑制抗癫痫药品的代谢, 故联用时抗癫痫药品应减量。左氧氟沙星与茶碱类药品联用时, 左氧氟沙星可通过抑制肝微粒体细胞色素 P450 系统的同工酶, 引起茶碱类药品的代谢减慢, 血药浓度升高, 可增加茶碱类药品不良反应的发生。左氧氟沙星同样可抑制华法林的代谢, 使华法林的浓度提高、抗凝作用增强; 与口服降糖药品联用时, 可引起低血糖。因此, 在喹诺酮类药品与上述药品联用时, 要注意由于相互作用可能产生的血药浓度的改变, 应该进行及时监测、及时处理。

对氨基水杨酸钠也可增强抗凝药品的作用, 两者联用时后者的剂量需要调整。对氨基水杨酸钠可影响利福平的吸收, 导致利福平的血药浓度降低, 两药联用时需要间隔至少 6 h。

氯法齐明是细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4 的抑制剂, 而贝达喹啉是 CYP3A4 作用的底物; 因此, 两者联合使用治疗耐多药结核病时, 氯法齐明可能会增加贝达喹啉的浓度, 从而可能增加其不良反应的发生。虽然一项研究未获得明显证据, 但仍然不能排除氯法齐明对贝达喹啉可能造成的影响。

利奈唑胺在临床使用时可展现中、轻度的对单胺氧化酶非选择性的抑制作用。因此, 该药在与其他含 5-羟色胺制剂联用时, 可能会增加体内 5-羟色胺的浓度而引发 5-羟色胺的毒性作用, 称之为 5-羟色胺综合征; 临床表现为精神、植物神经系统的改变, 症状严重者危及生命。故利奈唑胺要尽量避免与含 5-羟色胺类的制剂联用, 假若不得不联用则需要警惕潜在可能发生的不良反应。

贝达喹啉作为全新的抗结核药物, 其与 CYP3A4 诱导剂(如利福霉素类药物)联用时可降低血药浓度, 从而影响贝达喹啉的治疗作用; 与 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑或伊曲康唑)联用时可增加血药浓度, 从而导致贝达喹啉的不良反应风险升高。由于贝达喹啉有延长患者 Q-T 间期的作用, 因此与其他延长 Q-T 间期的药品(比如莫西沙星

或氯法齐明)联用时,可能会叠加或协同 Q-T 间期延长的作用,因此需要加强对心电图及 Q-T 间期的监测。

第三章 耐药结核病的化学治疗方案

一、利福平敏感的耐药结核病

(一)利福平敏感的耐药结核病化学治疗方案制订原则

利福平敏感的单耐药和多耐药肺结核患者制订化学治疗方案时,选择药物的原则是一线抗结核药品应尽量选择,不能组成 4 种药品有效方案时优选二线抗结核药品。

(二)单耐药的利福平敏感结核病(MR-RS-TB)

强化期至少选择 4 种、继续期至少选择 3 种有效的一线抗结核药品,只有在无足够数量的有效的一线抗结核药品组成方案时,方考虑从二线抗结核药品中选择用药。原则上不推荐选用二线口服抗结核药品和其他种类抗结核药品。有效药品的参考标准见总论中“耐药结核病化学治疗方案的设计”。

鉴于目前我国大部分地区不能开展对吡嗪酰胺的药敏试验,而乙胺丁醇药敏试验的可靠性不高,因此主要关注的是异烟肼耐药。

单耐异烟肼者,推荐从氟喹诺酮类药品中选择左氧氟沙星,同时推荐吡嗪酰胺全疗程使用。推荐治疗方案为 6~9R-Z-E-Lfx。

(三)多耐药的利福平敏感结核病(PDR-RS-TB)

1. 治疗原则:(1)强化期至少选择 4 种、继续期至少选择 3 种有效的一线 and 二线抗结核药品。当耐 2 种以上一线抗结核药品时,吡嗪酰胺耐药的可能性明显增大,除非有可靠证据说明吡嗪酰胺有效,否则不应该将其作为核心药品对待,方案中在药品书写排序时应置于最后。(2)原则上不推荐选用其他种类抗结核药品。(3)含耐异烟肼的多耐药结核病,推荐从氟喹诺酮类药品中选择左氧氟沙星。(4)含耐链霉素者或不能耐受链霉素的多耐药结核病,应选择 1 种二线注射类药品。注射用药周期一般为 3 个月。(5)总疗程一般为 9~12 个月。

2. 治疗方案:(1)耐异烟肼等 2 种一线抗结核药品时,推荐方案为 3S-R-Lfx-Z-E/9R-Lfx-Z-E。方案注解:总疗程 12 个月。强化期 3 个月,每日使用链霉素、利福平、左氧氟沙星、吡嗪酰胺和乙胺丁醇;继续期 9 个月,每日使用利福平、左氧氟沙星、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。(2)耐异烟肼等 3~4 种一线抗结

核药品时,推荐方案为 3S-R-Lfx-Pto-Z/15R-Lfx-Pto-Z。方案注解:总疗程 18 个月。强化期 3 个月,每日使用链霉素、利福平、左氧氟沙星、丙硫异烟胺和吡嗪酰胺;继续期 15 个月,每日使用利福平、左氧氟沙星、丙硫异烟胺和吡嗪酰胺。

二、利福平耐药结核病

(一)长程治疗方案

利福平耐药结核病的长程治疗方案是指至少由 4 种有效抗结核药品组成的 18~20 个月的治疗方案,可为标准化或个体化,该方案适合于所有利福平耐药结核病患者。随着新诊断方法的不断出现,耐药结核病治疗方案的选择越来越个体化。根据有效性与安全性的最新证据,将长程方案中使用的抗结核药物按先后顺序重新划分为 3 组。

A 组为首选药品,B 组为次选药品,当 A 组和 B 组药品不能组成方案时可以添加 C 组的药品。不过,贝达喹啉和德拉马尼使用超过 6 个月的安全性和有效性证据不足,贝达喹啉和德拉马尼同时使用的证据不足。

此外,还应考虑以下几点:口服药品优先于注射剂、药敏试验结果有无、现有药敏试验方法的可靠性、群体耐药性水平、患者既往用药史和对药物的耐受性,以及潜在的药品间的相互作用。

1. 选药原则:(1)采用长程方案的利福平耐药结核病患者,方案中应包括所有 3 种 A 组药品和至少 1 种 B 组药品,以确保治疗开始时至少有 4 种可能有效的抗结核药品,并且在停用贝达喹啉后的方案中至少有 3 种药品。如果只使用 1 种或 2 种 A 组药品,则应包括 2 种 B 组药品。如果方案不能单纯由 A 组和 B 组的药品组成,则添加 C 组药品组成方案。(2)口服药品优先于注射剂。(3)在使用碳青霉烯类药品时需要添加克拉维酸时,可以使用阿莫西林-克拉维酸,但其不能单独算为 1 种药品,也不能单独使用。(4)只有药敏试验结果证实敏感时,才能考虑使用 Am 或 Cm,同时应进行严格的听力监测。只有不能使用 Am 或 Cm,且药敏试验结果证实对 Sm 敏感时,才考虑使用该药品。

2. 方案推荐:具体如下。

1)MDR-TB:(1)推荐方案 1。6Lfx(Mfx)-Bdq(Lzd)-Cfz-Cs-Z(E,Pto)/12~14Lfx(Mfx)-Cfz-Cs-Z(E,Pto);(2)推荐方案 2。如无法获得 Bdq 和 Lzd,6Mfx(Lfx)-Cfz-Cs-Am(Cm)-Pto(E,Z)/12~14Mfx(Lfx)-Cfz-Cs-Pto(E,Z)。

2)Pre-XDR-TB:(1)若对氟喹诺酮类药品耐

药,推荐方案 1: 6Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Z (Pto)/14~18Lzd-Cfz-Cs-Z(Pto);推荐方案 2: 6Lzd(Bdq)-Cfz-Cs-Am(Cm)-Z-Pto/14~18Cfz-Cs-Z-Pto。(2)若对二线注射剂耐药,推荐方案为: 6Lfx (Mfx)-Bdq (Lzd)-Cfz-Cs-Z (Pto)/12~14Lfx (Mfx)-Cfz-Cs-Z (Pto)。

3. 注意事项:(1)由于目前国内大多数医院都不具备对吡嗪酰胺进行药敏试验的能力,故如果根据既往用药史,考虑对吡嗪酰胺耐药可能性较大时,在选择 C 组药品时,不应首选吡嗪酰胺。(2)乙胺丁醇的药敏试验结果由于准确性和可重复性较差,可根据患者的治疗史和当地的耐药流行情况综合判定,尤其是复治患者,即使乙胺丁醇的药敏试验结果显示为敏感,如果在既往病史中已长期使用,不应认为其是一种有效的药品。(3)若尚不具备氟喹诺酮类药品快速药敏试验的检测能力,对于氟喹诺酮类药品使用时间不超过 1 个月的患者,可以先选择氟喹诺酮类药品作为方案中的用药,待氟喹诺酮类药品传统药敏试验结果出来后,再行调整。(4)若因各种原因无法采用上述推荐方案时,可根据耐药结核病的化学治疗原则及方案的选药原则组成个体化治疗方案。

(二)短程治疗方案

利福平耐药结核病的短程治疗方案疗程为 9~12 个月,其药品组成和疗程可因背景及证据不同而异(表 9)。

1. 入选标准:未接受或接受二线抗结核药品治疗不足 1 个月的新诊断的患者。

2. 排除标准:(1)对短程方案中任何一种药品耐药或可疑无效(异烟肼耐药除外);(2)曾经使用过方案中 1 种或多种二线药品超过 1 个月(除非已经证实对这些二线药品敏感);(3)对短程方案中的任何药品不能耐受或存在毒性风险(如药品间的相互作用);(4)妊娠;(5)血行播散性结核病、脑膜或中枢神经系统结核病,或并发 HIV 感染的肺外结核病;(6)有器官系统功能不全等不能应用方案中的药品者。

3. 方案推荐: 4~6Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-高剂量 H-E/5Mfx-Cfz-Z-E。

4. 方案调整:(1)总疗程为 9~12 个月,强化期 4~6 个月;(2)如果治疗 6 个月末痰培养阳性,患者出现新的耐药,应转入长程个体化治疗方案。

(三)广泛耐药肺结核治疗方案

广泛耐药肺结核的治疗以个体化方案为主,原则上至少有 5 种有效或者基本有效的抗结核药物。

三、特殊人群耐药结核病治疗方案

(一)育龄妇女耐药结核病

1. 妊娠:结核病对妊娠的影响取决于多种因素,如疾病的严重程度、诊断时胎龄大小、肺外病灶播散的程度、HIV 交叉感染及其治疗方案等。一旦确诊为活动性结核病,应立即开始抗结核药物治疗。妊娠并发结核病时的治疗主要应关注妊娠期前 3 个月应用抗结核药物的致畸性风险,以及治疗过程中药品的不良反应。耐多药结核病的问题日益严峻,若出现耐多药结核病,多需使用二线抗结核药品,但耐多药结核病的治疗方案多具有个体差异。目前,尚缺乏孕妇采用二线抗结核药品治疗的标准指南。本指南推荐根据妊娠不同时期进行分阶段治疗的方案,需要通过患者、患者家属和医生在分析治疗利弊后,在符合社会伦理的情况下共同达成。

妊娠并发耐药结核病治疗应用二线抗结核药品时,应充分权衡风险和益处。妊娠并发耐药结核病并不是终止妊娠的绝对指征。大多数二线药品可能对胎儿产生有害影响,但也有一些二线药品治疗成功的案例。由于大部分药品的致畸作用发生在妊娠早期,治疗如推迟到妊娠 3 个月之后开始则可避免;

表 9 利福平耐药结核病短程治疗方案各类药品于不同体质量情况下的用药剂量表

药品名称	体质量		
	<30 kg	30~kg	>50 kg
莫西沙星(Mfx)(mg)	400	600	800
氯法齐明(Cfz)(mg)	50	100	100
乙胺丁醇(E)(mg)	750	750	1000
吡嗪酰胺(Z)(mg)	1000	1500	2000
异烟肼(高剂量)(H)(mg)	300	400	600
丙硫异烟胺(Pto)(mg)	300	500	700
阿米卡星(Am)(mg)	400	400~600	600~800

但推迟治疗有可能导致孕妇病情快速进展。医生要与患者和亲属充分沟通,告知治疗的利弊和继续妊娠的风险或后果,由患者亲自参与决定是否继续妊娠。如果选择终止妊娠,应在有效的治疗后择期行流产术,术后继续按照耐药结核病进行规范的化学治疗。

不同妊娠阶段抗结核治疗药品选择的建议:

(1)妊娠期禁用或慎用的药品。氨基糖苷类药品在妊娠期属禁忌,尤其是链霉素,在孕期任何时候使用都有耳毒性,引起婴儿先天性耳聋或眩晕;此外,卡那霉素、卷曲霉素、阿米卡星等也会对听神经产生不良反应,不宜使用。异烟胺类药品乙硫异烟胺、丙硫异烟胺已证实在动物实验中有致畸作用,为早孕期内禁用的药品,而在妊娠中晚期对孕妇有较为明显的消化系统不良反应和肝损伤。乙硫异烟胺妊娠期禁用。氟喹诺酮类药品能抑制软骨发育,使关节软骨糜烂或形成水瘤,属禁忌使用药品;氟喹酸在妊娠期和哺乳期均应禁用。环丝氨酸已证实在动物实验中有致畸作用。对氨基水杨酸在孕妇并发结核病患者中也应慎用。贝达喹啉和德拉马尼在孕妇中的使用仍需评估。(2)妊娠 3 个月内(胎儿未成型期)的患者,应该评估是否有条件延迟到妊娠 3 个月后再开始化学治疗。如需要立即治疗可选择 INH 或 Pa、PZA、PAS、Cs、Amx-Clv。选用 Cs 时需要评估患者的精神状况及有无精神系统异常的家族史。有条件时应进行 Cs 的血药浓度监测,同时常规加用维生素 B₆。(3)妊娠 3 个月后(胎儿成型期):可选用 INH 或 Pa、RFP 或 Rfb 或 Rft、PZA、PAS、Cs、Amx-Clv。

分娩后应立即加强抗结核药物治疗,增加 1 种注射类药品或其他有效药品,以确保方案中含 4 种有效的药品。此时强化期和继续期的顺序可适当模糊,保障注射用药期至少达到相关耐药治疗方案的基本要求。

2. 哺乳:推荐活动性耐药结核病的哺乳期妇女进行全程抗结核药物治疗,及时、正确的化学治疗是避免将耐药 MTB 传染给婴儿的最佳方法。在接受治疗的母亲乳汁中,能检测出多数抗结核药品的成分。目前,母乳中药品浓度及其对婴儿潜在不良反应的数据资料很少,尚不十分清楚耐药结核病全程化学治疗对接受哺乳的婴儿造成的影响,因此需要向患者及其家属告知潜在风险,充分权衡利弊后决定是否哺乳。

3. 避孕:非妊娠状态的育龄女性进行耐药结核

病化学治疗过程中应强烈建议其采取有效的避孕措施,必要时采用双重屏障,以避免意外妊娠时药物对胚胎发育造成潜在的不良影响。避孕措施有多种,包括宫内节育器、药物避孕及外用避孕等。选择避孕措施应注意抗结核药物与口服避孕药品的相互影响。利福平会因药物拮抗作用导致避孕效果降低。对于使用不含利福平治疗方案的患者,口服避孕药品没有禁忌。对于利福平敏感的单耐药或多耐药女性患者,在使用口服避孕药品的同时接受利福平治疗过程中可加用其他避孕方式,如外用避孕方法、安全期避孕等。呕吐是口服避孕药品和抗结核药物所共有的不良反应,分开服用有助于减轻呕吐症状或减少发生频率。呕吐反应严重者必要时可采用其他方法避孕,如放置宫内节育器、使用避孕套或外用杀精剂等。

(二)儿童耐药结核病

儿童耐药结核病一般为原发性,系耐药 MTB 传播所致。儿童结核病病原学检出的阳性率较低,难以获得 DST 结果;且目前仍缺乏儿童耐药结核病治疗的数据和经验,因此当前儿童耐药结核病的治疗原则一般是参考成人的治疗方案,但在具体应用时需要更加仔细地权衡每一种药品的利弊和患儿的依从性,在治疗全程密切随访、定期监测药物不良反应;在患儿每次返回医疗机构时,医生均应就可能存在的药物不良反应、治疗疗程、服药依从性等问题对家长及患儿进行教育和辅导,以保证治疗的顺利完成。

1. 接触史:有结核病密切接触史的儿童原发或初始耐药结核病,制订化学治疗方案时应注意参考密切接触者的抗结核药物使用史和 DST 结果;如缺乏患儿或传染源的 DST 结果,可参考本地区的耐药结核病流行特点制定方案。

2. 药品剂量:除乙胺丁醇外,一般按照药品剂量范围的高限使用。治疗过程中需根据患儿体质量变化及时调整药品剂量,一般每个月评估 1 次。

3. 乙胺丁醇:由于对儿童的视神经炎监测更为困难,因此乙胺丁醇在儿童中的推荐剂量为 15 mg/kg 体质量,而不是治疗成人时应用的 25 mg/kg 体质量。肾功能受损的患儿使用乙胺丁醇时需格外谨慎。

4. A 组(氟喹诺酮类)药品:动物实验结果提示氟喹诺酮类药品可能会影响骨和关节软骨发育。但是对于儿童耐药结核病,通常认为氟喹诺酮类药品治疗利大于弊,可应用于儿童耐多药结核病的治疗;

但在选择该类药品治疗时,要慎重考虑,充分权衡利弊。原则上不推荐氟喹诺酮类药品用于 5 岁以下或体质量低于 10 kg 的儿童,病情危重且无其他有效药品可选择时可谨慎使用,必须严格掌握适应证,并密切观察可能出现的不良反应(如关节软骨变化、中枢神经系统影响等),由此出现的风险和收益需要在用药前与患儿家属讨论并达成共识。该类药品选择的优先顺序为高剂量左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星。其中莫西沙星和其他一些氟喹诺酮类药品可导致心电图 Q-T 间期延长,联合用药时需考虑贝达喹啉、德拉马尼、氯法齐明与其相似的不良反应。

5. B 组药品(二线注射类):阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素(链霉素)可造成耳毒性和肾毒性等严重不良反应。在病情较轻的儿童耐多药结核病治疗中不建议使用。但当儿童对氟喹诺酮类药品耐药,并且无其他药品可供选择时,经权衡利弊后可适当选择该类药品;阿米卡星和链霉素只有在 DST 结果证实为敏感菌株、且必须在有严格的听力监测保障的情况下才考虑使用。

6. C 组药品:丙硫异烟胺、环丝氨酸用于儿童耐药结核病的疗效良好,且易耐受。耐受性差者可调整为一日量分次服用。利奈唑胺和氯法齐明药品说明书虽尚未将儿童结核病纳入为适应证,但由于其在成人中具有良好的疗效,儿童神经病变发生率低于成人,因此也被纳入儿童 C 组抗结核药物,但其优先级别低于丙硫异烟胺和环丝氨酸。利奈唑胺不良反应有乳酸酸中毒、血小板减少症和贫血,停药或减少剂量时可逆,但其造成的周围神经病变很难改善。利奈唑胺最适宜的治疗疗程尚不明确,目前认为服用 6 个月以上的治疗效果较好,但要密切监测其药物不良反应的发生。

7. D 组药品:贝达喹啉缺乏儿童中应用的数据,目前不推荐用于儿童耐多药结核病的治疗。德拉马尼可用于 6~17 岁人群,在儿童和青少年耐多药结核病而又无法应用短程耐多药治疗方案的特殊情况下,可在长疗程方案中加用德拉马尼。贝达喹啉和德拉马尼在成人中使用疗程超过 6 个月时的安全性和有效性尚不明确,长期服用需要严密随访;同时目前也缺少其在中国儿童人群中的有效性和安全性数据,因此暂不推荐在耐药结核病患儿中使用贝达喹啉和德拉马尼。

8. 其他需要注意的事项:药物的选择除了需要权衡利弊之外,其他需要考虑的原则包括:口服药品优先于注射类药品;DST 的结果;不同药品现有

DST 方法的可靠性;当地人群的耐药结核病流行特点;患者之前的药品使用情况;儿童对药品的耐受性;潜在的药品之间的相互作用。

9. 存在的问题:儿童是一个处于生长发育期的个体,不同年龄儿童对药物的代谢能力存在差异;此外,药物代谢基因的差异也会直接影响抗结核药物的疗效。因此,非常有必要开展抗结核药物在我国结核病患儿中的药代动力学/药效学研究,以期为制定我国儿童的有效抗结核化学治疗方案提供依据。

(三)老年耐药结核病

首先,要排除老年患者中是否存在 NTM 感染,搞清楚是否为耐药肺结核并发 NTM 肺病,如果为后者(耐药肺结核并发 NTM 肺病),应该先进行耐药肺结核治疗,因为耐药肺结核是明确的传染性疾病,而 NTM 肺病可能仅在明确抵抗力低下人群中传播,且传播毒力较小。

老年耐药结核病要遵循耐药结核病的治疗原则,根据老年患者生理机能减退的特殊性,即各脏器的储备力随着年龄的不断增加而功能逐渐下降的特点,老年患者服用抗结核药物后较青年患者会产生更多的不良反应。因此老年患者应按年龄分层选择药品,特别是 ≥ 70 岁的中高年龄患者,选药品种要适当酌减,以选 3~4 种有效敏感的抗结核药物为宜。老年耐药患者慎用公认为肝毒性大的药品,如:PZA、Pto 等;慎用具有肾损伤的注射剂,如:Sm、Am、Km、Cm;在使用剂量上选择安全范围的低限,有血药浓度监测指导用药剂量则更可靠。首选杀菌剂和不良反应小的抗结核药物。

经过临床实践,老年耐药结核病患者的用药可以从以下药品中选择,并且在选用时要特别注意各种药品的不良反应。

1. Lfx 或 Mfx:注意 Lfx 可引起关节肌肉疼痛;而 Mfx 对 ≥ 90 岁的高龄患者可发生心电图 Q-T 间期延长,致患者心律失常;Mfx 广谱抗生素的作用可致患者引起菌群失调。

2. Pa:Pa 由 1 分子 INH 和 1 分子 PAS 加成的化合物,其抗结核作用优于 INH,对 INH 耐药时仍有 50% 患者对 Pa 敏感。注意 INH 对于慢乙酰化的老年患者会出现末梢神经炎;部分老年患者服用该药可有胃肠反应。

3. Cfz:主要是会产生皮肤的红染,个别对肝功能有影响。

4. Cs:主要是对精神系统的影响,如抑郁和失眠或烦躁不安等,多数患者适当减量可接受继续治

疗,一般 0.25 g/次,2~3 次/d。

5. Clr:主要是胃肠反应,多数老年患者可接受,需要监测肝功能和血常规等,选择剂量要低于非老年患者,一般 0.25 g/次,2~3 次/d,以不超过 1 g/d 为宜。

6. PAS:主要是胃肠反应和肝损伤,但其肝毒性一般低于 PZA 和 Pto;口服 PAS 不能接受时改为静脉点滴,6~10 g/次,1 次/d,不宜超过 12 g/d。

7. 其他药品:Amx-Clv,疗效不确定;Lzd 老年患者长期应用安全性有顾虑;Bdq 老年患者长期应用安全性没有确定,有心电图 Q-T 间期延长风险等。

(四)糖尿病并发耐药结核病

糖尿病并发耐药结核病的治疗原则:首先控制血糖在先,特别强调血糖控制要达到良好水平;可选胰岛素和二甲双胍控制血糖,且二甲双胍对肺结核治疗具有辅助作用。耐药结核病治疗主要是预防或避免糖尿病并发症的加重,即防止糖尿病的并发症与抗结核药物的不良反应相加,导致产生更严重的糖尿病并发症。如:糖尿病并发末梢神经炎、视神经炎和糖尿病肾病等。对末梢神经有影响的药品(如 Pa、E 和 Lzd)需慎用或减量应用,用时密切监测视神经(眼底和视野等)改变和四肢末梢有无麻木等;对可致肾损伤的注射剂要慎用或隔日应用,要密切监测尿常规、肾功能及听力等。制订化疗方案时应选至少 5 种有效敏感的抗结核药物,可从以下药品中选择:Lfx(Mfx)、Pto、PAS、Cs、Cfz、Clr、Z、Pa、E 和 Lzd 等。

注意有些抗结核药物会干扰糖代谢,如:PZA 和 Pto 等,需要监测血糖和调整胰岛素等降糖药品的用量,必要时需要内分泌科医生共同参与糖尿病

患者的血糖控制。因为血糖控制是否良好,决定结核病治疗是否能成功。

对已出现糖尿病并发末梢神经炎、视神经炎或糖尿病肾病者,则根据患者肝功能和血、尿常规检测情况进行综合考虑,不同的并发症应该分别采取不同的个体化治疗,注意经过肾脏排泄的药品要适当减量;治疗原则:控制血糖必须达到良好水平,至少要选择 5 种有效敏感的抗结核药物,总疗程为 18~24 个月。

(五)并发 HIV 感染耐药结核病患者的治疗

1. 耐药结核病治疗方案选择:参照关于耐药结核病治疗方案选择的其他章节制订化疗方案。

2. 抗 HIV 治疗启动时机:(1)对于所有需要使用二线抗结核药品的耐药结核病并发 HIV 感染患者,建议不管 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平如何,都应该在抗结核药物治疗开始后尽早进行 ART。(2)CD4⁺T 淋巴细胞计数<50 个/ μ l,建议肺结核患者抗结核药物治疗开始后 2 周内即进行 ART;CD4⁺T 淋巴细胞计数 $\geq$ 50 个/ μ l,在抗结核药物治疗开始后 8 周内即进行 ART。耐药结核病(MDR-TB 或 XDR-TB),在确定 MTB 耐药而开始使用二线抗结核药品后 2~4 周内进行 ART。

3. 抗结核药物与一线抗 HIV 药品的相互作用:目前推荐的是含利福平的抗结核化学治疗方案与依非韦伦为基础的 ART 方案联合应用。若患者不能耐受依非韦伦和奈韦拉平,可应用含利福布汀的抗结核药物治疗方案联合含利托那韦激动剂的蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂的 ART 方案组合。上述药品联合应用时,需要针对性地将利福布汀每日剂量进行调整。抗结核治疗药品与抗 HIV 治疗药品具体的相互影响及剂量调整见表 10。

表 10 抗 HIV 和抗结核治疗药品的相互作用

抗结核药品	抗 HIV 药品	联合用药对彼此的影响	临床注意及推荐剂量
利福平	依非韦伦	依非韦伦的药-时曲线下面积(AUC)下降 26%	保持依非韦伦原剂量,建议有条件者检测血浆药物浓度;部分临床专家建议对于体质量>60 kg 者,增加依非韦伦剂量至 800 mg
	利匹韦林	利匹韦林的 AUC 下降 80%	不推荐联合用药
	所有蛋白酶抑制剂	蛋白酶抑制剂浓度下降大于 75%	不可联合用药,即使加用利托那韦的蛋白酶抑制剂者亦不可合用
	多替拉韦(DTG)	利福平与 DTG(50 mg/次,2 次/d)合用时,较单用 DTG(50 mg/次,2 次/d)者,DTG 的 AUC 下降 54%,血浆谷浓度下降 72%;利福平与 DTG(50 mg/次,2 次/d)合用时,较单用 DTG(50 mg/次,1 次/d)者,DTG 的 AUC 上升 33%,血浆谷浓度上升 22%	对于无可疑或者确定的整合酶抑制剂耐药突变者,推荐 DTG(50 mg/次,2 次/d);若有可疑或确定耐药突变者,建议将利福平换为利福布汀

续表 10

抗结核药品	抗 HIV 药品	联合用药对彼此的影响	临床注意及推荐剂量
	EVG/COBI/TDF/FTC EVG 联用 PI/r	可能会明显降低 EVG 和 COBI 浓度	不可合用
	拉替拉韦	利福平与拉替拉韦(400 mg/次, 2 次/d)合用时,比 单用拉替拉韦(400 mg/次, 2 次/d)者,拉替拉韦的 AUC 下降 40%,谷浓度降低 61%;利福平与拉替 拉韦(800 mg/次, 2 次/d)合用时,较单用拉替拉韦 (400 mg/次, 2 次/d)者,拉替拉韦的 AUC 上升 27%,谷浓度降低 53%	推荐拉替拉韦剂量:800 mg/次, 2 次/d; 密切检测抗病毒疗效或考虑将利福平换为 利福布汀
利福布汀	依非韦伦	利福布汀浓度下降 38%	利福布汀剂量 450~600 mg/d;或利福布汀 每次 600 mg,每周 3 次给药(依非韦伦未与 蛋白酶抑制剂联用者)
	利匹韦林	利匹韦林的 AUC 下降 46%	不建议联合用药
	洛匹那韦-利托那韦	与 300 mg/d 的利福布汀单用相比较,洛匹那韦-利 托那韦联合应用利福布汀(150 mg/d)者,利福布汀 的 AUC 增加 203%,其代谢物的 AUC 升高 375%	利福布汀 150 mg/d 或 300 mg/次、每周 3 次。建议监测抗结核药物的疗效,以及进 行血药浓度测定。此处药物动力学(PK) 数据来源于健康志愿者。但有报道称,同 样给药剂量下 HIV 感染者利福布汀的体 内浓度要低于健康志愿者
	多替拉韦(DTG)	利福布汀采用 300 mg/d 剂量者,DTG 的 AUC 无 明显变化,谷浓度降低 30%	没必要调整剂量
	EVG/COBI/TDF/FTC	利福布汀(150 mg/次,隔天 1 次)联合 EVG/c/ TDF/FTC(1 次/d),与单用利福布汀(300 mg/次, 1 次/d)相比,利福布汀的 AUC 无明显变化;25-去 乙酰利福布汀的 AUC 增加 625%;EVG 的 AUC 下降 21%、谷浓度下降 67%	不可联合应用
	EVG 联用 PI/r	EVG 代谢和利福布汀的 AUC 无明显变化;25-去 乙酰利福布汀的 AUC 增加 951%	参见利福布汀与蛋白酶抑制剂联合应用时 的剂量调整
	拉替拉韦	拉替拉韦的 AUC 上升 19%、谷浓度下降 20%	没必要调整剂量

注 COBI = 可比司他(cobicistat); EVG = 艾维雷韦; PI/r = 蛋白酶抑制剂/利托那韦; EVG/c/TDF/FTC = 艾维雷韦/可比司他/替诺福韦/恩曲他滨

4. 结核相关的免疫重建炎症反应综合征(TB-IRIS)的诊断及处理:TB-IRIS 多表现为启动 ART 前、抗结核药物治疗后症状改善,在开始 ART 的数周内出现新的或者复发性的,以及新的、恶化的或者复发的临床和影像学上的结核感染表现。目前, TB-IRIS 的诊断依据是临床表现的集合:抗结核药物治疗后而未进行 ART 时,结核症状改善;启动 ART 后不久结核症状加重。该诊断需要与耐药结核病相鉴别。多数 TB-IRIS 具有自限性,但亦有相当患者需要对症治疗(解热镇痛、止呕等),并且如果症状严重,采用糖皮质激素行抗炎治疗亦须考虑。

第四章 耐药结核病化学治疗方案的调整

一、耐药结核病化学治疗方案的调整指征

(1)患者治疗的依从性差。(2)发生较为严重的药品不良反应。(3)药敏试验结果提示方案存在缺陷。(4)治疗失败。

二、耐药结核病化学治疗方案调整的基本要求

1.调整后的方案符合耐药结核病化学治疗原则:详见相关章节。

2.调整方案经过集体讨论认可:经过集体(专家组)讨论认可,以有效保证方案的调整符合本指南耐药结核病化学治疗的基本原则,以及制定新方案的科学性和合理性,避免个人经验的片面性。

3.选择敏感或未曾使用过的抗结核药物:按照药敏试验结果选择敏感药品,获得药敏试验结果前或无足够药品组成方案时,也可选用未曾使用过的抗结核药物。

4.避免单一加药:避免在治疗过程中随意增加一种药品,或在已经证明治疗失败的方案中单一加药,以避免新增药品发生耐药的风险。

5.调整后治疗方案疗程的计算:调整后的新方案疗程应重新开始计算。因调整方案前的治疗疗效不能得到有效保证,或用药可能不规律,为保证有效

的治疗效果,新的耐药结核病化学治疗疗程应从方案调整并实施之日起重新开始计算。

三、耐药结核病化学治疗方案调整的凡例

(一) 依从性差

依从性涉及众多影响因素,例如患者个人态度、相关的知识、对疾病的信念,也包括医疗卫生系统、经济方面和社会方面等诸多因素。大多数情况下,通过对相关因素进行仔细分析和认真处理后,患者的依从性往往可能因此而提高,继续原有方案治疗。只有在处理无效的情况方可考虑调整治疗方案。

胃肠道反应是影响依从性的众多因素之一,可将有胃肠道反应的药品调整为:①晚上服用;②分次服用;③少量进食后服药。如此调整后胃肠道反应往往可以得到缓解。尽可能避免减量用药;必要时配合使用止呕吐药品(胃复安或昂丹司琼)及加用少量镇静剂。经上述调整后症状改善不满意、对日常生活影响大者,需考虑进行方案调整。

耐多药结核病患者强化期需要使用二线注射类药品至少 6 个月或更长时间。临床实践证明,相当一部分患者因注射部位疼痛而难以承受如此长时间的注射用药。可根据疗效,适当缩短注射用药的疗程或调整为隔日用药,以提高患者的依从性,但最好在痰菌转阴后调整。

(二) 药物不良反应

严重的药物不良反应可能导致耐药结核病患者中断治疗、治疗失败、病情加重甚至死亡。耐药结核病的治疗用药多、疗程长,药物不良反应多见,治疗中要加强做好药物不良反应的检测(如主动检测,使用电话或短信等及时联系)。轻度的药物不良反应无须调整方案;较严重的药物不良反应,经对症处理无效时,应考虑更换相应药物甚至重新调整治疗方案。例如,利奈唑胺治疗耐药结核病有效,甚至被认为是关键药物之一,但该药有许多严重的不良反应,包括骨髓抑制(贫血、白细胞减少症、血小板减少症和全血细胞减少)、周围神经病变和乳酸性酸中毒等;一旦发生上述不良反应,并且经对症处理和减量使用(300 mg/d)均无效时,需要停止使用该药品。注射类抗结核药品导致的早期听力损伤,通过调整用药频率(每周 2~3 次),或改为卷曲霉素,但听力损伤仍持续甚至加重,应停止使用注射类抗结核药品。

需要特别注意的严重药物不良反应主要有过敏、肝毒性、肾毒性、电解质紊乱、甲状腺功能低下、耳毒性、精神病学障碍、Q-T 间期延长等。

详见耐药结核病化学治疗的常见药物不良反应与处理。

(三) DST 结果提示方案存在缺陷

相当一部分耐药结核病的治疗始于经验性治疗,治疗方案常常需要根据 DST 结果做进一步调整。有的患者治疗期间 DST 结果显示耐药谱发生变化而需要根据疗效调整方案。所有耐多药结核病患者在治疗开始时进行二线抗结核药品的 DST,如果明确存在二线药物耐药,需要根据疗效调整治疗方案。

(四) 疗效不佳或治疗失败

以细菌学检查结果为主要评价指标,结合临床情况(症状、影像学)对疗效和治疗转归进行客观分析,以决定是否需要延长疗程或中止治疗。通常情况下,对利福平敏感的单耐药和多耐药结核病持续 5 个月痰培养阳性、耐利福平的单耐药和多耐药结核病持续 8 个月痰培养阳性、耐多药结核病持续 12 个月痰培养阳性时,提示治疗可能失败,往往需要调整方案。

以下情况需注意:(1)单独一次痰培养阳性可能是疗效不佳,也可能是实验室污染或误差所致。痰涂片阳性、培养阴性提示痰涂片阳性可能是由于死菌存在所致。(2)强化期末痰涂片或培养阳性患者应延迟进入继续期,如果临床症状及影像学提示病情好转,不需要重新调整治疗方案。(3)治疗期间如果发现对氟喹诺酮类药品或二线注射剂获得性耐药的证据,治疗失败的可能性增加。(4)确认治疗失败后应着手制定新的治疗方案。

(五) 其他特殊情况

妊娠、哺乳、儿童和老年人等特殊群体的治疗方案调整原则参照本指南的相关部分。

第五章 耐药结核病化学治疗的转归

一、对利福平敏感耐药结核病化学治疗的转归包括对利福平敏感的单耐药和多耐药结核病。

1. 治愈:完成规定疗程,疗程结束时连续 2 次痰涂片和培养阴性,每次间隔至少 30 d,第 2 次阴性结果在疗程的最后 1 个月末。

2. 完成治疗:完成规定疗程并且无失败证据,但缺少疗程最后 1 个月末痰涂片或培养的结果(包括未开展检测和无法获得结果),此前痰涂片和培养阴性。

3. 失败:治疗至第 5 个月末或疗程结束时痰涂片或培养阳性。

4. 死亡:治疗过程中由于任何原因所致的死亡。

5. 失访:由于任何原因导致治疗中断连续 2 个月或以上。

6. 不能评价:包括患者转诊到其他医疗机构或不知其治疗转归。

7. 成功治疗:包括治愈和完成治疗。

二、对利福平耐药结核病化学治疗的转归

包括耐利福平的单耐药、多耐药、耐多药和广泛耐药结核病。

1. 治愈:完成规定疗程,不存在治疗失败的证据,且强化期后(如果没有界定强化期疗程,建议最长为 8 个月,下同)至少连续 3 次培养阴性,且间隔至少 30 d。

2. 完成治疗:完成规定疗程,不存在治疗失败的证据,但强化期后未能获得连续 3 次、每次间隔至少 30 d 的培养阴性结果。

3. 失败:由于下列任一原因终止治疗,或者需要永久性更改治疗方案中至少 2 种抗结核药品:(1)强化期结束时没有出现阴转;(2)转阴后在继续期发生细菌学复阳;(3)证据表明对氟喹诺酮类药品或二线注射剂产生获得性耐药;(4)药品不良反应。

4. 死亡:治疗过程中由于任何原因所致的死亡。

5. 失访:由于任何原因导致治疗中断连续 2 个月或以上。

6. 不能评价:包括患者转诊到其他医疗机构或不知其治疗转归。

7. 成功治疗:包括治愈和完成治疗。

三、耐药结核病化学治疗转归的有关术语说明

1. 细菌学阴转:连续 2 次痰培养分枝杆菌阴性,且每次间隔至少 30 d。阴转时间为第 1 次痰培养阴性的标本收集时间。

2. 细菌学复阳:在细菌学阴转后,患者连续 2 次痰培养分枝杆菌阳性,每次间隔至少 30 d。

3. 耐药结核病化学治疗的终止:完成规定疗程,达到或未达到治疗成功标准。未达到治疗成功标准者应重新启动耐药结核病化学治疗。

4. 耐药结核病化学治疗的中止:治疗过程中出现以下情况之一者,经集体讨论后确认需要中止正在进行的耐药结核病化学治疗,重新调整治疗方案。(1)治疗启动后痰培养持续阳性,经菌种鉴定为 MTB 者;(2)对利福平敏感的单耐药和多耐药结核病患者持续 5 个月痰培养阳性者;(3)耐利福平的单耐药和多耐药结核病患者持续 8 个月痰培养阳性者;(4)耐多药结核病患者持续 12 个月痰培养阳性

者;(5)广泛耐药结核病患者持续 16 个月痰培养阳性者。(6)治疗过程中出现严重的药物不良反应,经积极对症处理后无效者。(7)治疗过程中出现新的耐药,尤其是发现氟喹诺酮类、二线注射类药品耐药的证据,需要更换治疗方案中 2 种及以上药品者。

注:国内外认可的菌种鉴定和耐药分子诊断技术适用于本指南耐药结核病化学治疗转归的评价。

第六章 耐药结核病化学治疗的管理

单耐药和多耐药结核病患者化学治疗管理可参考初治和复治肺结核患者的化学治疗管理,耐利福平结核病和广泛耐药结核病患者化学治疗管理则可参照耐多药结核病患者化学治疗管理执行。下面重点就耐多药肺结核患者的化学治疗管理做一阐述。

耐多药肺结核患者治疗疗程长达 24 个月甚至更长,治疗难度大,一旦治疗失败将会引起更大的公共卫生问题。为保证患者在治疗过程中坚持规律用药,完成规定的疗程,必须在治疗全过程对患者采取有效的治疗管理措施。

一、治疗管理方式

耐多药肺结核患者均应采取全程督导化学治疗,即在治疗全过程中,患者每次用药均在接受过专门培训的医护人员直接督导下进行。不推荐耐多药肺结核患者采用家庭督导的服药方式。

对耐多药肺结核患者主要采用住院与门诊治疗相结合的方式进行治疗管理。这是由于多数耐多药肺结核患者病情严重,有并发症和(或)并发其他疾病;治疗时间长、使用药品种类多,故容易出现严重的药物不良反应。因此,确诊后应首先住院治疗,待病情相对稳定、治疗方案确定后,可出院继续在社区或村卫生室进行治疗管理。对于那些因经济困难等原因不愿意住院治疗的,可采用全程门诊治疗的方式。

二、住院治疗管理

住院期间,医院负责患者的治疗方案制订、健康教育、治疗管理、发现和处理药物不良反应等。(1)结核病临床医生讨论制订患者的化学治疗方案。(2)主管护士每日督导患者用药,做到:送药到手,看服到口,并及时填写“患者治疗服药卡”。(3)按治疗监测要求对患者进行痰涂片、痰培养、胸部 X 线摄影、肝肾功能、电解质等检查。(4)监测患者药物不良反应的发生情况,做到及时发现、及时处理。(5)密切关注患者的心理健康,对患者进行耐多药肺结核

治疗相关知识的健康教育,特别是坚持完成全疗程治疗与痊愈的关系、常见的药物不良反应和与医生联系的方法等。(6)主管医生在患者出院时向患者开具后续治疗方案、随访复查时间等,并通知疾病预防控制中心落实患者出院后的治疗管理。

三、门诊治疗管理

县(区)级疾病预防控制机构(简称“疾控机构”)接到耐多药结核病患者出院通知后,要确定患者出院后门诊治疗管理的场所、督导人员、督导方式等。在患者出院后 72 h 内,县(区)级疾控机构与乡医、村医(社区医生)开始第一次入户随访,落实具体治疗管理。患者出院后的治疗管理要纳入基本公共卫生服务项目,按照《结核病健康服务管理规范》的要求进行。

志谢 本指南修改意见提供者如下(按姓氏笔画排序)

方勇 邓国防 仵倩红 孙蕾 杜建 李辉
李明武 杨坤云 陈伟生 武艳霞 金龙 郝晓辉
郭述良 梅早仙 曹文利 梁建琴 彭丽

注:本指南参考文献按照改良的哈佛体系著录。

参 考 文 献

- [1] 李琦,姜晓颖,高孟秋,等. 18 个月化疗方案对耐多药肺结核患者的治疗效果分析. 中国防痨杂志, 2019, 41(3): 294-301.
- [2] 王敬,荆玮,陈维,等. 含环丝氨酸方案治疗耐多药肺结核患者发生不良反应的临床分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(8): 810-814.
- [3] 中华医学会结核病学分会, 抗结核药物超说明书用法专家共识编写组. 抗结核药物超说明书用法专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 447-460.
- [4] 苏伟,李仁忠,阮云洲,等. 208 例耐多药肺结核患者治疗转归及影响因素分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(6): 593-598.
- [5] 李仁忠. 我国耐多药结核病防治管理中的常见问题及对策. 中国防痨杂志, 2018, 40(6): 553-556.
- [6] 代晓琦,李仁忠,阮云洲,等. 异烟肼对利福平单耐/多耐药肺结核患者治疗效果的分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(6): 564-569.
- [7] 林明冠,吴元东,朱中元,等. 基因芯片技术在结核分枝杆菌耐药检测中的效果分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(1): 58-62.
- [8] 崔振玲,陆俊梅,杨华,等. 复治肺结核患者对氟喹诺酮类药物交叉耐药情况的体外研究. 中国防痨杂志, 2017, 39(1): 51-56.
- [9] 沙巍,张青,崔文玉,等. 首次复治肺结核患者短程化疗新方案的临床研究. 中国防痨杂志, 2017, 39(1): 39-45.
- [10] 闫丽萍,吴哲渊,张祖荣,等. 初治耐多药肺结核患者采用初治标准方案治疗的前瞻性临床研究. 中国防痨杂志, 2017, 39(1): 33-38.
- [11] 胡彦,逢宇,郑惠文,等. 耐多药结核分枝杆菌对贝达喹啉的耐药性及其与基因型关系分析. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016, 36(12): 906-911.
- [12] 王前,宋媛媛,王玉峰,等. 158 株耐多药结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药及相关基因突变情况研究. 中国防痨杂志, 2016, 38(9): 712-717.
- [13] 张治国,杜春英,张倩,等. 我国结核分枝杆菌 *gyrA* 不同突变类型对氟喹诺酮类药物耐药水平的相关性研究. 中国防痨杂志, 2016, 38(9): 706-711.
- [14] 李仁忠,王黎霞. 实验室新技术用于耐药结核病诊断流程的建议. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(7): 568-569.
- [15] 张琳琳,杨华,肖和平,等. 棋盘法检测复治新方案核心药物对耐多药和广泛耐药结核分枝杆菌体外的联合作用. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 464-468.
- [16] 李琦,姜晓颖,梁建琴,等. 含左氧氟沙星或含莫西沙星方案治疗耐多药肺结核的疗效分析. 中国防痨杂志, 2016, 38(6): 436-442.
- [17] 孟庆琳,王玉峰,逢宇,等. 耐多药结核分枝杆菌耐药相关基因突变特征分析. 中国防痨杂志, 2016, 38(2): 116-121.
- [18] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会办公厅. 关于印发结核病健康管理服务规范的通知. 国卫办基层函[2015] 880 号. 2015-10-15.
- [19] 吴哲渊,张青,张祖荣,等. 上海市耐多药肺结核防治管理模式效果评价. 中国防痨杂志, 2015, 37(11): 1118-1125.
- [20] 张青,闫丽萍,刘钰彬,等. 耐药结核病化疗方案调整之我见及案例分析. 中国防痨杂志, 2015, 37(11): 1113-1117.
- [21] 中国防痨协会. 耐药结核病化疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [22] 孙勤,肖和平. 结核分枝杆菌耐药性分子检测方法的新进展. 诊断学理论与实践, 2015, 14(5): 464-467.
- [23] 肖和平,方勇. 耐药结核病的流行现状与对策. 诊断学理论与实践, 2015, 14(5): 393-396.
- [24] 王庆枫,王隼,王敬,等. 含不同剂量左氧氟沙星方案的抗耐多药结核病疗效研究. 中国防痨杂志, 2015, 37(2): 161-166.
- [25] 李仁忠,阮云洲,富韵婷,等. 医院和疾病预防控制中心合作防治耐多药结核病的研究. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(10): 753-757.
- [26] 郝晓晖,张占军,刘一典,等. 耐药结核病化疗转归及其影响因素研究进展. 中华传染病杂志, 2014, 32(9): 569-572.
- [27] 苏伟,阮云洲,赵津,等. 91 例耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(7): 560-565.
- [28] 王前,宋媛媛,逢宇,等. 耐氧氟沙星结核分枝杆菌对五种氟喹诺酮类药物交叉耐药的研究. 中国防痨杂志, 2014, 36(6): 453-457.
- [29] 高旭,李静,柳清云,等. 异质性耐药对结核分枝杆菌表型和基因型耐药检测结果的影响. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(4): 260-265.
- [30] 杨华,胡忠义,沙巍,等. 结核分枝杆菌对氧氟沙星耐药的体外诱导及稳定性研究. 中华预防医学杂志, 2014, 48(4): 318-323.
- [31] 申晓娜,赵雁林,肖和平,等. 对氨基水杨酸异烟肼及异烟肼体外抗结核分枝杆菌活性分析. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(2): 132-134.
- [32] 中华医学会结核病学分会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.
- [33] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-507.
- [34] 谢安,肖和平. 环丝氨酸在治疗耐多药结核病方面的应用. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(12): 949-950.
- [35] 桂徐蔚,肖和平,胡忠义,等. 氯法齐明对不同耐药类型结核分枝杆菌的体外抑菌活性研究. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(8): 579-581.
- [36] 高微微,李琦,高孟秋,等. 特殊人群结核病治疗. 北京: 科学出版社, 2011: 148.
- [37] 中国防痨协会. 耐药结核病化疗指南(2009). 中国防痨杂志, 2010, 32(4): 181-198.
- [38] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019. 7. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [39] Pang Y, Jing W, Lu J, et al. No in vitro synergistic effect of bedaquiline combined with fluoroquinolones, linezolid, and clofazimine against extensively drug-resistant tuberculosis. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 94(4): 361-364.
- [40] Wen S, Jing W, Zhang T, et al. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multi-

- drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(7):1293-1296.
- [41] Wang J, Pang Y, Jing W, et al. Efficacy and safety of cycloserine-containing regimens in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide retrospective cohort study in China. Infect Drug Resist, 2019, 12:763-770.
- [42] Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med, 2019, 380(13):1201-1213.
- [43] World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.7. Geneva; World Health Organization, 2018.
- [44] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva; World Health Organization, 2018.
- [45] World Health Organization. Rapid Communication; Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). WHO/CDS/TB/2018.18. Geneva; World Health Organization, 2018.
- [46] Piubello A, At-Khaled N, Caminero JA, et al. Field Guide for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2018.
- [47] Sun F, Li Y, Chen Y, et al. Introducing molecular testing of pyrazinamide susceptibility improves multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study. Eur Respir J, 2019, 53(3). pii: 1801770.
- [48] Liu L, Jiang F, Chen L, et al. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1):183.
- [49] Ma Y, Pang Y, Shu W, et al. Metformin reduces the relapse rate of tuberculosis patients with diabetes mellitus: experiences from 3-year follow-up. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(7):1259-1263.
- [50] Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med, 2018, 6(4):265-275.
- [51] Yan L, Kan X, Zhu L, et al. Short-course regimen for subsequent treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial in China. Clin Ther, 2018, 40(3):440-449.
- [52] Wang Q, Pang Y, Jing W, et al. Clofazimine for treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in China. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4). pii: e02149-17.
- [53] Yu X, Zeng X, Shi W, et al. Validation of cycloserine efficacy in treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3). pii: e01824-17.
- [54] World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. WHO/HTM/TB/2017.05. Geneva; World Health Organization, 2017.
- [55] Pang Y, Zhu D, Zheng H, et al. Prevalence and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):711.
- [56] Tan Y, Li Q, Wang Q, et al. Evaluation of the MTBDRplus 2.0 assay for the detection of multidrug resistance among persons with presumptive pulmonary TB in China. Sci Rep, 2017, 7(1):3364.
- [57] Zhou Y, van den Hof S, Wang S, et al. Association between genotype and drug resistance profiles of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in China in a national drug resistance survey. PLoS One, 2017, 12(3):e0174197.
- [58] Pang Y, Zhang Z, Wang Y, et al. Genotyping and Prevalence of Pyrazinamide- and Moxifloxacin-Resistant Tuberculosis in China, 2000 to 2010. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2). pii: e02170-16.
- [59] World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.14. Geneva; World Health Organization, 2016.
- [60] World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04. Geneva; World Health Organization, 2016.
- [61] World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva; World Health Organization, 2016.
- [62] Pang Y, Dong H, Tan Y, et al. Rapid diagnosis of MDR and XDR tuberculosis with the MeltPro TB assay in China. Sci Rep, 2016, 6:25330.
- [63] Sun Q, Zhang Q, Gu J, et al. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. Pharmacoevid Drug Saf, 2016, 25(8):908-917.
- [64] Mitnick CD, White RA, Lu C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J, 2016, 48(4):1160-1170.
- [65] Sehgal IS, Dhoria S, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol, 2016, 54(4):1133-1136.
- [66] Zhang Q, Wu Z, Zhang Z, et al. Efficacy and effect of free treatment on multidrug-resistant tuberculosis. Exp Ther Med, 2016, 11(3):777-782.
- [67] Pang Y, Wang Z, Zheng H, et al. Pyrazinamide resistance determined by liquid culture at low pH better correlates with genetic mutations in MDR tuberculosis isolates. J Microbiol Methods, 2015, 119:142-144.
- [68] Liu X, Lewis JJ, Zhang H, et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. PLoS Med, 2015, 12(9):e1001876.
- [69] Gupta R, Geiter LJ, Wells CD, et al. Delamanid for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med, 2015, 373(3):291-292.
- [70] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clin Infect Dis, 2015, 60(9):1361-1367.
- [71] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(5):517-524.
- [72] Alifano P, Palumbo C, Pisanisi D, et al. Rifampicin-resistance, *rpoB* polymorphism and RNA polymerase genetic engineering. J Biotechnol, 2015, 202:60-77.
- [73] Li R, Ruan Y, Sun Q, et al. Effect of a comprehensive programme to provide universal access to care for sputum-smear-positive multidrug-resistant tuberculosis in China: a before-and-after study. Lancet Glob Health, 2015, 3(4):e217-e228.
- [74] Zhang Z, Lu J, Liu M, et al. Genotyping and molecular characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. J Infect, 2015, 70(4):335-345.
- [75] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J, 2015, 45(1):161-170.
- [76] Zhang Z, Li T, Qu G, et al. In vitro synergistic activity of

- clofazimine and other antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1):71-75.
- [77] World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2014. 23. Geneva; World Health Organization, 2014.
- [78] World Health Organization. Policy implementation package for new TB drug introduction. WHO/HTM/TB/2014. 22. Geneva; World Health Organization, 2014.
- [79] World Health Organization. Companion handbook to the guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11. Geneva; World Health Organization, 2014.
- [80] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger; no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10):1188-1194.
- [81] Wang L, Zhang H, Ruan Y, et al. Tuberculosis prevalence in China, 1990—2010; a longitudinal analysis of national survey data. *Lancet*, 2014, 383(9934):2057-2064.
- [82] Singhal A, Jie L, Kumar P, et al. Metformin as adjunct anti-tuberculosis therapy. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (263): 263ra159.
- [83] World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013. Geneva; World Health Organization, 2013.
- [84] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. WHO/HTM/TB/2013. 2. Geneva; World Health Organization, 2013.
- [85] European Centre for Disease Prevention and Control. ERLN-TB expert opinion on the use of the rapid molecular assays for the diagnosis of tuberculosis and detection of drug-resistance. Stockholm; European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
- [86] De Lorenzo S, Alfenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1386-1392.
- [87] Zhang Q, Liu Y, Tang S, et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 957-963.
- [88] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2151-2160.
- [89] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2161-2170.
- [90] World Health Organization. Policy statement; automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance; Xpert MTB/RIF system. Geneva; World Health Organization, 2011.
- [91] Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(8): 3068-3070.
- [92] Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance; a multicentre implementation study. *Lancet*, 2011, 377(9776): 1495-1505.
- [93] Armand S, Vanhulst P, Delcroix G, et al. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(5): 1772-1776.
- [94] Bang D. The management of tuberculosis; epidemiology, resistance and monitoring (Review). *Dan Med Bull*, 2010, 57(11):B4213.
- [95] World Health Organization. Policy statement; Molecular Line Probe Assays for rapid screening of patients at risk of Multi-Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Geneva; World Health Organization, 2008.
- [96] World Health Organization. Policy guidance on drug susceptibility testing of second-line antituberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008. 392. Geneva; World Health Organization, 2008.
- [97] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva; World Health Organization, 2008.

(收稿日期:2019-07-26)

(本文编辑:薛爱华)

附件 1

《中国耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》缩略词

ADR (adverse drug reactions): 药品不良反应; AFB (acid-fast bacilli): 抗酸杆菌; AIDS (acquired immunodeficiency syndrome): 获得性免疫缺陷综合征(艾滋病); ALT (alanine aminotransferase): 丙氨酸转氨酶(丙氨酸氨基转移酶); Am (amikacin): 阿米卡星; Amx-Clv (amoxicillin-clavulanate): 阿莫西林-克拉维酸; ART (antiretroviral therapy): 抗逆转录病毒治疗; BCG (Bacillus Calmette-Guérin): 卡介苗; Bdq (bedaquiline): 贝达喏啉; Ccr (creatinine clearance

rate): 肌酐清除率; CDC (Centers for Disease Control and Prevention): 疾病预防控制中心; Cfz (clofazimine): 氯法齐明; Clr (clarithromycin): 克拉霉素; Cm (capreomycin): 卷曲霉素; CNS (central nervous system): 中枢神经系统; Cs (cycloserine): 环丝氨酸; CYP3A4 (cytochrome P450 3A4): 细胞色素 P450 3A4; DILI (drug-induced liver injury): 药物性肝损伤; Dlm (delamanid): 德拉马尼; DOT (directly-observed therapy): 直接面视督导下治疗; DOTS (directly

observed therapy short course):现代结核病控制策略(为我国官方释义,非直接翻译);DR-TB (drug-resistant tuberculosis):耐药结核病;DST (drug susceptibility testing):药物敏感性试验;DS-TB (drug-susceptible tuberculosis):药物敏感结核病;EMB(E) (ethambutol):乙胺丁醇;Eto (ethionamide):乙硫异烟胺;FDC (fixed-dose combination):固定剂量复合制剂;FQ (fluoroquinolone):氟喹诺酮类药物;Gfx (gatifloxacin):加替沙星;HBC (high-burden country):高负担国家;HIV (human immunodeficiency virus):人类获得性免疫缺陷病毒;IGRA (interferon gamma release assay):干扰素释放试验;INH (H) (isoniazid):异烟肼;Ipm-Cln (imipenem-cilastatin):亚胺培南-西司他丁;Km (kanamycin):卡那霉素;Lfx (levofloxacin):左氧氟沙星;LTBI (latent TB infection):潜伏性结核感染;Lzd (linezolid):利奈唑胺;MAC (*Mycobacterium avium-intracellulare* complex):鸟-胞分枝杆菌复合群;MDR (multidrug resistance):耐多药;MDR/RR-TB (multidrug-resistant TB or rifampicin-resistant TB):耐多药结核病或利福平耐药结核病;MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis):耐多药结核病;Mfx (moxifloxacin):莫西沙星;MIC (minimum inhibitory concentration):最低抑菌浓度;Mpm (meropenem):美罗培南;MR-TB (mono-resistant tuberculosis):单耐药结核病;MTB (*Mycobacterium tuberculosis*):结核分枝杆菌;NDR (natural drug resistance):自然耐药(天然耐药);NTM (non-tuberculous myco-

bacteria):非结核分枝杆菌;NTP (national TB control programme):国家结核病控制规划;Ofx (ofloxacin):氧氟沙星;Pa (isoniazid aminosalicylate):帕司烟肼,即对氨基水杨酸异烟肼;PAE (postantibiotic effect):抗生素后效应;PAS (p-aminosalicylic acid):对氨基水杨酸;PAS-Na (p-aminosalicylate sodium):对氨基水杨酸钠;PCR (polymerase chain reaction):聚合酶链式反应;PI (protease inhibitor):蛋白酶抑制剂;PMDT (programmatic management of drug-resistant tuberculosis):耐药结核病规划管理;PPD (purified protein derivative):纯化蛋白衍生物;PR-TB (poly-resistant tuberculosis):多耐药结核病;Pto (protonamide):丙硫异烟胺;PZA(Z) (pyrazinamide):吡嗪酰胺;Q-TcF (QT interval corrected for heart rate (Fridericia method)):Q-T 间期矫正值 (Fridericia 法);Rfb (rifabutin):利福布汀;RFP (R) (rifampicin):利福平;Rft (rifapentine):利福喷丁;RNA (ribonucleic acid):核糖核酸;RR-TB (rifampicin-resistant tuberculosis):利福平耐药结核病;SCC (short-course chemotherapy):短程化疗;ALT (alanine aminotransferase):丙氨酸转氨酶;Sm (streptomycin):链霉素;TB (tuberculosis):结核病;Thz (thioacetazone):氨硫脲;Trd (terizidone):特立齐酮;TSH (thyroid stimulating hormone):促甲状腺激素;ULN (upper limit of normal):正常值上限;Vm (viomycin):紫霉素;WHO (World Health Organization):世界卫生组织;XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis):广泛耐药结核病。

附件 2

《中国耐药结核病化学治疗指南》编委会名单

主 审 刘剑君

主 编 肖和平

副主编 成诗明 李仁忠 初乃惠 沙巍

编 委 (按姓氏笔划排序)

万利亚 马 珺 马 艳 王擷秀 王黎霞 卢洪洲 成诗明 刘剑君
李 琦 李仁忠 肖和平 吴雪琼 沙 巍 沈 鑫 初乃惠 张 雷
陈明亭 陈晓红 陈效友 范 琳 金 奇 赵雁林 钟 球 袁政安
高微微 梅 建 屠德华 端木宏谨 谭守勇